

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR-II

HAZİRAN 2022

EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. HASAN AKGÜL

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2022
ISBN • 978-625-430-209-1

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

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

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



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar-II

Haziran 2022

Editörler

Prof. Dr. Engin şAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM VE BEKLE GÖR TANIMI VE KULLANIMI

Kadir Karkin, Mübariz Aydemirov..... 1

Bölüm 2

DİŞ HEKİMLİĞİNDE ZİRKONYA

Elif YEĞİN 9

Bölüm 3

ORTODONTİDE 3 BOYUTLU TEKNOLOJİLER

Ramak RAHMANİMİRSHEKARLOU, Nilüfer İrem TUNÇER..... 33

Bölüm 4

SIĞIRLARDA KOKSİDİYOZİS

Vural DENİZHAN, Süleyman KOZAT 49

Bölüm 5

DEPLASE EKLEM İÇİ KALKANEUS KIRIKLARI

Ali YÜCE..... 67

Bölüm 6

GIDA İNTOLERANSI

Tahir YILMAZ, Kemal Kaan Tekinşen 79

Bölüm 7

ENTEROENDOKRİN HÜCRELER

Semin GEDİKLİ, Ali Can ÖZCAN..... 95

Bölüm 8

YAŞLILARDA EPİLEPSİ VE PSİKOSOSYAL ETKİLERİ

Yasemin ŞAHİN YILDIZ..... 115

Bölüm 9

FERROPTOZİS MEKANİZMASI VE DİYABETTEKİ ROLÜ

Göktuğ ŞENTÜRK, Durmuş HATİPOĞLU, Tufan KEÇECİ..... 131

Bölüm 10

HALLUKS VALGUSDA TANI VE TEDAVİ

Yasin GÜLER..... 151

Bölüm 11

AROMATİK BİTKİLERİN KANALI ETİ KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sakine DALĞA, Mükremin ÖLMEZ..... 175

Bölüm 12

ORTODONTİK TEDAVİLERİN ÜST FARİNGEAL HAVAYOLUNA ETKİSİ

Aleyna GÜLYOKUŞ, Merve KURNAZ, Emine ULUĞ KAYGISIZ 189

Bölüm 13

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNE YAKLAŞIM VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Süleyman Ersoy..... 215

Bölüm 14

KRONİK STRESİN PERİODONTAL VE PERİ-İMLANTER DURUM ÜZERİNE ETKİSİ

Tuğçe PAKSOY, Gülbahar USTAOĞLU 229

Bölüm 15

MAKROFUNGUSLARIN ANTİKANSER ÖZELLİKLERİ

Ayşe AYDOĞAN 249

Bölüm 16

DİŞ HEKİMLİĞİNDE MİNİ İMPLANT UYGULAMALARI

Selver Suna Başak 269

Bölüm 17

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE UYKU VE HEMŞİRELİK YÖNETİMİ

Serap TUNA 287

Bölüm 18

ANATOMİ EĞİTİMİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Saime Betül BAYGELDİ, Barış Can GÜZEL 301

Bölüm 19

NÖROKİNİN B

Mushap KURU, Merve Sena KUMCU 315

Bölüm 20

SOSYAL MEDYANIN AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜRÜNLERİNİN
SATIN ALINIMINDA ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN TÜKETİCİ
DAVRANIŞLARINA ETKİSİ

Gökçen Aydemir, Hatice Tepe, Batu Can Yaman 333

Bölüm 21

BAZI EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİYLE COVID 19 AŞI ETKİNLİK
VE ETKİLİLİĞİ

Serkan KÖKSOY, Serap KÖKSOY ÇELİK 363

Bölüm 22

OFTALMİK CERRAHİDE ANESTEZİ

Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT 377

Bölüm 23

İRİSİNİN KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONEL ETKİLERİ VE ETKİ
MEKANİZMALARI: KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDAKİ
TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Serdar ŞAHİNTÜRK 389

Bölüm 24

BİR STRES ETKENİ OLAN SOSYAL İZOLASYONUN BEYİN ÜZERİNE
ETKİLERİ

Seval MÜSÜROĞLU KELOĞLAN 407

Bölüm 25

ERKEN DÖNEM ORTODONTİK TEDAVİLER

Meltem MUTLU 427

Bölüm 26

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE KATLANMAMIŞ PROTEİN
CEVABI

ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS AND UNFOLD PROTEIN
RESPONSE

Ashı OKAN, Necdet DEMİR 439

BÖLÜM 1

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM VE BEKLE GÖR TANIMI VE KULLANIMI

*Kadir Karkin¹
Mübariz Aydemirov²*

1 .Op. Dr. , SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği,
kadir_karkin@msn.com, ORCID ID: 0000-0002-4324-3032
2 Op. Dr. , Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD, aydemirov.89@
mail.ru, ORCID ID:0000-0002-7197-3585

Geciktirilmiş Tedavi (Aktif İzlem/ Bekle Gör)

Lokalize Prostat kanserinde, aktif tedaviden herhangi bir fayda için en az 10 yıllık bir yaşam beklentisi vardır. Ortalama sağkalım (OS) ve kansere özgü sağkalım (CSS) için 25 yıla kadar takipte, lokal tedavi görmemiş hastalara ilişkin literatür verileri mevcuttur. Bazı çalışmalar 10 yılda %82-87 tutarlı bir CSS oranı (1-6) ve T1/T2 ve ISUP derecesi < 2 prostat kanseri (PCa) (7) için %80-95 CSS oranı göstermiştir. 15 yıldan fazla verileri olan üç çalışma ise, hastalığa özgü sağkalım (DSS) %80, %79 ve %58 bulunmuştur (3,5,6). Sonuçlarda net şekilde heterojenlik vardır. Bunun sebebi PSA öncesi döneme ait bazı eski çalışmaların daha kötü sonuçlar göstermesi ve dahil etme kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (5). Ayrıca, ISUP grade 1 olarak sınıflandırılan birçok hasta artık 2005 Gleason sınıflandırmasına dayalı olarak ISUP derece 2-3 olarak sınıflandırılacaktır. Sonuç olarak bu durum yukarıda belirtilen sonuçların minimum olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. İyi, orta ve kötü diferansiye tümörleri olan hastalarda ise 10 yıllık CSS oranları sırasıyla %91, %90 ve %74 bulunmuştur (7). Gözlem esasen düşük riskli PCa'lı 65-75 yaş arasındaki erkekleri içeriyordu ve en etkili bu gruptaydı (8). PCa'lı erkeklerde yaşam beklentisini öngörmek için yaş ne kadar önemli ise komorbidite de o kadar önemlidir. Artan komorbidite, PCa ile ilişkili olmayan nedenlerden ölmeyi büyük ölçüde artırır. Küratif tedavi verilmeyen 65 yaş üstü 19.639 hastanın analizinde, charlson komorbidite indeksi (CCI) skoru > 2 olan erkeklerin çoğu, tanı anındaki yaşlarına bakılmaksızın 10 yıllık takipte PCa dışı nedenlerden ölmüştür. Aslında tümör agresifliğinin OS üzerinde çok az etkisi vardır, bu da hastaların biyopsiden ve kanser teşhisinden kurtulabileceğini düşündürmektedir. CCI skoru < 1 olan erkekler, özellikle iyi veya orta derecede diferansiye grupta, 10 yılda düşük ölüm riski göstermiştir (9). Bu sonuç bize, biyopsiyi düşünmeden önce komorbiditeyi değerlendirmenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. PCa'da, ISUP derece 1-2 olan hastalarda tedavi edilmeyen taramada saptanan PCa'dan ölüm, 15 yıllık takipte %7 kadar düşük oranda görülmüştür (10). Sonuç olarak, PSA ile saptanan PCa'lı erkeklerin yaklaşık %45'i sağlam bir sürveyans programı yapılarak aktif veya yakın takip için uygundur. PCa'de aşırı tedaviyi azaltmayı amaçlayan konservatif yönetim için iki farklı strateji vardır: Aktif İzlem ve Bekle Gör'dür.

Tanımlar

Aktif İzlem (Active surveillance); Klinik olarak önemsiz PCa hastalarının aşırı tedavi edilmemeleri ve tedavinin getirdiği artmış ek hastalık riskinden korunması amacı ile hastanın yakın izleme takip edilerek, hastalık ilerlemesine dair önceden tanımlanmış bulgular saptanıncaya kadar kesin tedavinin ertelendiği bir süreçtir (11). Bekle Gör (Watchful waiting) ya da 'semptomla bağlı tedavi' hastanın aktif tedavi almaması kararının verildiği, bunun yerine yakın izlenerek semptom varlığında palyatif tedavinin başlatıl-

diğı bir yöntemdir. Hastalığın doğal seyrinin hastanın yaşam beklentisinden daha uzun olduğu daha az saldırgan tümöre sahip ileri yaştaki hasta gruplarında tercih edilmektedir.

Tablo 1: Aktif izlem ve Bekle Gör Tanımları (10)

	Aktif İzlem	Bekle Gör
Tedavi amacı	Küratiftir	Palyatif
Takip	Tanımlı takvim	Hastaya özgü
Kullanılan değerlendirme/ belirteçler	DRM, PSA, mpMRI, re-biyopsi	Önceden tanımlanmamıştır, ancak progresyon semptomlarının gelişimine bağlıdır
Yaşam beklentisi	> 10 yıl	< 10 yıl
Amaç	Sağkalımdan ödün vermeksizin tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirmek	Tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirmek
Yorumlar	Düşük riskli hastalar	Tüm evrelerdeki hastalara uygulanabilir

DRE = dijital rektal muayene; PSA = prostata özgü antijen; MRI = manyetik rezonans görüntüleme.

Aktif İzlem

Aktif izlemi (Aİ) standart tedaviyle karşılaştıran resmi bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yoktur. ProtecT çalışması bilinenin aksine, resmi bir Aİ stratejisi değil, klinik takip, görüntüleme ve tekrar biyopsiler açısından önemli ölçüde daha az sıkı bir sürveyans stratejisidir (12). Birkaç kohort, bulguları sistematik bir derlemede özetlenen organa sınırlı hastalıkta Aİ'yi araştırmıştır (13). Aİ tarafından yönetilen düşük riskli PCa'lı erkeklerin en büyük prospektif serisi yayımlandı yakın zamanlarda yayınlanmıştır (14) Bu sonuçlara göre Aİ'li hastaların uzun vadeli OS ve CSS'lerinin son derece iyidir. Bununla birlikte, hastaların üçte birinden fazlası takip sırasında çoğu vakada hastalığın ilerlemesi, hastalığın yaygınlığında artış, hastalık evresinde ilerleme veya hasta tercihi nedeniyle Aİ bırakılmış ve küratif tedavi yoluna yönelinilmiştir. Hastaların seçimi ve Aİ'e uygunluğu, nasıl takip edileceği (11) (MRI görüntüleme sıklığı, MRG hedefli biyopsiler veya transperineal biyopsiler gibi tekrar prostat biyopsilerinin türü ve sıklığı dahil) ile ilgili çalışmalar arasında heterojenlik ve farklılık tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Tarama ile saptanan prostat kanserinde aktif İzlem (uzun süreli takipli geniş kohortlar)

Çalışmalar	Hasta sayısı	Median takip (ay)	pT3 in RP yapılanlar*	10-yıl OS (%)	10-yıl CSS (%)
Van As, <i>et al.</i> 2008	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter, <i>et al.</i> 2007	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, <i>et al.</i> 2011	533-1,000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, <i>et al.</i> 2010	99	45	0/2	100	100
Roemeling, <i>et al.</i> 2007	278	41	-	89	100
Khatami, <i>et al.</i> 2007	270	63	-	n.r.	100
Klotz, <i>et al.</i> 2015	993	77	-	85	98.1
Tosoian, <i>et al.</i> 2015	1,818	60	-	93	99.9
Total	4,724-5,191	46.5	-	93	99

*ilk aktif gözetimin ardından aktif tedavi alan hastalar.

CSS = kansere özgü sağkalım; nr = bildirilmedi; OS = genel sağkalım; RP = radikal prostatektomi.

Bekle Gör (BG)

Bekle Gör (BG)'e yönelik yapılan SPCG-4 çalışması, hastaları BG veya RP'ye randomize eden PSA öncesi döneme ait bir RKÇ idi (Tablo 2) (15). Çalışma, RP'nin ortalama 23.6 yıllık (3 hafta-28 yıl arası) takipte BG'e kıyasla üstün CSS, OS ve PFS sağladığını tespit etti. Bununla birlikte, RP'nin BG'e göre yararı ancak 10 yıl sonra ortaya çıktı. PIVOT denemesi, erken PSA döneminde yürütülen bir RCT idi ve 731 erkekte RP ile BG arasında benzer bir karşılaştırma yaptı, ancak SPCG-4'ün aksine aralarında çok az farklılık vardı (16). Alt grup analize göre, RP'den elde edilen sınırdan yararın en çok orta riskli hastalık için belirgin olduğunu gösterdi (RR: 0,84, %95 GA: 0,73-0,98), ancak düşük veya yüksek riskli hastalığı olan hastalarda hiçbir yararı olmadığı görüldü. Genel olarak, ilk 5 yılda sağlıkla ilgili QoL (HRQoL) ve psikolojik iyilik hali üzerinde hiçbir olumsuz etki görülmedi (17). Ancak, PIVOT çalışmasına yönelik eleştirilerden biri, daha çağdaş serilerle karşılaştırıldığında BG grubundaki genel ölüm oranının nispeten yüksek olmasıdır. Aslında tüm sonuçlara göre genel kanıtlar, asemptomatik, klinik olarak lokalize PCa'lı ve komorbiditelere ve/veya yaşa bağlı olarak yaşam beklentisi < 10 yıl olan erkekler için, aktif tedavinin BG'ye göre onkolojik avantajlarının onlarla ilgili olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu tür hastalar için BG benimsenmelidir.

Tablo 2: 23.6 yıllık medyan takipte SPCG-4'ün sonucu (15)

	RP (n=348) (%)	Bekle Gör (n=348) (%)	Relative risk (95% CI)	p değeri
Hastalığa özgü mortalite	19.6	31.3	0,55 (0,41–0,74)	< 0.001
Genel mortalite	71.9	83.8	0,74 (0,62–0,87)	< 0.001
metastatik ilerleme	26.6	43.3	0,54 (0,42–0,70)	< 0.001

CI = güven aralığı; RP = radikal prostatektomi.

ProtecT Çalışması

ProtecT çalışması 1.643 hastayı içeren ve üç kola ayrılan randomize kontrollü bir çalışma idi. 1.kol RP, 2. kol EBRT (Radyoterapi) ile aktif tedavi kolu iken ve 3.kol Aİ içeriyordu (18). Bu Aİ programında, 12 ayda PSA artışı %50'den fazla olan hastalara tekrar biyopsi yapıldı, ancak hiçbirinde sistematik tekrar biyopsi yapılmamıştı. Hastaların %56'sı düşük riskliydi ve %90'ında PSA < 10 ng/mL, %77 ISUP derece 1 (%20 ISUP derece 2-3-3) ve %76 T1c'ye sahipken, diğer hastalarda orta riskli gruptaydı. 10 yıllık takipten sonra CSS, aktif olarak tedavi edilenler ve Aİ'de olanlar arasında (sırasıyla %99 ve %98.8) OS ile aynıydı. Ancak metastatik progresyon kol-larda farklılık gösterdi (tedavi edilen gruptaki %2.6'ya kıyasla Aİ grubunda %6). Çalışmanın ana bulgusu Aİ'in 10 yıllık süreçte aktif tedavi kadar etkili olması, ancak hastalık ilerlemesi ve metastaz riski iki kat daha fazlaydı. ProtecT'deki Aİ kolunun, neredeyse tamamen yalnızca PSA ölçümlerine dayalı bir izleme stratejisi izlemesi çağdaş Aİ protokolleri ile BG arasında bir ara yaklaşımı gösterdiğini söyleyebiliriz. Çünkü bu çalışmada Aİ kolunda PSA dışında ne hasta girişi yapıldığında ne de izlem sırasında MRI taraması ve düzenli aralıklarla protokol tarafından zorunlu kılınan prostat biyopsileri tekraren uygulanmamıştır. Ayrıca, randomize hastaların yaklaşık %40'ında orta riskli hastalığa sahipti. Bununla birlikte, ProtecT çalışması, düşük dereceli ve düşük evreli hastalığı olan hastalarda aktif iyileştirici müdahalelere uygulanmasına bir alternatif olarak ertelenmiş aktif tedavinin uygulanabileceği görüşünü ortaya koymuştur. Aİ'in özellikle genç erkeklerde daha fazla güvence vermesi muhtemel olsa da, 10 yıldan sonra hiçbir veri mevcut değildir. Düşük riskli hastalarda ve bireysel yaşam beklentisi 10 yıla kadar olan hastalarda herhangi bir aktif tedavi düşünülmeden önce bireysel yaşam beklentisi değerlendirilmelidir (19).

Yakın zamanda Bryant ve arkadaşları, ProtecT çalışma kohortunun kapsamlı bir karakterizasyonunu gerçekleştirerek, klinik evre, tanı anındaki derece ve PSA düzeyini kullanarak başlangıçtaki hastaları progresyon riskine göre sınıflandırmışlardır (19). Çalışmada yazarların ana hedefi prognostik belirteçleri belirlemek için hastalık progresyonu olan katılımcıların klinikopatolojik özelliklerinin stabil hastalığı olanlardan farklı olduğu hipotezidir. Sonuçlar, randomize edilen tüm hastalardan (n = 1,643), %34'ünün (n = 505) orta veya yüksek riskli hastalığa ve %66'sının (n = 973) düşük riskli hastalığa sahip olduğunu gösterdi. Randomizasyondan sonraki 12 ay içinde (n = 1.607) Aİ, RP veya RT alan tüm hastalardan, medyan 10 yıllık takipte, hastaların %12'si (n = 198) progresyon geliştirdi, bunların %72'si (n = 142) Aİ geçirmişti. Alınan tedavi, yaş (65-69'a karşı 50-64 yıl), PSA, tanı anındaki Grade Grup, cT evresi, risk grubu, PCa'nın kapsadığı biyopsi kor sayısı, maksimum tümör uzunluğu (medyan 5.0'a karşı 3.0 mm), tümörün toplam uzunluğu (medyan 8.0'a karşı 4.0 mm) ve perinöral invazyon varlığı, artan

hastalık progresyonu riski ile ilişkilendirildi (her biri için $p < 0,001$). Bununla birlikte, bu faktörler, bireylerde ilerlemeyi güvenilir bir şekilde tahmin edemezdi. Özellikle, ilerleyen hastaların %53'ünde ($n = 105$) biyopsi Grade Grup 1 hastalık vardı, ancak tersine, RP alan ve ardından ilerleyen katılımcıların hiçbirinde patolojik Grade Grup 1 tümörleri yoktu. Bu tutarsızlığın sebebi, PSA ve 10 çekirdekli TRUS kılavuzluğundaki biyopsilerle yetersiz örneklem olmasıyla açıklanabilir.

Referanslar

1. Chodak, G.W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 1994. 330: 242.
2. Sandblom, G., et al. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*, 2000. 56: 442.
3. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*, 1989. 1: 799.
4. Bill-Axelsson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352: 1977.
5. Adolfsson, J., et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol*, 2007. 52: 1028.
6. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 265.
7. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*, 2009. 302: 1202.
8. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 158: 853.
9. Albertsen, P.C., et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1335.
10. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2015. 25: 232.
11. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312.
12. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415.
13. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014. 109: 830.
14. Tosoian, J.J., et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3379.
15. Bill-Axelsson, A., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*, 2018. 379: 2319.
16. Wilt, T.J., et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention

Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*, 2020. 77: 713.

17. Steineck, G., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 2002. 347: 790.
18. Klotz, L., et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 272.
19. Bryant, R.J., et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int*, 2020. 125: 506.



BÖLÜM 2

DIŞ HEKİMLİĞİNDE ZİRKONYA

Elif YEĞİN¹

¹ .Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD., ORCID ID: 0000-0002-2865-372X, dtelifyegin@gmail.com

Zirkonya

Zirkonyum (Zr) atom numarası 40, atom ağırlığı 91,22 ve yoğunluğu $6,49 \text{ g/cm}^3$ olan yüksek korozyon direncine sahip bir geçiş metal elementidir. Bu element doğada saf halde bulunmayıp, sadece silikat oksitler ($\text{ZrO}_2 \cdot \text{XSiO}_2$) veya serbest oksit (ZrO_2) ile konjugasyon halinde bulunur (El-Ghany & Husein Sherief, 2016).

ZrO_2 , ilk olarak 1789'da Alman kimyager Martin Heinrich Klaproth tarafından araştırılan bir biyoseramiktir (Pilathadka, Vahalová, & Vosáhlo, 2007). 1998 yılından beri diş hekimliğinde yüksek dayanımı nedeniyle kron restorasyonlarında, sabit bölümlü protezlerde ve dental implantlarda kullanılmaktadır (Glauser et al., 2004; Kohal, Klaus, & Strub, 2006). Bu nedenle ZrO_2 , üstün mekanik özellikleri ve biyouyumluluğu ile çeşitli oksit seramikler içerisinde oldukça önemli bir yere sahiptir (Gautam, Joyner, Gautam, Rao, & Vajtai, 2016).

Zirkonyum oksit kristalleri üç kristalografik faza ayrılmaktadır: kübik faz, tetragonal faz ve monoklinik faz.

- Orta düzeyde mekanik özellikler sergileyen kübik faz $2370 \text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde stabildir,

- gelişmiş mekanik özellikler sergileyen tetragonal faz $1170 \text{ }^\circ\text{C}$ ile $2370 \text{ }^\circ\text{C}$ arasında stabildir,

- daha düşük mekanik özelliklere sahip monoklinik faz $1170 \text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar oda sıcaklığında stabildir (Burger et al., 1997; Hannink, Kelly, & Muddle, 2000; Ruiz & Readey, 1996).

Fırınlama sırasında zirkonyum oksit bir kristal halinden diğerine dönüşmektedir. Zirkonya fırınlama sıcaklığında tetragonal, oda sıcaklığında ise monoklinik. Tetragonal-monoklinik faz dönüşümü $1170 \text{ }^\circ\text{C}$ 'nin altında meydana gelmekte ve buna %3 ila %5'lik bir hacim genişlemesi eşlik etmektedir. Bu durum çatlağın ilerlemesine ve başarısızlığa yol açabilen yüksek sıkıştırma gerilimlerine neden olabilmektedir (Conrad, Seong, & Pesun, 2007; Denry & Kelly, 2008).

Oda sıcaklığında tetragonal fazı stabilize etmek ve hacim genişlemesini kontrol etmek için saf zirkonyaya küçük miktarlarda itriyum oksit (Y_2O_3) eklenmektedir (Denry & Kelly, 2008; P. C. Guess et al., 2011). Saf zirkonyaya eklenen CaO (kalsiyum oksit), MgO (magnezyum oksit) veya CeO_2 (seryum oksit) gibi diğer stabilize edici oksitler de stres kaynaklı dönüşümlerin kontrolünü sağlamaktadır (Gautam et al., 2016).

Tablo 1. Zirkonyanın Mekanik Özellikleri (Madfa, Al-Sanabani, Al-Qudami, Al-Sanabani, & Amran, 2014).

Mekanik Özellikler	
Yoğunluk	6.05 g/cm ³
Sertlik	1200 HV
Bükülme Direnci	900-1200 MPa
Baskı Dayanımı	2000 MPa
Young modülü	210 GPa
Kırılma Tokluğu	7-10 MPa m ^{1/2}
Isıl Genleşme Katsayısı	11x10 ⁻⁶ 1/K

Yttriyum Stabilize Tetragonal Zirkonya Polikristali

Yttriyum Stabilize Tetragonal Zirkonya Polikristali (Y-TZP), kron restorasyonları ve sabit bölümlü protezlerde kullanılabilen yüksek dayanıma sahip bir seramiktir. Tamamen sinterlenmiş zirkonya seramiklerin sert işlenmesi (*hard machining*) mümkün olsa da, malzemenin mikro yapısını ve direncini bozma ihtimali ve oldukça kapsamlı frezeleme gerektirmesi nedeniyle, pre-sinterize zirkonya bloklar CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim) teknolojisi ile işlenmektedir (Conrad et al., 2007; Denry & Kelly, 2008; P. C. Guess et al., 2011). Bu işlemin dezavantajı, seramikteki poröziteyi ortadan kaldırmak için sinterleme işlemine ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca restorasyon tasarımı için kullanılan yazılım, nihai restorasyona uyumu sağlamak için sinterleme prosedürü sırasında meydana gelen %20 ile %25 oranındaki büzülmeyle kompanse etmelidir (Conrad et al., 2007; Griggs, 2007). Mevcut zirkonya seramikleri, üreticiye bağlı olarak 1350°C - 1550°C arasında değişen sinterleme sıcaklıkları ve 2 ile 6 saat arası süreler gerektirmektedir (Griggs, 2007).

Y-TZP, yüksek bükülme dayanımı, aşınma direnci, kırılma tokluğu, sertlik, korozyon direnci, translusensi, renk stabilitesi ve yüksek biyouyumluluk gibi üstün fiziksel ve mekanik özellikler sergilemektedir (Gautam et al., 2016).

Veneerleme İşlemi ve Klinik Başarı

Zirkonya, yüksek opasitesi nedeniyle anterior ve posterior bölgelerde kron restorasyonlarında ve sabit bölümlü protezlerde alt yapı olarak tercih edilmekte ve üst yapı seramiği ile veneerlenmektedir. Zirkonya alt yapılar, geleneksel tabakalama tekniği veya presleme yöntemi ile veneerlenebilmektedir (Alvaro Della Bona, 2009; D. Liu, Matinlinna, & Pow, 2012). Her iki yöntemde de seramik-zirkonya bağlantısı önemlidir ve bu bağlantının ana mekanizması mikro veya nano-mekanik bağlantı olarak kabul edilmektedir (Queiroz, Benetti, Massi, Junior, & Della Bona, 2012).

Mekanik bağlantıyı sağlamada en popüler yöntemlerden biri olarak

kumlama yöntemi rezin bağlantısında kullanıldığı gibi seramik veneerleme öncesinde de zirkonya yüzeyine uygulanabilmektedir (Kern, 2015; Nakamura et al., 2009). Diğer çalışmalar, kumlamanın monoklinik faz dönüşümünü indüklediğini, ancak veneerleme işlemi ile tersine çevrilebileceğini öne sürmektedir (De Kler, De Jager, Meegdes, & Van Der Zel, 2007; M. Guazzato, Quach, Albakry, & Swain, 2005; D. Liu et al., 2012). Ayrıca, zirkonyanın ıslanabilirliğini ve bağlantı dayanımını artırmak için primer ve liner kullanımı önerilmektedir (Aboushelib, Kleverlaan, & Feilzer, 2008; Alvaro Della Bona, 2009; Kern, 2015).

Kırılma tokluğu, bükülme dayanımı, termal genleşme katsayısı ve elastisite modülü gibi bazı mekanik ve termal özelliklerdeki uyumsuzluk, seramik ve zirkonya arasındaki bağlantıyı etkilemektedir (Bona, Pecho, & Alessandretti, 2015). Zirkonya ve veneer seramik arasındaki termal genleşme katsayısındaki farklılıklar, soğutma işlemi sırasında oluşan stres dağılımını ve zirkonya restorasyonların başarısını etkilemektedir (Bona et al., 2015).

Preslenebilir veneer seramiklerin, seramik ve zirkonya arasındaki bağlantıyı artırdığı düşünülse de bu konudaki çalışmalar tartışmalıdır ve birçoğu geleneksel ve presleme yöntemleri arasında önemli bir fark olmadığını belirtmiştir (Aboushelib et al., 2008; Petra C Guess, Zhang, & Thompson, 2009).

Uzun dönem klinik başarısızlıklar,

- chipping (veneer seramikte oluşan kırılmalar) ve

- ara yüzey delaminasyonu (veneer seramiğin alt yapıdan tabaka halinde ayrılması) şeklinde metal alt yapıli restorasyonlardan daha yüksek oranlarda gözlemlenmiştir (Christensen, 2009; Larsson & Vult Von Steyern, 2013; Pang, Chughtai, Sailer, & Zhang, 2015; Sax, Hammerle, & Sailer, 2011).

Başarısızlık tiplerinde seramik dayanımının önemli olduğu, bu nedenle yüksek bükülme dayanımına sahip veneer seramik kullanımının delaminasyonu azaltabileceği belirtilmiştir (Y. Liu et al., 2010). Delaminasyonun seramik ve zirkonyanın elastisite modülündeki uyumsuzluk ve kırılma tokluğu ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Massimiliano Guazzato, Proos, Quach, & Swain, 2004)

Zirkonya restorasyonlar, diğer dental restorasyon çeşitleri ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir. Veneerlenen zirkonya tek kronlar, 58,7 ile 60 aylık takip sürelerinde %88,8 - %100 arasında değişen başarı oranları sergilemiştir (Dogan, Raigrodski, Zhang, & Mancl, 2017; Ortorp, Kihl, & Carlsson, 2012). Sailer ve ark. meta-analizinde, 5 yılda zirkonya alt yapıli tek kronların metal-seramik kronlardan daha düşük bir başarı oranına (%91,2) sahip olduğunu belirtmiştir (Sailer et al., 2007). Veneerlenen zirkonya restorasyonların ise 60 ile 128,4 aylık bir takip süresinde başarı oranları %67 ila

%100 arasında değişmektedir (Burke et al., 2013; Molin & Karlsson, 2008; Sax et al., 2011; Sorrentino, De Simone, Tete, Russo, & Zarone, 2012). Bir başka retrospektif çalışmada diş veya implant tarafından desteklenen zirkonya tek kronların klinik sağ kalım oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Kaplan-Meier ile 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %97,3 ve %98,3'tür). Diş destekli tek kronların %6,3 ve implant destekli tek kronların %1,3'ünde desimantasyon görülmüştür. Bu komplikasyondan çok daha yüksek oranda, restorasyonların %8,1'inde veneer seramikte chipping gözlemlenirken, diş veya implant üstü kronlar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Nejatidanesh, Moradpoor, & Savabi, 2016). Pjetursson ve ark. ise implant üstü zirkonya kronların teknik komplikasyon ve veneer seramikte kırık oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Pjetursson, Brägger, Lang, & Zwahlen, 2007).

Thoma ve ark.'nın sistematik incelemesi, zirkonya alt yapılı rezin bağlı sabit dental protezleri için 5 yılda %100'lük bir sağ kalım oranı bildirmektedir. Bu oran, metal-seramik rezin bağlı sabit dental protezlere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksektir. Kaydedilen en yaygın komplikasyonlar ise restorasyonun diş yüzeyinden ayrılması (%15) ve veneer seramikte chippingtir (%4.1) (Thoma et al., 2017).

CAD-on

Bu komplikasyonları azaltarak estetiği sağlamaya yönelik uygulanan yöntemlerden biri, alt yapı ile üst yapının ayrı frezelenmesi ve ardından bu iki yapının birleştirilmesidir (CAD-on). Birleştirme işlemi rezin siman ile (Vita Rapid Layer teknolojisi) veya füzyon seramiği ile fırınlama (Ivoclar IPS e.max CAD-on teknolojisi) şeklinde olabilmektedir (Zhang & Lawn, 2018).

Füzyon seramiği kullanan CAD-on sisteminde, bu seramiğin tiksotropik özelliğinden dolayı özel bir vibrasyon cihazı ile karıştırılması üretici tarafından tavsiye edilmektedir. Tek kullanımlık kapsül özel bir vibratöre yerleştirilip, sıvılaşmasının ardından füzyon işlemi için üst yapılaraya yerleştirilmektedir (Kanat et al., 2014). Resin siman kullanan CAD-on sistemi ile laboratuvarında veya hasta başında simantasyon yapılabilen, bu sayede kolay ve hızlı kullanım sağlamaktadır (Schmitter, Schweiger, Mueller, & Rues, 2014).

CAD-on sistemleri restorasyon yapımı esnasında teknisyen hatalarına neden olabilecek laboratuvar aşamalarının sayısını azaltmakta, aynı zamanda dayanımı yüksek homojen seramik blokların kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca restorasyonların daha hızlı üretilmesini mümkün kılmaktadır (Kanat-Ertürk, Çömlekoğlu, Dündar-Çömlekoğlu, Özcan, & Güngör, 2015). Öte yandan uygulanan veneer seramik, restorasyon kalınlığını artırmakta ve daha fazla diş preparasyonu gerektirmektedir (Zhang & Lawn, 2018).

Monolitik Restorasyonlar

Estetik ve dayanıklılığın yanı sıra malzeme kalınlığını azaltma ve üretim sürecini kolaylaştırma gereksinimi monolitik restorasyonların popülerliğini artırmaktadır (Zhang & Lawn, 2018). Bu sayede alt yapı ve veneer seramikten oluşan çift katmanlı sistem yerine tek bir restoratif materyalden tam kontur restorasyon elde edilmektedir (Fasbinder, Dennison, Heys, & Neiva, 2010; Lameira, Buarque e Silva, Andrade e Silva, & De Souza, 2015) Monolitik restorasyonlarda kabul edilebilir translusensi için alümina konsantrasyonunun önemli ölçüde azaltılması ve daha yüksek bir sıcaklıkta sinterleme yoluyla porözitenin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır (Tong, Tanaka, Kaizer, & Zhang, 2016).

CAD/CAM üretilen monolitik zirkonya restorasyonlar önemli avantajlara sahiptir;

- yüksek bükülme dayanımı,
- daha konservatif dış preparasyonu,
- daha az laboratuvar süresi ve
- daha az seans gereksinimi
- antagonistler üzerinde daha az aşınma

Ayrıca monolitik restorasyonlar ile chipping gibi komplikasyonların önüne geçilmektedir. Materyal bileşiminde ve üretim tekniklerindeki son değişiklikler ile daha translüsent monolitik zirkonya seramikleri elde edilmektedir. Ancak bu, materyal dayanımında azalmaya yol açmıştır. Monolitik restorasyonların kullanımında önerilen endikasyonlar, uygun olmayan oklüzyona veya parafonksiyonel alışkanlıklara sahip hastalar ve restoratif materyal için yeterli alanın olmadığı vakaları içermektedir (Kontonasaki, Rigos, Ilia, & Istantos, 2019).

Bomicke ve ark. monolitik zirkonya tek kronlar için 3 yıllık klinik takip çalışmasında %100 sağ kalım oranı bildirmiştir (Bomicke, Rammelsberg, Stober, & Schmitter, 2017). Buna benzer şekilde, Worni ve ark.'nın diş ve implant üstü monolitik zirkonya tek kronlar ve sabit diş protezlerini içeren klinik takip çalışmasında hiçbir komplikasyon olmaksızın %100 sağ kalım belirtilmiştir (Worni, Katsoulis, Kolgeci, Worni, & Mericske-Stern, 2017). Bir diğer klinik takip çalışmasında posterior monolitik zirkonya kronlarda 3,5 yıl sonra %91,5 sağ kalım oranı ve bir adet kron kırığı bildirilmiştir (Gunge, Ogino, Kihara, Tsukiyama, & Koyano, 2018).

Zirkonya ile Sertleştirilmiş Cam İnfiltre Alümina

Zirkonyanın stres kaynaklı faz dönüşümünden faydalanmak için alümina matrisi ile birleştirilerek zirkonya ile sertleştirilmiş alümina oluşturulmak-

tadır. Piyasada bulunan In-Ceram Zirconia (Vident™, Brea, CA), In-Ceram Alüminaya hacimce %33, %12 mol serya ile stabilize edilmiş zirkonya (12Ce-TZP) eklenerek geliştirilmiştir. In-Ceram Zirkonya, slip döküm tekniği ile veya yumuşak olarak (*soft machining*) işlenebilmektedir. İlk sinterleme 1100 °C'de 2 saat boyunca gerçekleştirilmekte, ardından bu gözenekli seramik bileşime cam infiltrasyonu yapılmaktadır (El-Ghany & Husein Sherief, 2016).

Slip döküm tekniğinin avantajlarından biri, çok sınırlı miktarda büzülme olmasıdır. Bununla birlikte, porözite miktarı %8 ile %11 arasındadır ve sinterlenmiş 3Y-TZP'den daha fazladır (M Guazzato, Albakry, Swain, & Ringer, 2003). Bu durum In-Ceram zirkonyanın 3Y-TZP dental seramiklere kıyasla daha düşük mekanik özelliklere sahip olmasını açıklamaktadır. Öte yandan Ce-TZP seramikleri, benzer yaşlandırma koşulları altında Y-TZP'den daha iyi termal stabilite ve düşük ısılarda bozulmaya karşı daha fazla direnç göstermektedir (El-Ghany & Husein Sherief, 2016).

Magnezyum ile Kısmen Stabilize Edilmiş Zirkonya

Magnezyum ile kısmen stabilize edilmiş zirkonyanın (Mg-PSZ) biyomedikal uygulamalarda kullanımı için çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, materyal başarılı olmamıştır. Bunun nedenleri; poröz yapı, karşıt yapıda aşınmaya yol açabilecek büyük tanecik boyutu (30-60 µm), düşük stabilite ve genel mekanik özelliklerinin zayıf olmasıdır (Sundh & Sjögren, 2006).

Mikro yapı, kübik stabilize zirkonya matrisi içindeki tetragonal çökeltilerden oluşmaktadır. Ticari malzemelerin bileşimindeki MgO (magnezyum oksit) miktarı genellikle %8 ile %10 mol arasında değişmektedir. Yüksek sinterleme sıcaklığı da (1680 °C ve 1800 °C arasında) soğutma döngüsü de kontrol edilmelidir. Dönüştürülebilir tetragonal fazının çökmesi bu aşamada meydana gelmektedir ve hacimsel oran malzemenin kırılma tokluğunu kontrol etmede kritik bir faktördür (Hannink, Howard, Kisi, & Swain, 1994). Densir-M (Dentronic AB), dental restorasyonlarda kullanılan ve sert işlenen Mg-PSZ seramik örneğidir (El-Ghany & Husein Sherief, 2016).

Zirkonya İçeren Lityum Silikat Seramikler

Bu cam seramik grubu, ince taneli, homojen bir mikro yapıya ve lityum disilikat seramiklere benzer bükülme dayanımına sahiptir. Seramik yapısına eklenen %10'luk zirkonya çatlak yayılımını önleyerek seramik yapıyı güçlendirmektedir. Zirkonya ve cam seramiklerin pozitif özelliklerini birleştiren materyal, üstün estetik ve mekanik özelliklere sahiptir (Yegin & Atala, 2020). Zirkonya restorasyonlardan farklı olarak materyale asit uygulanabilmekte ve adeziv sistemlerle simante edilebilmektedir (Traini et al., 2016).

Zirkonya içeren lityum silikat seramik (Vita Suprinity, Vita Zahnfabrik)

CAD/CAM üretimini kolaylaştırmak için kolayca şekillendirilebilen kısmen kristalize formda bulunmakta, kristalizasyon safhasında uygun mekanik özellikleri kazanarak dayanımı artmaktadır (Traini et al., 2016). Materyal ikili mikro yapıdan oluşmaktadır (Rinke, Rödiger, Ziebolz, & Schmidt, 2015):

1. çok ince lityum metasilikat ve lityum disilikat kristalleri (ortalama boyut: 0,5–0,7 μm); bu sadece lityum disilikat kristalleri içeren lityum disilikat seramiklerinden temel farktır;

2. zirkonyum oksit içeren camsı matris

Bu mikro yapı, iki aşamalı bir süreç ile elde edilmektedir. Malzeme, yalnızca lityum metasilikat kristalleri içeren kolayca işlenebilen kısmen kristalize edilmiş formda bulunmaktadır. Restorasyonun bitirilmesinden sonra fırınlama esnasında ikili lityum silikat mikro yapısına ulaşmaktadır (Rinke et al., 2015).

Bir diğer zirkonya içeren lityum silikat seramik Celtra Duo (Dentsply DeTrey), kristalize formda bulunan bir seramiktir. Restorasyon 10-22 dakikalık bir frezeleme sürecinden sonra hazır olduğundan, özellikle hasta başında uygulama için uygundur. Frezelenmiş restorasyonların bükülme dayanımı 210 MPa'dır. İlave bir renklendirme veya cila fırınlaması malzemenin bükülme dayanımını 370 MPa'a yükseltmektedir. Kısa işlem süresi ve yüksek stabilitesi ile posterior bölgede tam seramik restorasyonların hasta başında üretilmesine izin vermektedir (Rinke, Pabel, Rödiger, & Ziebolz, 2016).

Rezin Nano Seramikler

Lava Ultimate (3M ESPE), rezin matrisine gömülü ağırlıkça yaklaşık %80 nano-seramik malzeme içeren ilk nano-kompozit rezin materyalidir. Seramik partiküller, yüksek oranda çapraz bağlı polimerik matrisi güçlendiren üç seramik doldurucudan oluşmaktadır. Bunlar, silika doldurucu (20 nm), zirkonya doldurucu (4-11 nm) ve kümelenmiş zirkonya-silika doldurucu (20 nm silika ve 4–11 nm zirkonya) (Yin et al., 2019).

Rezin nano seramikler, feldspatik cam seramik ve kompozit materyallerden farklı özelliklerdedir ve daha yüksek bükülme dayanımı ve kırılma tokluğuna sahiptir. Bu da uzun vadeli kullanımda dayanıklılığı artırmakta ve cilanın korunumunu sağlamaktadır (El-Ghany & Husein Sherief, 2016).

Materyalin frezelenmesi kolaydır ve kısa sürede cilalanabilmektedir. Yüksek ve düşük translusensi değerlerinde sekiz farklı renk seçeneğine sahiptir. Kolayca uyumlanabilme olanağı sağlayan malzeme, kron, inley-onley ve veneerlerde kullanıma uygundur. Materyal 2. molar diş gibi zorlu alanlarda kullanılabilmekte ve seramik restorasyonların yanında estetik olarak iyi uyum sağlamaktadır (Gracis, Thompson, Ferencz, Silva, & Bonfante, 2015).

Pre-sinterize Zirkonya

CAD/CAM teknolojisi ile kullanılan zirkonya blokları, pre-sinterize veya sinterize formlarda bulunmaktadır. Restorasyon üretiminde, poröz mikro yapıdaki pre-sinterize tebeşir benzeri bloklar (*green stage*) kullanılmaktadır. Ayrıca, frezeleme işlemi daha kolaydır, ortalama frezeleme süresi azaldığı için frezeleme takımlarının kullanım süresi artmaktadır. CAM sisteminde büyük boyutlarda frezelenen kron ve köprü alt yapıları sinterleme işlemine tabi tutulmaktadır (1350–1500°C). Sinterleme sırasında restorasyonlarda büzülme (%20–25) meydana gelmekte, bu da yapının yoğunluğunu artırarak malzemenin nihai özelliklerine ulaşmasını sağlamaktadır (Bajraktarova-Valjakova et al., 2018)

Sinterize Zirkonya

CAD/CAM ile kullanılan zirkonya blokları, sinterize olarak da kullanılabilen ve sıcak izostatik preslenmiş (HIP) zirkonya (*beyaz bloklar*) olarak adlandırılmaktadır. Bu malzeme nihai yüksek dayanımına sahip ve daha homojenize yapıda bulunmaktadır. Üretim safhasından sonra sinterlemeye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak, frezeleme süresi daha uzundur ve freze takımlarının aşınması pre-sinterize zirkonya blokların frezelenmesine kıyasla daha yüksektir (Bajraktarova-Valjakova et al., 2018)

Üretim Teknikleri

1. Kuru Presleme Tekniği

Kuru presleme, seramik tozunun tek eksenli sıkıştırılması işlemidir. Bu yöntem sinterlenmemiş (ham) zirkonyada malzemenin yoğunluğunda heterojenite yaratarak mekanik özellikleri olumsuz etkilemektedir. Malzeme yoğunluğundaki düzensizlikler köprü restorasyonları gibi büyük restorasyonlarda daha etkili olacağından kullanıma uygun değildir, ancak tek kronlarda kullanılabilir (Grech & Antunes, 2019).

Kuru preslemenin avantajı, nispeten düşük ekipman ve işletme maliyetleridir. Ayrıca, birçok durumda daha hassas üretim sağlamak ve bu da sonradan frezeleme gereksinimini azaltarak daha az malzeme israfına neden olmaktadır. Bu nedenle, izostatik presleme ile homojeniteyi sağlamadan önce bir ön işleme aşaması olarak kuru presleme kullanmak yaygındır (Grech & Antunes, 2019).

2. Soğuk İzostatik Presleme

Soğuk izostatik preslemede esnek bir kalıp içinde bulunan seramik tozunu sıkıştırmak için yüksek basınçlı bir sıvı bölmesi kullanılmaktadır. Genel olarak materyalde daha düşük porözite ile daha homojen ve yüksek yoğunluk sağlanması açısından çok daha kapsamlı bir tekniktir. Bu stabilite sayesinde tek eksenli preslemeye kıyasla mekanik olarak daha güçlü bloklar

elde edilebilmekte ve daha kolay ve etkin sinterleme işlemi sağlamaktadır. Bununla birlikte, üretim hassasiyeti yeterince yüksek değildir, ekstra frezeleme gerektirmektedir ve bu da malzeme israfına neden olabilmektedir (Grech & Antunes, 2019).

3. Sıcak İzostatik Presleme

Sıcak izostatik preslemede oda sıcaklığındaki sıvı yerine argon gibi basınçlı ve ısıtılmış soy gazları kullanmasına rağmen, soğuk izostatik preslemeye benzetilmektedir. Bu işlem ile tamamen sinterlenmiş bir materyal elde edilebileceğinden, aynı zamanda bir bitirme işlemidir.

Yöntemin avantajı, izotropik özelliklere sahip en yüksek yoğunlukta ürünleri üretebilmektir. Dezavantajı ise yüksek maliyetlerdir. Ayrıca, soğuk izostatik presleme ve kuru preslemeye göre elde edilen materyal çok daha sert yapıda olduğundan ekstra işlemlerde çok daha ağır frezeleme teknikleri kullanımını gerektirmekte ve bu da maliyeti artırmaktadır. Mekanik özellikler açısından, %0,15'ten daha az poröziteye sahip, neredeyse tam yoğunlukta Y-TZP blokları elde edilmektedir. Bu mekanik özelliklerin sıcaklıkla büyük ölçüde değiştiği görülmektedir (Munoz-Saldana, Balmori-Ramirez, Jaramillo-Vigueras, Iga, & Schneider, 2003).

4. CAD/CAM Teknolojisi

CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim) teknolojisi, dental restorasyon modelinin yazılımda hazırlanması ve bilgilerin bilgisayar destekli makineye iletimi ile restoratif bloktan frezelemeyi içermektedir. Geleneksel yönteme kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır. Üretim süresi çok daha kısadır, insan hatası düşüktür, ölçüm ve üretim safhaları çok daha hassas olduğundan restorasyonun nihai kalitesi çok daha yüksektir. Tek dezavantajı ise yüksek maliyetlerdir (Davidowitz & Kotick, 2011).

Başka hiçbir yüzey işlemi (cılalama, kumlama vb.) uygulanmamış CAD/CAM üretilmiş zirkonya deneye tabi tutulmuş ve yaklaşık 821 MPa bükülme dayanımına sahip olduğu belirtilmiştir (Wang, Aboushelib, & Feilzer, 2008). Frezeleme sürecinin zirkonya yüzeyinde oluşturacağı hasar göz önünde bulundurulduğunda oldukça başarılı bir sonuçtur (Grech & Antunes, 2019).

Başarılı bir dental restorasyonda marjinal adaptasyon çok önemlidir. Bu terim, protezin boyutsal olarak dişle uyum derecesini tanımlamaktadır. Yetersiz marjinal adaptasyon, plak birikimine ve mikrosızıntıya, ayrıca endodontik inflamasyona ve periodontal hastalıklara neden olabilmektedir (Contrepolis, Soenen, Bartala, & Laviole, 2013). Sinterleme sırasında büzülme hesapta katarak boyutsal tahmin üzerine üretim yapan CAD/CAM teknolojisi, zirkonya restorasyonların marjinal adaptasyonunda gelişme göstermiştir. Bazı CAD/CAM sistemleri, kabul edilen 120 µm sınırının oldukça altında

olan (simantasyondan önce) 9 µm kadar düşük bir marjinal uyumsuzluk değeri sergilemektedir (Contrepolis et al., 2013; Gonzalo, Suárez, Serrano, & Lozano, 2009).

Dental İmplantlar

İlk zirkonya implant sistemi (Z-system) Volz tarafından geliştirilmiş ve implant diş hekimliğinde zirkonya seramiklerin uygulamasını başlatmıştır. (Han, Zhao, & Shen, 2017). Zirkonyanın beyaz rengi, dişeti çekilmeleri meydana geldiğinde veya çok ince diş etlerinde dahi estetik görünümü bozmamaktadır (Jung, Sailer, Hammerle, Attin, & Schmidlin, 2007). Titanyum implantasyonundan sonra aşırı duyarlılık sergileyen hastalarda titanyum yerine zirkonya başarıyla kullanılmıştır (Oliva X OJ, 2010).

Zirkonyum implant sistemleri hem sert hem de yumuşak dokularla oldukça iyi entegrasyon göstermiştir (Depprich et al., 2008). Ayrıca yüksek aşınma ve korozyon direnci, gelişmiş biyouyumluluk ve bakteri plağına düşük afinitesi nedeniyle titanyum implantlara ve abutmentlere iyi bir alternatif olmuştur. Ancak klinik çalışmalar, zirkonya implantların erken kırılma oranlarının titanyumdan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Cionca, Hashim, & Mombelli, 2017; Pieralli, Kohal, Jung, Vach, & Spies, 2017). Yine bir başka çalışmada, 1 yıllık kullanım sonrası zirkonya implantların kırılma oranı %4,1 olarak bildirilmiştir (Reham B Osman, Swain, Atieh, Ma, & Duncan, 2014). Maksiller çenede son torklama sırasında kırılan tek parça zirkonya implantların da benzer bir başarısızlık yüzdesi (%5,4) bulunmaktadır (R. B. Osman et al., 2013). Zirkonya, kompresif stres altında güçlü iken makaslama ve çekme streslerine karşı hassastır. Bu nedenle, ısırma kuvveti yönü ile implant eksenindeki açı büyüdükçe, makaslama gerilmeleri ve zirkonya implant kırılma riski artmaktadır (Gahlert, Burtscher, Grunert, Kniha, & Steinhauser, 2012; R. B. Osman et al., 2013; Reham B Osman et al., 2014).

Abutmentlar

İmplant sistemindeki transmukozal bileşen olarak abutment, doğrudan veya dolaylı olarak ağız boşluğuna açılmaktadır. Bu nedenle zirkonya abutmentlerin kullanımı ile estetik iyileştirilmekte (Han et al., 2017), özellikle ince mukozal dokuları olan hastalarda daha iyi renk uyumu sağlanmaktadır (Bidra & Rungruanganunt, 2013).

Zirkonya abutmentlerin titanyum abutmentler ile benzer yumuşak doku çekilmesine, sondalama derinliğine, sondalamada kanamaya ve marjinal kemik seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (Linkevicius & Vaitelis, 2015). Bununla birlikte, zirkonya abutmentler titanyum abutmentlerden daha fazla mekanik komplikasyon sergilemiştir (Bidra & Rungruanganunt, 2013). Endikasyon, abutment kırıklarının önlemek adına maksimum 20 ila 30 derecelik açılardırma ile sınırlandırılmalıdır (Naveau, Rignon-Bret, & Wulfman, 2019).

Zirkonya abutmentlar, prefabrike dayanak (uyumlanabilir veya veneerlenebilir), CAD/CAM üretilmiş özel (custom) dayanak ve Ti-base veya 2 parçalı sistem olarak adlandırılan titanyum destekli dayanak şeklinde farklı çeşitlere sahiptir.

Ti-base abutmentler, simante kronlar için geliştirilmiştir, ancak vida tutuculu kronlarda da kullanılmaktadır (den Hartog et al., 2013; Gehrke, Johansson, Fischer, Stawarczyk, & Beuer, 2015). Bu abutmentler, özel üretim zirkonya abutmenti destekleyen prefabrike bir titanyum protez bileşeninden oluşmaktadır ve zirkonya abutment titanyum parçaya simante edilmektedir (Fadanelli et al., 2017; Mehl, Zhang, Lehmann, & Kern, 2018). Titanyum destek parçanın abutmenti in vitro olarak güçlendirdiği bildirilmiştir (Gehrke, Alius, Fischer, Erdelt, & Beuer, 2014; Gehrke et al., 2015; Kim et al., 2013).

Dental Postlar

Anterior dişlerin restorasyonunda tam seramiklerin kullanıldığı durumlarda, metal postlar translusent tam seramik kronlarda ve çevresindeki dişeti marjiniinde gri renk yansıması gibi olumsuz estetik sonuçlara yol açabilmektedir (Meyenberg, Lüthy, & Schärer, 1995). Ayrıca prefabrik postlar, korozif reaksiyonlar, metalik tat, ağızda yanma, hassasiyet ve benzer diğer reaksiyonlar da dahil olmak üzere çevre dokuları ve ağız ortamını etkileyen komplikasyonlara neden olmaktadır (Kedici, Aksut, Kilicarslan, Bayramoglu, & Gokdemir, 1998). Bu komplikasyonlar, zirkonya ve diğer seramik malzemelerden yapılmış postlar ile fiberle güçlendirilmiş rezin postların geliştirilmesine yol açmıştır.

Zirkonya postlar düz, konik ve paralel veya koronal yönde paralel iken apekte konikleşen formlarda mevcuttur. Hem direk hem de indirek tekniklerle kullanılabilen zirkonya postlar, yüksek bükülme dayanımına, biyouyumluluğa, ışık geçirgenliğine ve radyoopasiteye sahiptir ve korzyon direnci yüksektir (Madfa et al., 2014; Paul & Werder, 2004). Ancak, materyalin sert olması ve esneklik göstermemesi nedeniyle kanal tedavisi yenileme işlemlerinde zorluklarla karşılaşmaktadır (Asmussen, Peutzfeldt, & Heitmann, 1999; Paul & Werder, 2004). Zirkonya postların rezin korlara retansiyonunun zayıf olduğu (Butz, Lennon, Heydecke, & Strub, 2001) ve radiküler dentine bağlantı değerlerinin ise düşük olduğu (Dietschi, Romelli, & Goretti, 1997) belirtilmiştir.

Ortodontik Braketler

Diş hekimliğinde implantlarda ve protetik uygulamalardaki kullanımının yanı sıra, estetik ortodontik braketlerin üretiminde de zirkonya kullanılmıştır (Keith, Kusy, & Whitley, 1994). Tüm seramikler arasında en yüksek sertliğe sahip olduğu bildirilen zirkonya braketler, alümina seramik braketlere alternatif olarak sunulmuştur (Kusy, 2002).

Simantasyon

Seramik restorasyonların simantasyonunda cam iyonomer ve rezin simanlar sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte, tüm seramik restorasyon tipleri için en popüler ve etkili simanlar rezin simanlar ve özellikle 10-metakriloksidil-dihidrojen fosfat (MDP) monomerini içeren sistemlerdir (Alvaro Della Bona et al., 2014). Yüksek dayanıma sahip zirkonya alt yapılarda ise adeziv veya konvansiyonel simantasyon kullanılabilir (Madfa et al., 2014).

Zirkonya restorasyonların klinik başarısı, siman ile restorasyon arasındaki bağlantı dayanımına bağlıdır. Bu restorasyonlarda özellikle MDP içeren rezin simanların kullanımı ile fosfat ester monomerleri, suya dayanıklı bir bağ oluşturmak için zirkonyanın hidroksil gruplarıyla kimyasal olarak etkileşime girmektedir. Resin simanlar tutuculuğu geliştirmekte, daha iyi marjinal adaptasyon sağlamak ve kırılma direncini arttırmaktadır (Yeğin et al., 2021).

Seramik restorasyonların simantasyonu ve kırık seramik restorasyonların onarımı için rezin bağlantı prosedürlerinin klinik başarısının, bağlantının kalitesine ve dayanıklılığına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu bağlanma mekanizmaları, seramik yüzeye uygulanan mikromekanik veya kimyasal bağlantıyı artıran yüzey işlemleriyle kısmen kontrol edilmektedir. Ancak, aside dayanıklı seramik olan zirkonyanın reaktif olmayan yüzeyi, adezyon sorununa bir diğer ifadeyle diğer maddelerle düşük bağlanma dayanımına yol açabilmektedir (Bona et al., 2015).

Bu nedenle, zirkonya restorasyonlar ile rezin siman arasındaki adezyonu arttırmak için;

- kumlama,
- lazerle pürüzlendirme,
- tribokimyasal silika kaplama,
- plazma spreyi uygulaması ve
- organofonksiyonel silanların kullanımı dahil olmak üzere çeşitli teknikler önerilmiştir.

Zirkonya yüksek kristal içeriğine sahip olduğundan, hidroflorik asitle pürüzlendirme ve silanizasyon zirkonya seramiklerin bağlantı dayanımını arttırmamaktadır (Yeğin, 2019).

Birkaç çalışma (Bona, 2009; A. Della Bona, Borba, Benetti, & Cecchetti, 2007; Alvaro Della Bona et al., 2014; Queiroz et al., 2012), alümina partikülleri veya silika ile modifiye edilmiş alümina partikülleri (silika kaplama) kullanan kumlama yöntemlerinin daha yüksek yüzey pürüzlülüğü değerleri

sağladığını ve silika kaplı yüzeylerde silan ajanları kullanımıyla rezin bağlantısını arttırabileceğini bildirmiştir (A. Della Bona et al., 2007; Alvaro Della Bona et al., 2014; Lung & Matinlinna, 2012). Bu nedenle silika kaplama sistemleri (örn. Rocatec ve Cojet, 3M ESPE), silika ile modifiye edilmiş alümina partiküllerinin yüksek hızlı yüzey etkisi ile metal ve seramik yüzeyler üzerinde bir silika tabakası oluşturmak için kullanılmıştır. Bu tribokimyasal etki, iki bağlantı mekanizması ile açıklanabilmektedir;

(1) kumlamanın yarattığı pürüzlü yüzeyin rezin ile mikromekanik bağlantısı

(2) silan ajanı aracılığıyla silika kaplı seramik yüzey ile rezin bazlı malzeme arasında kimyasal bağlantı (Alvaro Della Bona, 2009; Alvaro Della Bona et al., 2014).

Biyouyumluluk

Bir malzemenin belirli bir uygulamada uygun bir konak yanıtı ile performans gösterme yeteneği olarak tanımlanan biyouyumluluk, zirkonya esaslı seramiklerin en önemli avantajlarından biridir. Fibroblast, osteoblast veya kan hücrelerini kullanan hücre kültürü uygulamaları ile birçok in vitro test gerçekleştirilmiştir (El-Ghany & Husein Sherief, 2016).

Scarano ve ark. zirkonya implantlar yerleştirdikleri hayvan deneyinde enflamasyon gözlemlenmeden doğrudan zirkonya implantlar üzerinde oluşan yeni kemik ve osteoblast varlığını bildirmişlerdir (Scarano, Di Carlo, Quaranta, & Piattelli, 2003). Uo ve ark. insan dişeti fibroblast hücreleri üzerinde dental seramiklerin sitotoksitesini incelemiş ve Y-TZP de dahil olmak üzere çeşitli seramiklerin sitotoksitesininin olmadığı sonucuna varmışlardır (Uo et al., 2003).

Restorasyonların marjinal sızıntı veya periodontal dokularda değişiklik olmaksızın devamlılığını sağlamada bir diğer önemli konu bakteriyel adezyondur ve zirkonya restorasyonlar tatmin edici sonuçlar sergilemiştir. Scarano ve ark. titanyum üzerinde %19,3 bakteri tutulumu tespit ederken, bu oran zirkonya üzerinde %12,1'dir (Scarano, Piattelli, Caputi, Favero, & Piattelli, 2004). Rimondini ve ark. bu sonuçları yaptıkları in vivo çalışma ile doğrulamış, toplam bakteri sayısı ve patojenlerin varlığı açısından Y-TZP'nin titanyumdan daha az bakteri biriktirdiğini belirtmişlerdir (Rimondini, Cerroni, Carrassi, & Torricelli, 2002).

Yaşlanma Süreci

Zirkonya belirli üretim koşulları veya çevresel koşullar altında katastrofik başarısızlıklara yol açan monoklinik faza daha hızlı bir şekilde dönüşebilmektedir. Farklı kristal retikülasyonlar arasında meydana gelen tüm geçişler, zirkonya yüzeyine uygulanan stres nedeniyle oluşmaktadır ve bu durum

kristalde hacimsel değişikliğe yol açmaktadır. Bu yüksek düzeydeki yarı kararlılık durumu tıbbi implantlar için istenmeyen bir durumdur. Zirkonyadaki bu mekanik özellik bozulması, yarı kararlı tetragonal fazın monoklinik faza spontane dönüşümü nedeniyle oluşmakta ve malzemenin yaşlanması olarak tanımlanmaktadır (Madfa et al., 2014).

Zirkonya, yarı kararlılık hali nedeniyle su varlığında yaşlanmaya eğilimlidir (Chevalier, 2006). Bu nedenle, Y-TZP seramiğinin yüzeyi uzun süre nispeten düşük sıcaklıklarda sulu bir ortama maruz kaldığında, materyal stres-korozyon tipi bir mekanizma yoluyla monoklinik faza dönüşmeye başlamaktadır. Bu sürece materyal dayanımının bozulmasına yol açan kapsamlı mikro çatlaklar eşlik etmektedir (Kosmaç & Kocjan, 2012).

Y-TZP'nin yaşlanmaya karşı direnci, tanecik boyutunu azaltarak veya itriya içeriğini artırarak geliştirilebilmektedir. Bununla birlikte, her iki yaklaşım da zirkonyanın tokluğunda azalmaya yol açarak materyali mekanik olarak zayıflatmaktadır. Direnci artırmanın diğer yolu da alümina ve silika gibi katkı maddelerinin eklenmesidir (Samodurova, Kocjan, Swain, & Kosmac, 2015)

Renklendirme

Zirkonya alt yapılar metal alt yapılardan daha estetik olsa da, oldukça opak-beyaz yapıdadır. (Tuncel, Eroglu, Sari, & Usumez, 2013). Bu problemin üstesinden gelmek için zirkonya restorasyonların renklendirilmesinde iki ana yöntem kullanılmaktadır. Yöntemlerden birinde, bloklar preslenmeden önce zirkonya tozuna pigmentler eklenmektedir. Bu yöntemde, zirkonya blokların rengi blok üretimi sırasında belirlenmekte ve bu nedenle önceden renklendirilmiş zirkonya olarak adlandırılmaktadır. Diğer yöntemde ise zirkonya restorasyonlar istenilen rengi elde etmek için sinterlemeden önce renklendirici sıvılara daldırılmaktadır. Üreticiler tarafından CeO_2 , Fe_2O_3 ve Bi_2O_3 gibi oksitler renklendirici sıvılara katılarak farklı tonlar elde edilmektedir. Oksitler, frezelenmiş zirkonyanın gözeneklerine nüfuz etmekte ve sinterleme işleminden sonra restorasyona istenen rengi vermektedir (Orhun, 2017).

REFERANSLAR

- Aboushelib, M. N., Kleverlaan, C. J., & Feilzer, A. J. (2008). Microtensile bond strength of different components of core veneered all-ceramic restorations. Part 3: double veneer technique. *Journal of Prosthodontics*, 17(1), 9-13. doi:10.1111/j.1532-849X.2007.00244.x
- Asmussen, E., Peutzfeldt, A., & Heitmann, T. (1999). Stiffness, elastic limit, and strength of newer types of endodontic posts. *Journal of Dentistry*, 27(4), 275-278. doi:10.1016/s0300-5712(98)00066-9
- Bajraktarova-Valjakova, E., Korunoska-Stevkova, V., Kapusevska, B., Gigovski, N., Bajraktarova-Misevska, C., & Grozdanov, A. (2018). Contemporary dental ceramic materials, a review: chemical composition, physical and mechanical properties, indications for use. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(9), 1742.
- Bidra, A. S., & Rungruanganunt, P. (2013). Clinical outcomes of implant abutments in the anterior region: a systematic review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 25(3), 159-176. doi:10.1111/jerd.12031
- Bomicke, W., Rammelsberg, P., Stober, T., & Schmitter, M. (2017). Short-Term Prospective Clinical Evaluation of Monolithic and Partially Veneered Zirconia Single Crowns. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 29(1), 22-30. doi:10.1111/jerd.12270
- Bona, A. D. (2009). Important aspects of bonding resin to dental ceramics. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 23(7-8), 1163-1176.
- Bona, A. D., Pecho, O. E., & Alessandretti, R. (2015). Zirconia as a dental biomaterial. *Materials*, 8(8), 4978-4991.
- Burger, W., Richter, H., Piconi, C., Vatteroni, R., Cittadini, A., & Boccalari, M. (1997). New Y-TZP powders for medical grade zirconia. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 8(2), 113-118.
- Burke, F. J., Crisp, R. J., Cowan, A. J., Lamb, J., Thompson, O., & Tulloch, N. (2013). Five-year clinical evaluation of zirconia-based bridges in patients in UK general dental practices. *Journal of Dentistry*, 41(11), 992-999. doi:10.1016/j.jdent.2013.08.007
- Butz, F., Lennon, A. M., Heydecke, G., & Strub, J. R. (2001). Survival rate and fracture strength of endodontically treated maxillary incisors with moderate defects restored with different post-and-core systems: an in vitro study. *International Journal of Prosthodontics*, 14(1), 58-64.
- Chevalier, J. (2006). What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials*, 27(4), 535-543.
- Christensen, G. J. (2009). Porcelain-fused-to-metal versus zirconia-based ceramic restorations, 2009. *The Journal of the American Dental Association*, 140(8), 1036-1039. doi:10.14219/jada.archive.2009.0316
- Cionca, N., Hashim, D., & Mombelli, A. (2017). Zirconia dental implants: where are

- we now, and where are we heading? *Periodontology 2000*, 73(1), 241-258.
- Conrad, H. J., Seong, W. J., & Pesun, I. J. (2007). Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 98(5), 389-404. doi:10.1016/S0022-3913(07)60124-3
- Contrepolis, M., Soenen, A., Bartala, M., & Laviolle, O. (2013). Marginal adaptation of ceramic crowns: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 110(6), 447-454 e410. doi:10.1016/j.prosdent.2013.08.003
- Davidowitz, G., & Kotick, P. G. (2011). The use of CAD/CAM in dentistry. *Dental Clinics*, 55(3), 559-570.
- De Kler, M., De Jager, N., Meegdes, M., & Van Der Zel, J. (2007). Influence of thermal expansion mismatch and fatigue loading on phase changes in porcelain veneered Y-TZP zirconia discs. *Journal of oral rehabilitation*, 34(11), 841-847.
- Della Bona, A. (2009). *Bonding to ceramics: scientific evidences for clinical dentistry*: Artes Médicas.
- Della Bona, A., Borba, M., Benetti, P., & Cecchetti, D. (2007). Effect of surface treatments on the bond strength of a zirconia-reinforced ceramic to composite resin. *Brazilian oral research*, 21(1), 10-15. doi:10.1590/s1806-83242007000100002
- Della Bona, A., Borba, M., Benetti, P., Pecho, O. E., Alessandretti, R., Mosele, J. C., & Mores, R. T. (2014). Adhesion to dental ceramics. *Current Oral Health Reports*, 1(4), 232-238.
- den Hartog, L., Raghoobar, G. M., Slater, J. J. H., Stellingsma, K., Vissink, A., & Meijer, H. J. (2013). Single-tooth implants with different neck designs: a randomized clinical trial evaluating the aesthetic outcome. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 15(3), 311-321.
- Denry, I., & Kelly, J. R. (2008). State of the art of zirconia for dental applications. *Dental materials*, 24(3), 299-307. doi:10.1016/j.dental.2007.05.007
- Depprich, R., Ommerborn, M., Zipprich, H., Naujoks, C., Handschel, J., Wiesmann, H. P., . . . Meyer, U. (2008). Behavior of osteoblastic cells cultured on titanium and structured zirconia surfaces. *Head & Face Medicine*, 4, 29. doi:10.1186/1746-160X-4-29
- Dietschi, D., Romelli, M., & Goretti, A. (1997). Adaptation of adhesive posts and cores to dentin after fatigue testing. *International Journal of Prosthodontics*, 10(6), 498-507.
- Dogan, S., Raigrodski, A. J., Zhang, H., & Mancl, L. A. (2017). Prospective cohort clinical study assessing the 5-year survival and success of anterior maxillary zirconia-based crowns with customized zirconia copings. *The Journal of prosthetic dentistry*, 117(2), 226-232. doi:10.1016/j.prosdent.2016.07.019
- El-Ghany, A., & Husein Sherief, A. (2016). Zirconia based ceramics, some clinical and biological aspects. *Future dental journal*, 2(2), 55-64.

- Fadanelli, M. A., Amaral, F. L. B. d., Basting, R. T., Turssi, C. P., Sotto-Maior, B. S., & França, F. M. G. (2017). Effect of steam autoclaving on the tensile strength of resin cements used for bonding two-piece zirconia abutments. *Journal of Oral Implantology*, 43(2), 87-93.
- Fasbinder, D. J., Dennison, J. B., Heys, D., & Neiva, G. (2010). A clinical evaluation of chairside lithium disilicate CAD/CAM crowns. *The Journal of the American Dental Association*, 141, 10S-14S.
- Gahlert, M., Burtscher, D., Grunert, I., Kniha, H., & Steinhauser, E. (2012). Failure analysis of fractured dental zirconia implants. *Clinical Oral Implants Research*, 23(3), 287-293. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02206.x
- Gautam, C., Joyner, J., Gautam, A., Rao, J., & Vajtai, R. (2016). Zirconia based dental ceramics: structure, mechanical properties, biocompatibility and applications. *Dalton Trans*, 45(48), 19194-19215. doi:10.1039/c6dt03484e
- Gehrke, P., Alius, J., Fischer, C., Erdelt, K. J., & Beuer, F. (2014). Retentive strength of two-piece CAD/CAM zirconia implant abutments. *Clinical implant dentistry and related research*, 16(6), 920-925. doi:10.1111/cid.12060
- Gehrke, P., Johannson, D., Fischer, C., Stawarczyk, B., & Beuer, F. (2015). In vitro fatigue and fracture resistance of one- and two-piece CAD/CAM zirconia implant abutments. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(3), 546-554. doi:10.11607/jomi.3942
- Glauser, R., Sailer, I., Wohlwend, A., Studer, S., Schibli, M., & Schärer, P. (2004). Experimental zirconia abutments for implant-supported single-tooth restorations in esthetically demanding regions: 4-year results of a prospective clinical study. *International Journal of Prosthodontics*, 17(3).
- Gonzalo, E., Suárez, M. J., Serrano, B., & Lozano, J. F. (2009). A comparison of the marginal vertical discrepancies of zirconium and metal ceramic posterior fixed dental prostheses before and after cementation. *The Journal of prosthetic dentistry*, 102(6), 378-384.
- Gracis, S., Thompson, V. P., Ferencz, J. L., Silva, N. R., & Bonfante, E. A. (2015). A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *International Journal of Prosthodontics*, 28(3), 227-235. doi:10.11607/ijp.4244
- Grech, J., & Antunes, E. (2019). Zirconia in dental prosthetics: A literature review. *Journal of Materials Research and Technology*, 8(5), 4956-4964.
- Griggs, J. A. (2007). Recent advances in materials for all-ceramic restorations. *Dental Clinics of North America*, 51(3), 713-727, viii. doi:10.1016/j.cden.2007.04.006
- Guazzato, M., Albakry, M., Swain, M. V., & Ringer, S. P. (2003). *Microstructure of alumina-and alumina/zirconia-glass infiltrated dental ceramics*. In: *Key Engineering Materials*. Trans Tech Publications Ltd, 2003. p. 879-882.
- Guazzato, M., Proos, K., Quach, L., & Swain, M. V. (2004). Strength, reliability and

- mode of fracture of bilayered porcelain/zirconia (Y-TZP) dental ceramics. *Biomaterials*, 25(20), 5045-5052.
- Guazzato, M., Quach, L., Albakry, M., & Swain, M. V. (2005). Influence of surface and heat treatments on the flexural strength of Y-TZP dental ceramic. *Journal of Dentistry*, 33(1), 9-18. doi:10.1016/j.jdent.2004.07.001
- Guess, P. C., Schultheis, S., Bonfante, E. A., Coelho, P. G., Ferencz, J. L., & Silva, N. R. (2011). All-ceramic systems: laboratory and clinical performance. *Dental Clinics of North America*, 55(2), 333-352, ix. doi:10.1016/j.cden.2011.01.005
- Guess, P. C., Zhang, Y., & Thompson, V. P. (2009). Effect of veneering techniques on damage and reliability of Y-TZP trilayers. *European Journal of Esthetic Dentistry*, 4(3), 262-276.
- Gunge, H., Ogino, Y., Kihara, M., Tsukiyama, Y., & Koyano, K. (2018). Retrospective clinical evaluation of posterior monolithic zirconia restorations after 1 to 3.5 years of clinical service. *Journal of oral science*, 60(1), 154-158. doi:10.2334/josnusd.17-0176
- Han, J., Zhao, J., & Shen, Z. (2017). Zirconia ceramics in metal-free implant dentistry. *Advances in Applied Ceramics*, 116(3), 138-150.
- Hannink, R. H., Howard, C. J., Kisi, E. H., & Swain, M. V. (1994). Relationship between Fracture Toughness and Phase Assemblage in Mg-PSZ. *Journal of the American Ceramic Society*, 77(2), 571-579.
- Hannink, R. H., Kelly, P. M., & Muddle, B. C. (2000). Transformation toughening in zirconia-containing ceramics. *Journal of the American Ceramic Society*, 83(3), 461-487.
- Jung, R. E., Sailer, I., Hammerle, C. H., Attin, T., & Schmidlin, P. (2007). In vitro color changes of soft tissues caused by restorative materials. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 27(3), 251-257.
- Kanat-Ertürk, B., Çömlekoğlu, E. M., Dündar-Çömlekoğlu, M., Özcan, M., & Güngör, M. A. (2015). Effect of veneering methods on zirconia framework—Veneer ceramic adhesion and fracture resistance of single crowns. *Journal of Prosthodontics*, 24(8), 620-628.
- Kanat, B., Çömlekoğlu, E. M., Dündar-Çömlekoğlu, M., Hakan Sen, B., Özcan, M., & Ali Güngör, M. (2014). Effect of various veneering techniques on mechanical strength of computer-controlled zirconia framework designs. *Journal of Prosthodontics*, 23(6), 445-455.
- Kedici, S. P., Aksut, A. A., Kilicarslan, M. A., Bayramoglu, G., & Gokdemir, K. (1998). Corrosion behaviour of dental metals and alloys in different media. *Journal of oral rehabilitation*, 25(10), 800-808. doi:10.1046/j.1365-2842.1998.00305.x
- Keith, O., Kusy, R. P., & Whitley, J. Q. (1994). Zirconia brackets: an evaluation of morphology and coefficients of friction. *American Journal of Orthodon-*

- tics and Dentofacial Orthopedics*, 106(6), 605-614. doi:10.1016/S0889-5406(94)70085-0
- Kern, M. (2015). Bonding to oxide ceramics—laboratory testing versus clinical outcome. *Dental Materials*, 31(1), 8-14.
- Kim, J. S., Raigrodski, A. J., Flinn, B. D., Rubenstein, J. E., Chung, K. H., & Mancl, L. A. (2013). In vitro assessment of three types of zirconia implant abutments under static load. *The Journal of prosthetic dentistry*, 109(4), 255-263. doi:10.1016/S0022-3913(13)60054-2
- Kohal, R. J., Klaus, G., & Strub, J. R. (2006). Zirconia-implant-supported all-ceramic crowns withstand long-term load: a pilot investigation. *Clinical oral implants research*, 17(5), 565-571.
- Kontonasaki, E., Rigos, A. E., Ilia, C., & Istantos, T. (2019). Monolithic Zirconia: An Update to Current Knowledge. Optical Properties, Wear, and Clinical Performance. *Dentistry journal (Basel)*, 7(3). doi:10.3390/dj7030090
- Kosmač, T., & Kocjan, A. (2012). Ageing of dental zirconia ceramics. *Journal of the European Ceramic Society*, 32(11), 2613-2622.
- Kusy, R. P. (2002). Orthodontic biomaterials: from the past to the present. *The Angle Orthodontist*, 72(6), 501-512. doi:10.1043/0003-3219(2002)072<0501:O-BFTPT>2.0.CO;2
- Lameira, D. P., Buarque e Silva, W. A., Andrade e Silva, F., & De Souza, G. M. (2015). Fracture Strength of Aged Monolithic and Bilayer Zirconia-Based Crowns. *BioMed research international*, 2015, 418641. doi:10.1155/2015/418641
- Larsson, C., & Vult Von Steyern, P. (2013). Implant-supported full-arch zirconia-based mandibular fixed dental prostheses. Eight-year results from a clinical pilot study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(5), 1118-1122. doi:10.3109/00016357.2012.749518
- Linkevicius, T., & Vaitelis, J. (2015). The effect of zirconia or titanium as abutment material on soft peri-implant tissues: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 26, 139-147.
- Liu, D., Matinlinna, J. P., & Pow, E. H. (2012). Insights into porcelain to zirconia bonding. *Journal of adhesion science and technology*, 26(8-9), 1249-1265.
- Liu, Y., Feng, H., Bao, Y., Qiu, Y., Xing, N., & Shen, Z. (2010). Fracture and interfacial delamination origins of bilayer ceramic composites for dental restorations. *Journal of the European Ceramic Society*, 30(6), 1297-1305.
- Lung, C. Y., & Matinlinna, J. P. (2012). Aspects of silane coupling agents and surface conditioning in dentistry: an overview. *Dental materials*, 28(5), 467-477. doi:10.1016/j.dental.2012.02.009
- Madfa, A. A., Al-Sanabani, F. A., Al-Qudami, N. H., Al-Sanabani, J. S., & Amran, A. G. (2014). Use of zirconia in dentistry: An overview. *The Open Biomaterials Journal*, 5(1).
- Mehl, C., Zhang, Q., Lehmann, F., & Kern, M. (2018). Retention of zirconia on tita-

- niun in two-piece abutments with self-adhesive resin cements. *The Journal of prosthetic dentistry*, 120(2), 214-219. doi:10.1016/j.prosdent.2017.11.020
- Meyenberg, K. H., Lüthy, H., & Schärer, P. (1995). Zirconia posts: a new all-ceramic concept for nonvital abutment teeth. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 7(2), 73-80.
- Molin, M. K., & Karlsson, S. L. (2008). Five-year clinical prospective evaluation of zirconia-based Denzir 3-unit FPDs. *International Journal of Prosthodontics*, 21(3), 223-227.
- Munoz-Saldana, J., Balmori-Ramirez, H., Jaramillo-Vigueras, D., Iga, T., & Schneider, G. (2003). Mechanical properties and low-temperature aging of tetragonal zirconia polycrystals processed by hot isostatic pressing. *Journal of materials research*, 18(10), 2415-2426.
- Nakamura, T., Wakabayashi, K., Zaima, C., Nishida, H., Kinuta, S., & Yatani, H. (2009). Tensile bond strength between tooth-colored porcelain and sandblasted zirconia framework. *Journal of Prosthodontic Research*, 53(3), 116-119.
- Naveau, A., Rignon-Bret, C., & Wulfman, C. (2019). Zirconia abutments in the anterior region: A systematic review of mechanical and esthetic outcomes. *The Journal of prosthetic dentistry*, 121(5), 775-781 e771. doi:10.1016/j.prosdent.2018.08.005
- Nejatidanesh, F., Moradpoor, H., & Savabi, O. (2016). Clinical outcomes of zirconia-based implant- and tooth-supported single crowns. *Clinical oral investigations*, 20(1), 169-178. doi:10.1007/s00784-015-1479-3
- Oliva X OJ, O. J. (2010). Full-mouth oral rehabilitation in a titanium allergy patient using zirconium oxide dental implants and zirconium oxide restorations. A case report from an ongoing clinical study. *European Journal of Esthetic Dentistry*, 5, 190-203.
- Orhun, E. (2017). The effect of coloring liquid dipping time on the fracture load and color of zirconia ceramics. *The journal of advanced prosthodontics*, 9(1), 67-73. doi:10.4047/jap.2017.9.1.67
- Ortorp, A., Kihl, M. L., & Carlsson, G. E. (2012). A 5-year retrospective study of survival of zirconia single crowns fitted in a private clinical setting. *Journal of dentistry*, 40(6), 527-530. doi:10.1016/j.jdent.2012.02.011
- Osman, R. B., Ma, S., Duncan, W., De Silva, R. K., Siddiqi, A., & Swain, M. V. (2013). Fractured zirconia implants and related implant designs: scanning electron microscopy analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 24(5), 592-597. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02411.x
- Osman, R. B., Swain, M. V., Atieh, M., Ma, S., & Duncan, W. (2014). Ceramic implants (Y-TZP): are they a viable alternative to titanium implants for the support of overdentures? A randomized clinical trial. *Clinical oral implants research*, 25(12), 1366-1377.
- Pang, Z., Chughtai, A., Sailer, I., & Zhang, Y. (2015). A fractographic study of clini-

- cally retrieved zirconia-ceramic and metal-ceramic fixed dental prostheses. *Dental Materials*, 31(10), 1198-1206. doi:10.1016/j.dental.2015.07.003
- Paul, S. J., & Werder, P. (2004). Clinical success of zirconium oxide posts with resin composite or glass-ceramic cores in endodontically treated teeth: a 4-year retrospective study. *International Journal of Prosthodontics*, 17(5).
- Pieralli, S., Kohal, R. J., Jung, R. E., Vach, K., & Spies, B. C. (2017). Clinical Outcomes of Zirconia Dental Implants: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 96(1), 38-46. doi:10.1177/0022034516664043
- Pilathadka, S., Vahalová, D., & Vosáhlo, T. (2007). The Zirconia: a new dental ceramic material. An overview. *Prague Medical Report*, 108(1), 5-12.
- Pjetursson, B. E., Brägger, U., Lang, N. P., & Zwahlen, M. (2007). Comparison of survival and complication rates of tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs) and implant-supported FDPs and single crowns (SCs). *Clinical oral implants research*, 18, 97-113.
- Queiroz, J. R., Benetti, P., Massi, M., Junior, L. N., & Della Bona, A. (2012). Effect of multiple firing and silica deposition on the zirconia-porcelain interfacial bond strength. *Dental Materials*, 28(7), 763-768. doi:10.1016/j.dental.2012.03.014
- Rimondini, L., Cerroni, L., Carrassi, A., & Torricelli, P. (2002). Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 17(6), 793-798.
- Rinke, S., Pabel, A.-K., Rödiger, M., & Ziebolz, D. (2016). Chairside fabrication of an all-ceramic partial crown using a zirconia-reinforced lithium silicate ceramic. *Case reports in dentistry*, 2016.
- Rinke, S., Rödiger, M., Ziebolz, D., & Schmidt, A.-K. (2015). Fabrication of zirconia-reinforced lithium silicate ceramic restorations using a complete digital workflow. *Case reports in dentistry*, 2015.
- Ruiz, L., & Readey, M. J. (1996). Effect of heat treatment on grain size, phase assemblage, and mechanical properties of 3 mol% Y-TZP. *Journal of the American Ceramic Society*, 79(9), 2331-2340.
- Sailer, I., Feher, A., Filser, F., Gauckler, L. J., Luthy, H., & Hammerle, C. H. (2007). Five-year clinical results of zirconia frameworks for posterior fixed partial dentures. *International Journal of Prosthodontics*, 20(4), 383-388.
- Samodurova, A., Kocjan, A., Swain, M. V., & Kosmac, T. (2015). The combined effect of alumina and silica co-doping on the ageing resistance of 3Y-TZP bioceramics. *Acta biomaterialia*, 11, 477-487. doi:10.1016/j.actbio.2014.09.009
- Sax, C., Hammerle, C. H., & Sailer, I. (2011). 10-year clinical outcomes of fixed dental prostheses with zirconia frameworks. *International Journal of Computerized Dentistry*, 14(3), 183-202.
- Scarano, A., Di Carlo, F., Quaranta, M., & Piattelli, A. (2003). Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *Journal of Oral*

Implantology, 29(1), 8-12. doi:10.1563/1548-1336(2003)029<0008:BRTZ-CI>2.3.CO;2

- Scarano, A., Piattelli, M., Caputi, S., Favero, G. A., & Piattelli, A. (2004). Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *Journal of periodontology*, 75(2), 292-296. doi:10.1902/jop.2004.75.2.292
- Schmitter, M., Schweiger, M., Mueller, D., & Rues, S. (2014). Effect on in vitro fracture resistance of the technique used to attach lithium disilicate ceramic veneer to zirconia frameworks. *Dental Materials*, 30(2), 122-130.
- Sorrentino, R., De Simone, G., Tete, S., Russo, S., & Zarone, F. (2012). Five-year prospective clinical study of posterior three-unit zirconia-based fixed dental prostheses. *Clinical oral investigations*, 16(3), 977-985. doi:10.1007/s00784-011-0575-2
- Sundh, A., & Sjögren, G. (2006). Fracture resistance of all-ceramic zirconia bridges with differing phase stabilizers and quality of sintering. *Dental Materials*, 22(8), 778-784.
- Thoma, D. S., Sailer, I., Ioannidis, A., Zwahlen, M., Makarov, N., & Pjetursson, B. E. (2017). A systematic review of the survival and complication rates of resin-bonded fixed dental prostheses after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical oral implants research*, 28(11), 1421-1432.
- Tong, H., Tanaka, C. B., Kaizer, M. R., & Zhang, Y. (2016). Characterization of three commercial Y-TZP ceramics produced for their high-translucency, high-strength and high-surface area. *Ceramics international*, 42(1), 1077-1085.
- Traini, T., Sinjari, B., Pascetta, R., Serafini, N., Perfetti, G., Trisi, P., & Caputi, S. (2016). The zirconia-reinforced lithium silicate ceramic: lights and shadows of a new material. *Dental materials journal*, 35(5), 748-755. doi:10.4012/dmj.2016-041
- Tuncel, I., Eroglu, E., Sari, T., & Usumez, A. (2013). The effect of coloring liquids on the translucency of zirconia framework. *The journal of advanced prosthodontics*, 5(4), 448-451. doi:10.4047/jap.2013.5.4.448
- Uo, M., Sjogren, G., Sundh, A., Watari, F., Bergman, M., & Lerner, U. (2003). Cytotoxicity and bonding property of dental ceramics. *Dental Materials*, 19(6), 487-492. doi:10.1016/s0109-5641(02)00094-5
- Wang, H., Aboushelib, M. N., & Feilzer, A. J. (2008). Strength influencing variables on CAD/CAM zirconia frameworks. *Dental Materials*, 24(5), 633-638.
- Worni, A., Katsoulis, J., Kolgeci, L., Worni, M., & Mericske-Stern, R. (2017). Monolithic zirconia reconstructions supported by teeth and implants: 1- to 3-year results of a case series. *Quintessence International*, 48(6), 459-467. doi:10.3290/j.qi.a38138
- Yeğın, E. (2019). Effects of various chairside surface treatments on zirconia-resin

cement bond strength. *Journal of Dental Materials and Techniques*, 8(1), 12-18.

Yegin, E., & Atala, M. H. (2020). Comparison of CAD/CAM manufactured implant-supported crowns with different analyses. *International Journal of Implant Dentistry*, 6(1), 69. doi:10.1186/s40729-020-00267-x

YeğİN, E., Yavuz, T., Aslan, M. A., Atala, M. H., Sorensen, J. A., & Kılıç, H. Ş. (2021). Effect of femtosecond laser zirconia surface treatment on cement shear bond strength. *Journal of adhesion science and technology*, 1-13.

Yin, R., Kim, Y. K., Jang, Y. S., Lee, J. J., Lee, M. H., & Bae, T. S. (2019). Comparative evaluation of the mechanical properties of CAD/CAM dental blocks. *Odontology*, 107(3), 360-367. doi:10.1007/s10266-018-0407-9

Zhang, Y., & Lawn, B. R. (2018). Novel Zirconia Materials in Dentistry. *Journal of dental research*, 97(2), 140-147. doi:10.1177/0022034517737483



BÖLÜM 3

ORTODONTİDE 3 BOYUTLU TEKNOLOJİLER

Ramak RAHMANİMİRSHEKARLOU¹

Nilüfer İrem TUNÇER²

1 Dt. Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
rahmani.ramak@gmail.com

2 .Dr.Öğr.Üyesi Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı iremtuncher@gmail.com

1. Giriş

Son yıllarda CAD/CAM sistemleri ve 3B yazıcı teknolojileri diş hekimliğinde devrim yaratmış, ortodonti pratiğine ve laboratuvar aşamalarına büyük verim kazandırmıştır. Günümüzde dijital diş hekimliği uygulamaları hasta kayıtlarının toplanması, teşhis, tedavi planlaması ve bilgisayar destekli tasarım ve üretim (CAD/CAM) basamaklarında etkin şekilde kullanılmaktadır.

Bu derlemenin amacı; günümüzde hekim için kolaylık, hasta için konfor sağlayan dijital uygulamaların ortodonti pratiğindeki kullanım alanlarını özetlemektir.

2. Dijital Görüntüleme ve Analiz

2.1. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

Panoramik ve sefalometrik radyografiler gibi 2 boyutlu görüntüleme yöntemlerine göre üstün teşhis değeri ve bilgisayarlı tomografiye (BT) göre düşük radyasyon dozu konik ışınli bilgisayarlı tomografinin (KIBT) tercih edilme nedenlerinin başında gelmektedir (1). Ortodontistler KIBT'yi sıklıkla gömülü diş ve sürme problemlerinde, kök rezorpsiyonu, eklem problemleri, ortognatik cerrahi ve maksillofasial patoloji varlığında teşhis ve tedavi planlaması amacıyla kullanmaktadırlar (2.3). Ayrıca hava yolu analizi ve ortodontik uygulamalardan sonra meydana gelen dental ve iskeletsel etkileri incelemek için de faydalı ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir.

2.2. Sefalometrik Analiz

Kraniyofasial değerlendirme amacıyla alınan KIBT'lerde distorsiyon ve magnifikasyon 2 boyutlu (2B) filmlere göre oldukça düşüktür. Bunun yanı sıra sefalometrik noktaların tekrarlanabilirliği ve condylion, orbitale ve gonion gibi bilateral noktaların güvenilirliği 2B görüntülere göre daha yüksektir (4,5). Ayrıca KIBT ile patolojik durumlar, kök durumları ve konumu ile ilgili daha doğru bilgiler elde edilir (Tablo 1). Günümüzde Dolphin, Ceph Smile Plus, Dr.Ceph Jr., Simplant Ortho, Nemoceph, Onyx Ceph gibi sefalometrik analiz programları hekimler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır.

Tablo 1: Panoramik ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntülerinin tam değerlerinin karşılaştırması (U: Uygun değil, K: Kısıtlı, O: Ortalama, G: Güvenilir)

Sorun	Panoramik	KIBT
Diş füzyonu	O	G
Yarık hattı	K	G
Sürnümerer diş pozisyonu	K	G
Kemik yoğunluğu	U	O
Temporomandibuler eklem	K	G
Kemik patolojisi	O	G
Kök rezorpsiyonu	K	G
Minivida yerleştirilmesi	U	G
Kökün sinüse yakınlığı	O	G
Kök uzunluğu	K	G

2.3. 3 Boyutlu Sefalometrik Çakıştırma

Sefalometrik çakıştırma; ortodontik tedaviyle elde edilen değişimlerin değerlendirilmesi, büyüme yönü tahmini ve takibi ile nüksün değerlendirilmesinde değerli bilgiler sunan bir yöntemdir. Çakıştırmalar total ve lokal (mandibuler ve maksiller) olarak değerlendirilmektedir. 3B sefalometrik çakıştırmalar aşağıdaki yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir.

2.3.1. Landmark temelli çakıştırma

Bu metod ile farklı zamanlarda alınmış sefalometrik görüntüler uygulamaya yüklenir ve referans ve sabit landmarklar belirlenir. Gerekli landmark sayısı her uygulama için farklılık gösterse de genellikle 3 ile 7 landmark kullanılmaktadır. İki film arası farklılıklar üç boyutlandırılmış hacimlerin çakıştırılması veya çakıştırılmış kesitler yolu ile değerlendirilir (5).

2.3.2. Voksel temelli çakıştırma

Voksel hacimsel bir veri setinin en ufak hacim elemanına verilen isimdir. Her vokselin boyutu eni, boyu ve yüksekliği ile tanımlanır. KIBT voksellerinin genellikle 3 boyutta da eşittir. 2B bir görüntünün piksel eşleniği, 3B bir görüntüde vokseldir. Her vokselin bir değeri ya da grilik skalasında bir yoğunluğu vardır.

Bu yöntem, ilgi alanı belirlenmiş iki görüntünün içindeki her vokselin değişmeyen grilik skalasını ölçerek görüntüleri çakıştırır. Bu yöntemin en büyük sıkıntısı deneyimli kullanıcıların bile en az 1 saatini harcayarak oluşturabildiği ön hazırlık aşamaları gerektirmesiydi. Son zamanlarda piyasaya çıkan ticari yazılımların sunduğu voksel temelli kraniyal kaide çakıştırma araçları ön hazırlık ihtiyacını ortadan kaldırmıştır.

Voksel temelli çakıştırma için öncelikle farklı zamanlarda alınmış KIBT görüntüleri yazılıma aktarılır. Bu görüntüler her hacimde en az 3 landmark kullanılarak yakınlaştırılır. Her yazılım için gereken landmark sayısı değişken olsa da genellikle 3 ile 7 arası landmark yeterlidir. Görüntüler yakınlaştırıldıktan sonra kraniyal kaideler maksimum çakışacak şekilde manuel pozisyon düzeltimi yapılır. İlgili alanındaki anterior kraniyal kaidenin anatomik yapıları seçilir. Sonrasında otomatik çakıştırma aracı değişmeyen voksellerin hacimlerini kullanarak iki KIBT görüntüsünü çakıştırır (5).

2.3.3. Çakıştırma değerlendirilmesi

Renk haritaları çakıştırmaların değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. İki görüntünün çakıştırılması tamamlandığında iki yüzey arasındaki mesafenin mutlak değeri alınır. Sonrasında bu değerlerin grafiksel gösterimi renk haritaları ile yapılır. Renklendirilmiş bölümler ilgili alanındaki iki yüzey arasındaki mesafeyi (mm) ifade eder. Bir diğer yöntem de yarı transparan yüzey modelleri üzerinden baz ve ikincil görünüm aksiyel, sagittal ve koronal kesitler üzerinden görsel olarak karşılaştırılmasıdır (5).

3. 3 Boyutlu Fasiyal Fotoğrafçılık

Yüz tarayıcılar hastanın yüz anatomisinden 3B topografik görüntü elde edilmesini sağlar. Bu görüntüler dijital model ve KIBT ile birleştirildiğinde hastadan bütün bir 3B sanal görüntü elde edilir (6). Vetra M3, Arc Bellus 3D gibi tarayıcılar ya da direkt KIBT kullanarak görüntü veren Planmeca ProFace uygulaması veya Bellus 3B Face App gibi telefon uygulamaları ile görüntü elde edilebilir.

4. 4 Boyutlu Fotoğrafçılık

Motion Capture Stereophotogrammetry, 2B ve 3B görüntülerin eksiklerini tamamlamaktadır (7). 4 boyutlu (4B) görüntüleme klinisyenlere yüz ifadeleri ve hareketlerini kaydetme olanağı sunmaktadır. 3DMD-Face ve DI3D 4B görüntüleme için kullanılan sistemlerdendir.

Bu uygulamalar 66 kamera ve projektör kullanarak taramayı gerçekleştirir. Asıl amaç 3B objelerden hızlı 4B videolar elde etmektir. Bunu model üzerinde 150,000 adet 3B noktayı saniyede 60 kez yakalayarak yapmaktadır. Dördüncü boyut yani zaman, vücut hareketlerinde deformiteleri kaydetme olanağı sunar.

5. Dijital Modeller

5.1. Dijital Model Elde Etme

Ortodontide geleneksel klinik iş akışından neredeyse tamamen dijital

formata geçişi sağlayan 3B modelleme ve baskı hızla gelişen teknolojilerden biridir. Klinik olarak komplike vakalar veya dijital modelleri manipüle etmenin zor olabileceği durumlar, öğrencilerle veya hastalarla tedavi planını tartışma veya açıklama ihtiyacı ve bir vaka çalışması dışında basılı bir modele ihtiyaç duyulmamaktadır. Bir dijital model; ağız dışı ve ağız içi tarama ile KIBT yöntemleri kullanılarak elde edilebilir.

5.1.1. Ağız dışı tarayıcılar

Dijital modeller 1991'de Ortho CAD™ ile diş hekimliğinde kullanılmaya başlamıştır. Ortho CAD™ en başta alçı modelleri tarayıp dijital formatta diş hekimlerine göndermekte ve böylelikle büyük arşiv odalarına olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktaydı (6). Ağız dışı tarama, 3B dijital model elde etmek için kullanılan indirekt bir tekniktir. Bir ağız dışı tarayıcının bileşenleri lazer ışık kaynağı ve dijital kameradır. Modeller, tarayıcının model tarama alanına yerleştirilir ve 360° döndürülen model beyaz ışık teknolojisiyle farklı açılardan yansımalar alınarak taranır.

Farklı tarayıcılar farklı hız ve çözünürlüklere sahiptir. Her tarayıcı bir uygulama ile sunulur. Bu uygulamalar hasta kayıtları için farklı saklama alanları, 3B kayıt analizi ve diş boyutu ölçme, landmark tespiti, ark boyu analizi ve oklüzal değerlendirme gibi özellikler ile tedavi planlama imkanlarında farklılık gösterir.

5.1.2. Ağız içi tarayıcılar

Dijital ölçülerin diş hekimliğinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte yeni bir çağa girilmiş ve alışlageldik ölçü yöntemleri terk edilmeye başlamıştır (8). Günümüzde diş hekimleri gereksinim ve beklentilerine göre farklı seçeneklere sahiptir.

Piyasada bulunan ağız içi tarayıcılar; ağız içi tarama ünitesi, bu ünitenin çeşitli tarama başlıkları, dokunmatik ekran, buğu önleme, taramayı durdurma, yeniden başlatma ve tekrar tarama özelliği, kablolu veya kablosuz bağlantı desteği, dizüstü bilgisayarlara bağlanabilme (taşınabilir olma özelliği) ve çeşitli dosya formatları sayesinde dışa ve içe veri aktarabilme özelliği veya direk olarak laboratuvara bağlanabilme özelliği vardır. Her tarayıcı ile birlikte gelen kendisine özgü yazılımlar sayesinde oklüzal temas noktalarını gösterme, yumuşak dokuları ölçüden kaldırma, gülüş tasarımı, tedavi simülasyonu, hasta takibi, çürük teşhisi, iş akış desteği gibi özelliklere de sahiptir.

5.1.3. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi

Ortognatik cerrahi, gömülü diş veya kraniyofasiyal sendrom gibi durumlarda alınan KIBT'den elde edilen diş yapısı görüntüsü dijital model elde etmek amacıyla kullanılabilir. KIBT görüntüleri dijital ağız içi taramalardan

elde edilen STL dosyaları ile birleştirilerek diş kronları ve çevre dokuların 3B görüntüsü elde edilebileceği gibi diş kökleri ve alveoler kemiğin de 3B görüntüsü elde edilebilir. Dijital modellerin kronlarını bir KIBT görüntüsünün kronlarıyla birleştirmek ortodontiste diş kronlarının morfolojisini ve konumunu, köklerin şekli ve konumuyla ilişkilendirmesi için imkan yaratır. Bu özellik sayesinde klinisyen, ara seanslarda yapacağı taramaları üst üste bindirerek kök hareketlerini izleyebilir (9).

5.2. Dijital Model Çakıştırması

3B modellerin çakıştırılması için de sabit bir referans alanı veya sabit referans noktalarına ihtiyaç vardır. 3B modellerin çakıştırılmaları için çeşitli yöntemler mevcut olsa da gelişimi devam eden hastalarda 3B modellerin çakıştırılması daha zorlayıcıdır. Vasilakos ve ark. (10) yaptıkları çalışmada büyümesi devam eden hastaların 3B modellerini çakıştırmada kullanılan 5 farklı çakıştırma yöntemini incelemiştir. Yaptıkları çalışmanın sonucuna göre gelişimi devam eden hastalarda 3B maksiller modellerin çakıştırılması için üçüncü rüganın orta noktasının 2/3'ü ve bu alanın 5 mm dorsalini kapsayan küçük bir alanı kullanmanın en doğru ve tekrar edilebilir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar manibuler 3B modellerde en iyi çakıştırma yönteminin mandibulanın bazal kemik yapısı üzerinden yapılan yüzey çakıştırması olduğunu göstermiştir. Park ve ark. (11) yaptıkları çalışmada dental ve anatomik yapılardan 10 adet landmark belirlenmiş ve mandibulanın 3B modellerini 30 kere çakıştırmıştır. Bu çalışmada yüzey çakıştırması daha sade, tekrar edilebilir ve güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmıştır.

6. 3 Boyutlu Yazıcılar

3B yazıcılar 1984'te Chuck Hull tarafından tasarlanmıştır. Hull, stereolithography (SLA) diye isimlendirdiği ilk makinesini 1986'da üretmiştir (12). Günümüzde 3B yazıcılarda en yaygın kullanılan teknolojiler stereolithography (SLA) ve dijital light processing (DLP)'dir. 3B yazıcılarda kullanılan malzemeler ise plastik, kobalt, nikel, çelik, alüminyum ve titanyumdur.

Biyouyumlu rezinlerin 3B yazıcılarda kullanılabilir hale gelmesi, hareketli apaneylerin alçı kullanmadan direkt olarak üretilebilmesine olanak sağlamıştır. Hareketli ve fonksiyonel apaneyler genelde polimetil metakrilattan (PMMA), frezlenerek üretilen akrilikten ya da biyouyumlu rezinden 3B yazıcı ile basılarak üretilir. Gerekli olduğu durumlarda kancalar veya diğer tutucu kroşeler de tasarıma eklenebilir (18).

6.1. Hareketli Apaneylerin Üretimi

Hareketli apaney üretimi için ilk önce ağız içi tarama yapılır. Alınan gö-

rüntüler tarayıcının kendi uygulaması kullanılarak STL dosyasına çevrilir. STL dosyası “fill holes” opsiyonu kullanılarak laboratuvarın CAD sistemine aktarılır.

Materyal için iki farklı terim kullanılmaktadır: “clay” ve “buck clay”. Clay modifiye edilip değiştirilebilen materyal, buck clay ise üzerinde değişiklik yapılamayan materyal olarak tanımlanmaktadır. Kroşeler tasarlanırken undercut bölgesinde temas oluşmaması için çizilen kroşe ve diş arasına clay yerleştirilir. Kroşe clayleri model üzerinde düzlemler oluşturularak çizilir. A düzlemi bukkal yüzey ile 45 derece açı yapacak şekilde ayarlanır, B ve C düzlemleri mesial ve distal yüzeyleri temsil eder, D ve E düzlemleri A düzlemi ile 45 derece açı oluşturmaktadır. Bundan sonra oluşturulan clayler buck clay olarak kaydedilir ve diş ve kroşe arasındaki clay silinir.

TKroşeler için tel kalınlığı 0.7 mm olarak belirlenmiştir; ancak son aşamaya kadar oluşabilecek materyal kaybının önüne geçmek için tel kalınlığı arttırılabilir. Vestibül ark, buck yapının üzerine CAD uygulamasındaki “ridge” aracı kullanılarak, palataldeki akrilik kaide ise “emboss with curve” aracı kullanılarak çizilir. Daha sonra STL dosyaları üretim için 3B yazıcıya gönderilir ve aparey üretilir (18).

6.2. Fonksiyonel Apareylerin Üretimi

Fonksiyonel apareylerin üretiminde önce dental arklar taranır, sonrasında mandibula istenen pozisyona alınarak kapanış taranır ve bu iki tarama kullanılarak fonksiyonel apareyler üretilir (19). Örnek olarak twin-block apareyinin yapımını incelendiğinde, öncelikle hastanın ağız içi taraması mandibula protrüzyondayken yapılır. Appliance Designer uygulamasıyla (3Shape Dental Software, Copenhagen, Denmark) ile aparey tasarımı yapıp hekime gönderilir. Hekim onayladıktan sonra aparey 3B yazıcılar ile PMMA kullanılarak üretilir. Daha fazla retansiyon için istenirse kroşeler de eklenebilir.

6.3. Metalik Apareylerin Üretimi

Son zamanlarda geliştirilen lazerli eritme teknolojisi, metalik apareylerin kobalt-kromdan ya da titanyumdan direkt olarak üretilmesini mümkün hale getirmiştir. Quad Helix, Hyrax, lingual ark, transpalatal bar ve Herbst apareyi gibi sıklıkla kullanılan bantlı metalik apareyler, separatörlerin yerleştirilmesini takiben bant yerleştirilmesine ve analog ölçüye gereksinim duyar. Bu süreç dijital teknolojiler ile daha etkin bir hal almıştır.

Bu süreç, 3B dosyaları manipüle edebilen bir yazılıma dentisyonun STL dosyasının bir ağız içi/ağız dışı tarayıcıdan aktarılması ile başlar. Bu sanal ortamda ortodontik apareyler istenildiği gibi tasarlanabilir. Molar bantları sadece komşu dişlerin temas noktalarından geçmez. Klasik bir molar bandı ile aynı tasarımda olabileceği gibi kısmi takma dişler gibi C-kroşe şeklinde

de olabilir (20). Apareylerin metal parçalarını birleştirmek için lehimlemek yerine lazerli kaynaklama tercih edilir. Lazerli kaynaklama, daha hassas bir birleştirme olanağı sağlar ve ısı uygulaması daha düşük olduğundan modelin bozulması riskini azaltır. Böylelikle modelin jips içerisinde tekrar üretilmesi gerekmez (20).

6.4. Kemik Destekli Apareylerin Üretimi

İskeletsel ankraj kullanan apareylerin üretiminde dijital bir iş akışı, sadece palatal apareylerin tasarlanması ve üretimi için değil, minivida yerleştirme prosedürünü sadeleştirecek bir kılavuzun üretimi için de kullanılabilir. Aynı zamanda ağız içi taramalar ile KIBT verilerinin birleştirilmesi, minividaların mümkün olan en iyi konuma yerleştirilmesine de imkan sağlar (17).

En çok kullanılan ve üretilen apareylerden biri distalizasyon apareyleridir. Molar distalizasyonu sınıf II molar ilişkisinin tedavisinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Bu apareyler anatomik yapıları dijital olarak kaydedip apareye aktardığı için dişleri planlanan pozisyona rahatça getirebilmektedir (21).

7. Kişiyeye Özel Braketler

7.1. Lingual Braketler

Kişiyeye özel braketler Dr. Wiechmann'ın geliştirdiği Incognito sistemiyle başlamıştır. Bu sistemde öncelikle istenilen tedavi sonucuna ulaşmak için sanal bir ortam yaratılır. Sonrasında dişin lingual yüzeyine oturacak şekilde kişiyeye özel braketler sanal olarak tasarlanır. Braketler 3B yazıcı ile mumdun basılır ve altın dökümü yapılır. Devamında hastanın ark formuna uygun ark telleri robot yardımı ile bükülür. Sonunda diş yüzeylerini yüksek bir hassasiyetle taklit eden ve dile verilen rahatsızlığın en aza indirdiği öne sürülen tamamıyla kişiyeye özel braketler ortaya çıkar.

7.2. Labial Braketler

Kişiyeye özel labial braketler ilk olarak CAD/CAM ile üretilen Insignia sistemi ile tanıtılmıştır. Hastanın PVS ölçüsü ya da ağız içi taraması klinisyen tarafından ORMCO firmasına (Ormco, Glendora, CA, USA) gönderilir ve dijital modeller üretilir. Sonrasında tedavi planlaması Insignia Approver uygulamasında tasarlanır ve hekime gönderilip onaylatılır. Braket seti seçimi yapıldıktan sonra braketleri diş yüzeyine yerleştirmeye yardımcı olan "jigler" tasarlanır. Üretim sonrasında daha güvenilir ve sağlam yerleşim sağlayabilmek amacıyla braket jigleri frezlenerek oklüzale yerleşebilecek kadar ufak boyuta getirilir. Jigler grup halinde ya da tek tek yerleştirilebilir. Tekli jigler dişlerin oklüzal formunu daha doğru yansıtarak güvenilir bir bonding sağlar. Jigler braket yüzeyinin 3/4'ünü açıkta bıraktığından taşan kompozit

polimerizasyon öncesinde temizlenebilir ve polimerizasyon sonrasında sadece insizal yüzeyde kalan kompozitin temizlenmesi gerekir. Bu da hekime zaman sağlar.

Insignia True Roots teknolojisi hastanın ağız içi taramaları ile KIBT'den elde edilen DICOM verilerini üst üste bindirme olanağı sağlar. Bu şekilde tedavi planlamasına büyük değer katacak olan köklerin yerini ve açılarını daha açık şekilde görebilme imkanı sağlar (15).

8. Kişiyeye Özel Teller

Günümüzde birçok ortodontist sabit tedavide Straight-wire tekniğini tercih etmekte; buna rağmen tedavinin birçok aşamasında tel bükümlerine ihtiyaç duyulmaktadır. İşte SureSmile sistemi, CAD/CAM teknolojisi ve robotlar kullanarak kişiyeye özel bükümler içeren teller üretmektedir (2).

SureSmile sisteminde ortodontist, hastaya ait dijital görüntüleri firmaya yolladıktan sonra dişler dijital olarak istenilen pozisyona yerleştirilir. Braketlere gereken kuvvet, braket konumları ve gerekli tel bilgisayara diş hekimi tarafından aktarılır ve internet üzerinden SureSmile'a gönderilir ve kişiyeye özel teller üretilir (16). SureSmile sisteminin bir başka avantajı ise KIBT görüntülerinden kök eğimlerinin belirlenebilmesi ve özellikle tork bükümlerinin erkenden verilebilmesidir. Ayrıca her hastanın yüz fotoğrafları ile KIBT görüntüleri birleştirilerek gülüş tasarımı da yapılabilmektedir.

9. İndirekt Bonding

İndirekt bonding yöntemi, ortodontik tedavinin sonuçlarını ve hızını geliştirmek için uzun süredir önerilmekte; ancak hala rutin olarak kullanılmamaktadır. Bunun sebebi ise hassas klinik ve laboratuvar teknikleri, zaman alan ek adımlar, fazla maliyet ve aşırı miktarda adeziv temizleme gerektirmesidir. Ek olarak en çok karşılaşılan sorun ise braket kopma sorunudur. Dijital teknolojilerdeki ağız içi tarama, 3B yazıcılar ve braket konumu belirleme yazılımları gibi gelişmeler, indirekt bondingi klinisyenlerin denemesini teşvik edecek şekilde kolay ve tahmin edilebilir bir prosedür hale getirmiştir.

İndirekt bonding basamakları şekildedir; tarama ve segmentasyondan sonra ilk adım sanal model üzerinde braketlerin yerleştirmesidir. Birçok yazılım klinisyenlerin çeşitli braketleri seçebileceği ve değişik şekillerde yerleştirebileceği birçok braket alternatifi sunar (15). Bazı yazılımlar sanal bir düz tel kullanıldığında sonuçların simüle edilmesine de olanak sağlar. Bu da braket konum hatalarını düzeltmeye ve ideal braket konumlandırmasına izin verir. Dolayısıyla ile braket konumlandırmasındaki rotasyon, tip ve yükseklik hatalarını düzeltmek için braketin yeniden yapılandırılması ve bu esnada harcanacak zaman ve emeğin önüne geçer. Son aşama, bonding kaşığının oluşturulmasıdır. Günümüzde klinisyenlerin kaşık oluşturmak için çok fazla

seçeneği vardır. Kaşıklar, transparan veya transparan olmayan PVS malzemenin ya da piyasada satılan basınç veya vakum ile şekil alabilen bir malzemenin, yumuşak bir iç ve sert bir dış katmandan oluşacak şekilde üretilir (18). Yakın zamanda NextDent tarafından indirekt bonding tray (İBT) rezini piyasaya sunulmuş ve böylece kaşık üretiminde ara bir eleman olan ve kaşık üretildikten sonra bir işlevi olmayan braket transfer modeline ihtiyaç ortadan kalmıştır. Materyallerdeki bu gelişme zaman ve materyal maliyeti ve atık üretimi açısından da azalma sağlamaktadır.

10. Dijital Ortognatik Cerrahi

Günümüzde kraniyofasiyal cerrahi alanında teşhisten uygulamaya kadar olan bütün basamaklar 3B teknolojiler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Bununla birlikte yapılan planlama doğru transfer edilemediği takdirde istenen hedefe ulaşamamaktadır. Bu noktada CAD/CAM sistemleri ile üretilen cerrahi splintler ve navigasyon yöntemi ön plana çıkmaktadır(14).

10.1. Dijital Cerrahi Planlaması

Günümüzde teknoloji, klinisyenlere sadece oklüzal ilişkileri değil aynı zamanda yüzdeki yumuşak dokuları ve altındaki sert dokuları da gösterir bir seviyeye gelmiştir. Dijital tedavi planlaması için çeşitli dijital tedavi planlaması yazılımları ve güçlü donanıma sahip bilgisayarlar gerekmektedir. Mevcut dijital tedavi planlaması yazılımları birbirleri ile benzerlikler göstermektedir ve genellikle kullanıcıyı tedavi planlamasında adım adım yönlendiren ara yüzlere sahiptir.

Dijital tedavi planlaması aşamaları şu şekildedir (5);

- **Dijital verinin toplanması:** Bu veriler dijital ağız dışı ve ağız içi fotoğraflar, KIBT görüntüleri, ağız içi taramalar ve 3B fotoğrafları içerir.

- **Sanal hasta:** Büyük ölçüde KIBT verilerinden oluşur. İlk aşamada KIBT verileri ve dijital kayıtlar entegre edilir. Sonrasında 3 ya da daha fazla noktanın sabitlenmesiyle noktadan noktaya referanslama yapılır. Sanal hastadan sert ve yumuşak dolu, üst havayolu, sağ ve sol kondiller ve sinir yapılarıyla ilgili bilgiler gibi tedavi planlamasında ihtiyaç duyulan veriler toplanır.

- **Baş oryantasyonu:** Baş oryantasyonu tüm dijital tedavi planlaması prosedürünün başlangıç ve en önemli aşamasıdır. Genellikle Frankfurt horizontal düzlem oryantasyonu veya doğal baş oryantasyonu metodları kullanılır.

- **2B radyografik görüntülerin oluşturulması ve cerrahi plan:** 2B lateral, anteroposterior, submentoverteks sefalometrik filmler, panoramik filmler ve TME tomogramları KIBT verilerinden üretilir.

- **Kesi yerlerinin belirlenmesi:** Dijital tedavi planlaması sırasında manipüle edilecek segmentleri ayırmak için osteotomi simülasyonları gereklidir. Başlangıçta maksilla kranial kaideye ve mandibulaya sabittir. Osteotomi simülasyonları ile kranial kaide, maksilla, mandibuler distal segment ve iki mandibuler proksimal segment birbirinden ayrılır.
- **3B landmarkların belirlenmesi:** 3B sefalometrik değerlendirme amacıyla tüm kemik, dental ve yumuşak doku landmarkları tek tek belirlenir ve yazılıma tanımlanır.
- **Cerrahi simülasyonu:** Simülasyon için dijital tedavi planından elde edilen veriler 3B ortama aktarılır. Sonrasında transversal tutarsızlıkları düzeltmek için 3B hacim koronal açıdan görüntülenir ve incelenir.
- **Cerrahi splintlerin tasarlanması.**

10.2. Splintler

Tüm dijital tedavi planlamasının tatmin edici olduğuna karar verildikten sonra son aşama dijital splintlerin tasarlanması ve üretilmesidir. Önce osteotomiye hangi çeneye başlanacağı belirlenir, sonrasında sadece istenilen çene hareket ettirilip diğer çene orijinal konumunda tutularak ara splint tasarlanır. Ardından daha önce pasif olan çene son konumuna getirilir ve nihai splint tasarlanır. Tasarlanmış dijital splintler bir 3B yazıcıya gönderilir ve fiziksel olarak üretilir.

10.3. Navigasyon

Bu yöntem splint kullanmadan 3B planlamayı sensörler aracılığı ile gerçekleştirme metodudur. Operasyon öncesi alınan BT/KIBT taraması operasyona başlamadan önce referans noktaları kullanılarak hasta ile çakıştırılır. En kolay belirlenebilen ve en sık kullanılan landmarklar yumuşak doku landmarklarıdır. Çakıştırma tamamlandıktan sonra çakıştırmanın hassasiyeti navigasyon bilgisayar tarafından doğrulanır. Çakıştırma hassasiyetinin 1 mm veya daha az olması beklenir. Landmark yakın bölgelerde çakıştırma hassasiyeti 0.1-0.4 mm aralığında iken, bu bölgelerden uzaklaştıkça çakıştırma hassasiyeti düşer. Landmarklardan 10 cm'den daha uzak bölgelerde hassasiyet kayda değer oranda azalmaktadır (14).

Mandibula hareketli olduğu için navigasyon zordur. Mandibula navigasyonu için 3 yöntem önerilmiştir.

I. Hastayı tomografi öncesi intermaksiller fiksasyon pozisyonuna getirmek ve operasyon sırasında hastayı aynı pozisyonda sabitlemek, operasyon ve tomografi sırasında splinti kullanmak.

II. Bir oklüzal splint kullanarak mandibulayı sentrik ilişkide veya sentrik oklüzyonda konumlandırmak.

III. Mandibulaya doğrudan bir konumlandırma sensörü takmak.

Cerrahi sırasında navigasyon sanal hastayı gerçek hasta ile birleştirir. Cerrah operasyon sırasında “Görüntü Rehberliğinde Görselfleştirme Ekranı (GRGE)” kullanarak artırılmış bir gerçekliğe sahip olabilir. GRGE taşınabilir, kamerası olan ve gerçek zamanlı görüntü çakıştırması yapabilen bir ekrandır.

Zinser ve ark. (13), 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastanın görüntüsü ve bilgisayar destekli cerrahi planlamayı 3 farklı şekilde çakıştırmışlardır. Bu çakıştırma yöntemleri şu şekildedir; (1) CAD/CAM oklüzal splintler, (2) artırılmış gerçeklik ve (3) CAD/CAM kemik destekli splintler. Üç yöntemin de mandibuler cerrahide benzer performansları olduğunu bulmuş olsalar da artırılmış gerçeklik yönteminin güvenilir bir çakıştırma sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

11. Sabit Pekiştirme Aygıtları

Sabit pekiştirme aygıtları ya da lingual retainerlar birçok klinisyen tarafından anterior dişlerdeki düzeltimi korumak amacıyla kullanılmaktadır. Artık braketler çıkarılmadan önce veya çıkarıldıktan sonra alınan dentisyon taraması ile CAD/CAM retainerları tasarlamak ve üretmek mümkündür.

MEMOTAIN retainer sistemi, şekil hafızalı alaşım Nitinol'den üretilir. Bu teknoloji daha ince, diş yüzeyine mükemmel adapte olan, fizyolojik diş hareketlerine izin veren ve konvansiyonel retainerlardan daha konforlu bir retainer üretilmesine imkan tanır. Bir kere şekil verildikten sonra bu yenilikçi materyalin şekli bir daha bozulmaz (22). MEMOTAIN retainerlar üretilirken herhangi bir bükme işlemi uygulanmaz. Ortodontist hastanın ağız görüntüsünü CAD/CAM ortamına aktardıktan sonra dişlerin lingual anatomisiyle birebir örtüşen ve “kağıt” adı verilen 0.014 x 0.014-inç kare kesitli nikel-titanyum tabakalardan, bir makas ile kağıdı keser gibi, kesilerek üretilir. Sonrasında elektroliz yöntemi ile retainera elektropolisaj uygulanır ve temizlenir. Bu işlemler sonrasında parlatılmış, temizlenmiş, yuvarlatılmış, daha az plak birikimine neden olan ve hastanın ağızına tam uyumlu retainer üretilmiş olur (22).

12. Dijital İş Akışları

Tamamıyla dijital bir iş akışına geçmenin sayısız faydaları vardır. Bunlar geleneksel ölçüler ve döküm ile üretim evrelerini ortadan kaldırması, verimi ve hasta konforunu artırması, gereğinden fazla ölçü ve bant provalarını azaltması, model kırılması problemini ortadan kaldırması, daha kısa laboratuvar zamanı ve laboratuvar teknisyeni ile daha iyi iletişim sağlanması, kargo masrafları ve gecikmelerin önüne geçmesidir (23). Ayrıca hastaların dijital ölçüleri daha uygun şekilde saklanır ve istendiğinde kolaylıkla bir la-

boratuvara veya in-office makinesine aktarılabilir. Özetle dijital iş akışı hem hasta konforuna hem de uygulama etkinliğine katkı sağlar. Ek olarak birkaç hekimin farklı lokasyonlarda beraber çalışmasına izin verir. Buna karşın cihazların maliyeti, yıllık yazılım abonelikleri ve bu cihazlarla çalışacak olan tıbbi personelin eğitimlerinin maliyeti dijital diş hekimliğini kısıtlamaktadır.

13. Akıllı Cihaz Uygulamaları ve Tele-Ortodonti

iOS ve Android platformlarında bugüne kadar toplam 354 adet ortodonti uygulaması yazılmıştır. Bu uygulamalar eğitim uygulamaları, hasta yönetim uygulamaları, tanı ve teşhis uygulamaları olarak sınıflandırılabilir (24).

SuperPowerMe çocuklarda yüz maskesi kullanımını takip etmek için geliştirilmiş yenilikçi bir sistemdir. Bu sistemde çocuğun yüzü için rahat ve ayarlanabilir bir yüz maskesi 3B teknoloji ile üretilir. Bu yüz maskesi klinisyenin apaceyn kullanım süresini ölçmesine izin verirken akıllı cihazlar ile birlikte çalışarak bu tedaviyi bir oyuna dönüştüren sensörler içerir. Çocuk bu yüz maskesini taktığında akıllı cihazdaki uygulamada yaratıklar ile savaşan ve savaşıkça güçlenen bir süper kahramana dönüşmektedir. Bu yöntem hem maske kullanımını teşvik etmekte hem de maske kullanımını daha eğlenceli bir hale getirmektedir (25).

Tele-ortodonti direk hasta ile iletişim yerine uzaktan, bilişim teknolojileri ve telekomünikasyon vasıtası ile ortodontik konsültasyon, bakım, tavsiye veya tedavi sağlamayı kapsayan geniş bir terimdir. Bu kavram, özellikle kısıtlı ortodontik imkanlara sahip bölgeler için çok önemli olabilir. Benzer bir şekilde çok sık seyahat edenler veya programları çok dolu olan kişiler de tele-ortodontiden çok büyük fayda sağlayabilirler. Bu yöntem ile hastalar fiziksel müdahale gerektirmeyen durumlarda diş hekimine gitmek zorunda kalmazlar. Böylelikle hastalar ve veliler zamandan ve ulaşım masraflarından, ortodonti muayenehaneleri de zamandan tasarruf edebilirler (24). Tele-ortodontinin diğer avantajları ise erken teşhis, tam oturmamış şeffaf plakları, kopan braketleri ve kırılmış apaceyleri erken fark etmek ve erken müdahale ile toplam tedavi süresinde azalma sağlamaktır. Tele-ortodontinin olumsuz yönü ise hasta ve doktor arasındaki iletişimin kaybolabilmesi ve güven kaybıdır.

Paris, Fransa merkezli Dental Monitoring SAS firmasının ürettiği Dental Monitoring (DM) uygulaması tele-ortodonti konusunda önemli bir uygulamadır. Bu uygulama ortodontistlerin, hastalarının tedavi süreçlerini uzaktan izlemelerine olanak tanır. Bu uygulama birbiri ile ortak çalışan üç platform içerir; hasta için mobil uygulama, patentli hareket algılama algoritması ve toplanan veriler ile hastanın tedavi sürecinin güncellendiği internet tabanlı doktor paneli.

14. Do It Yourself (DIY)

Dijital teknolojinin bazı eksik yanları ve tehlikeleri de vardır. Artan 3B yazıcı ve dijital aletler, hastaların kendi başlarına ortodontik denemeler yapmalarını kolaylaştırmıştır. Hastaların ev yapımı apareyler ile kendi ortodontik tedavilerini yapmaya çalıştıkları üzerine birçok yeni haber çıkmaktadır. Dahası birçok firma hekimi aradan çıkararak doğrudan hastalara ulaşmakta ve ortodontistlerden daha ucuza şeffaf plak tedavisi sunmaktadır. Örnek olarak İngiltere merkezli Your Smile Direct şirketi istendiğinde eve gönderilen ve evde kendi başına yapılan ölçü alma hizmeti de içeren hizmetler sunmaktadır. Sonrasında hastanın bir ortodontist tarafından uygun bir şekilde muayenesi ve teşhisi olmadan direk olarak şeffaf plakların teslimatını yapmaktadır. Bu durum hasta açısından birçok seviyede yüksek risk içermektedir (26).

15. Geleceğe Bakış

Hızla artan ulaşılabilirlik, azalan üretim maliyetleri ve 3B yazıcılar sayesinde gelecekte ortodontistlerin masaüstü yazıcılar ile birçok apareyi kendi başlarına üretmesi beklenmektedir. Tel büken robotların piyasada satılır hale gelmesi ile robot yardımı ile tel bükme de yaygın bir uygulama olacaktır. Üretimi daha etkin ve verimli hale getirecek olan şekil hafızalı plastiklerin direkt olarak basılabilir hale gelmesiyle birlikte birçok kliniğin de kendi şeffaf plaklarını tasarlamaları beklenmektedir.

16. Sonuç

Ortodonti yeni materyalleri ve gelişmiş teknolojileri hızla kucaklamaktadır. Tam teçhizatlı 3B ortodonti muayenehaneleri artık bir gerçekliğe dönüşmüştür. Ağız içi tarayıcılar ile 3B yazıcıların birleşimi, bir ortodonti kliniğinin tam bir dijital laboratuvar iş akışına geçmesine olanak tanımaktadır. Dijital iş akışı sadece hasta için daha konforlu değil aynı zamanda uygulama için de daha verimlidir. Ayrıca dijital modellerin, 3B yüz taramalarının ve KIBT'nin yazılımlar ile entegrasyonu tedavi simülasyonlarına olanak tanımakta ve hasta ile daha anlamlı bir iletişim kurulmasını sağlamaktadır.

Dijitalleşmenin en büyük dezavantajı sadece cihazlar için değil yazılım abonelikleri, güncellemeler ve bu cihazlarla çalışacak olan tıbbi personelin eğitimleri için de büyük yatırımlar gerektirmesidir. Bununla birlikte her gün yeni şirketler, tarayıcılar ve yazıcı modelleri çıkmaktadır. Bu durumun maliyetlerde ciddi bir azalma sağlaması ve yakın gelecekte 3B yazıcıların diş ekipmanları içinde standart bir parça olması beklenmektedir.

17. Referanslar

1. Tadinada A, Schneider S, Yadav S. Role of cone beam computed tomography in contemporary orthodontics. *Semin Orthod.* 2018;24(4):407-415.
2. Tarraf NE, Darendeliler MA. Present and the future of digital orthodontics. *Semin Orthod.* 2018;24(4):376-385.
3. Ghoneima A, Allam E, Kula K, Windsor LJ. Three-dimensional imaging and software advances in orthodontics. In: Farid Bourzgui, editor. *Orthodontics: Basic Aspects and Clinical Considerations.* Intech Open; 2012, pp. 177-194.
4. Ludlow JB, Gubler M, Cevidanes L, Mol A. Precision of cephalometric landmark identification: cone-beam computed tomography vs conventional cephalometric views. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(3):312.e1-10; discussion 312-313.
5. Retrouvey JM, Abdallah MN. *3D Diagnosis and Treatment Planning in Orthodontics: An Atlas For the Clinician.* Switzerland: Springer Nature; 2021.
6. Buschang PH, Asiri SN. The present, past and future of orthodontic research. *Semin Orthod.* 2019;25(4):326-338
7. <https://3dmd.com>
8. Christopoulou I, Kaklamanos EG, Makrygiannakis MA, Bitsanis I, Perlea P, Tsolakis AI. Intraoral Scanners in Orthodontics: A Critical Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1407.
9. Lee RJ, Pham J, Choy M, Weissheimer A, Dougherty HL Jr, Sameshima GT, Tong H. Monitoring of tyodont root movement via crown superimposition of single cone-beam computed tomography and consecutive intraoral scans. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014;145(3):399-409.
10. Vasilakos G, Schilling R, Halazonetis D, Gkantidis N. Assessment of different techniques for 3D superimposition of serial digital maxillary dental casts on palatal structures. *Sci Rep.* 2017;7(1):5838.
11. Park TJ, Lee SH, Lee KS. A method for mandibular dental arch superimposition using 3D cone beam CT and orthodontic 3D digital model. *Korean J Orthod.* 2012;42(4):169-81.
12. Hull CW (1986). U.S. Patent No. 4,575,330. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
13. Zinser MJ, Sailer HF, Ritter L, Braumann B, Maegele M, Zöller JE. A paradigm shift in orthognathic surgery? A comparison of navigation, computer-aided designed/computer-aided manufactured splints, and “classic” intermaxillary splints to surgical transfer of virtual orthognathic planning. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(12):2151.e1-21.
14. Bobek SL. Applications of navigation for orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(4):587-98.
15. Christensen LR, Cope JB. Digital technology for indirect bonding. *Semin*

Orthod 2018;24(4),451-460.

16. Alford TJ, Roberts WE, Hartsfield JK Jr, Eckert GJ, Snyder RJ. Clinical outcomes for patients finished with the SureSmile™ method compared with conventional fixed orthodontic therapy. *Angle Orthod.* 2011;81(3):383-8.
17. Christensen LR. Digital workflows in orthodontics. *J Clin Orthod.* 2018;52(1):34-44.
18. Al Mortadi N, Jones Q, Eggbeer D, Lewis J, Williams RJ. Fabrication of a resin appliance with alloy components using digital technology without an analog impression. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;148(5):862-7.
19. Christensen L. Digital workflows in contemporary orthodontics. *APOS Trends in Orthodontics.* 2017;7(1),12-12.
20. Graf S. Clinical guidelines for direct printed metal orthodontic appliances. *Semin Orthod.* 2018;24(4):461-469).
21. Graf S, Vasudavan S, Wilmes B. CAD/CAM Metallic Printing of a Skeletally Anchored Upper Molar Distalizer. *J Clin Orthod.* 2020;54(3):140-150.
22. Kravitz ND, Grauer D, Schumacher P, Jo YM. Memotain: A CAD/CAM nickel-titanium lingual retainer. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;151(4):812-815.
23. Phatak SM, Daokar SS. Orthodontic apps: A stairway to the future. *Int J Orthod Rehab.* 2019;10(2):75.
24. Hansa I, Semaan SJ, Vaid NR, Ferguson DJ. Remote monitoring and “Tele-orthodontics”: Concept, scope and applications. *Semin Orthod.* 2018;24(4):470-481.
25. Marti P, Goracci C, Lampus F, Franchi L. Children as superheroes: designing playful 3D-printed facemasks for maxillofacial disorders. In: Tosi F, Serra A, Brischetto A, Iacono E, editors. *Design for Inclusion, Gamification and Learning Experience.* 1st edition. E-Book; 2020, pp.198-208.
26. Vaid N. Commoditizing orthodontics: “Being as good as your dumbest competitor?”. *APOS Trends in Orthodontics,* 2016;6(3),121-122.



BÖLÜM 4

SIĞIRLARDA KOKSİDİYOZİS

Vural DENİZHAN¹

Süleyman KOZAT²

1 Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalı. ORCID ID: 0000-0002-0531-9550

2 Prof. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. ORCID ID: 0000-0001-5089-2623

1. Giriş

Koksidiozis; sığır, koyuna, keçi, domuz, tavşan ve kanatlılarda enteritisle karakterize, bulaşıcı, akut ya da kronik seyirli önemli protozoer bir hastalıktır (Dinçer Ş 2001; İmren ve Şahal 1997; Eğlenti ve ark., 2020; Denizhan ve Kozat, 2022). Etkenin bulaşması oral yolla olup ve sporlanmış *Eimeria* oookistlerinin yem ya da su ile alınması bulaşma gerçekleşir. Hastalığın şiddeti; hayvan tarafından alınan oookist sayısına bağlı olmasının yanı sıra; hayvanların yetiştirme şekli, ahırların hijyen durumları, beslenme tipi, hayvan yaşı, diğer enterik enfeksiyonlar, hayvan nakilleri, süten kesilme, doğum sezonu ve periparturient dönemler hastalığın bulaşmasında ve şiddetinde etkin rol oynamaktadırlar (Aytuğ 1991; Thomas 1994; Arslan 1997; Arslan ve ark.,2012;Anonim 2012).

Koksidiozis dünyada genelinde, pek çok hayvan türünde yaygın bir şekilde klinik olarak seyretmektedir. Hastalık subklinik, akut ve perakut seyretmekte olup, enfekte olmuş hayvanlarda zayıflık, anemi, verim azalması, gelişme geriliğine ve hayvanın ölüme neden olmaktadır. Koksidiozisin tedavisi ve korunma masraflarından dolayı genellikle besi işletmelerinde önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Çitil ve ark., 2004; Arslan ve ark., 2013; Eğlenti ve ark., 2020; Denizhan ve Kozat, 2022). Hastalık özellikle buzağılarda ve danalarda şiddetli olarak seyretmekte, buna bağlı ölümlere neden olduğu için önemli ekonomik kayıplara sebebiyet vermektedir. Buzağılarda özellikle *Eimeria bovis* ve *Eimeria zuernii* türleri hastalığa yol açar. Buzağılarda görülen klinik coccidiosis olguları 0-4 aylık buzağılarda daha çok görülmektedir.

2. Genel Bilgiler

Koksidiozis dünya genelinde; kümes hayvanları, büyük ve küçük ruminantlar, domuz ve tavşanlarda görülen önemli protozoan bir hastalıktır (Aydın ve Aslan, 2012; Sultana ve ark., 2014; Baydar ve Özübek, 2012). Kedi, köpek ve atlarda daha az teşhis edilmiş olsa da klinik olarak bu hayvanlarda da enfeksiyon oluşturmaktadır. Hastalık etkenleri zaman zaman insanlarda da görülebilmektedir. Nitekim yapılan araştırmalarda *Eimeriidae* ailesine ait isospora cinsinin insanlarda tespit edildiği rapor edilmiştir (Sloper ve ark., 1982). Enfeksiyon genel olarak kış ve ilkbahar başlarında yaygın olarak görülmesine rağmen yılın hemen hemen her mevsiminde görüldüğü belirtilmektedir (Bangoura ve ark., 2007; Radostits ve ark., 2007; Tufan ve Çam, 2009; Baydar ve Özübek, 2012). Koksidiozis özellikle buzağılarda ve genç danalarda şiddetli seyretmekte olup, damızlık hayvan çiftliklerinde ve buzağı yetiştiriciliğinde ölüm, zayıf performans, başka hastalıklara duyarlılık gibi durumlara yol açan ve ekonomik kayıplara sebep olan önemli bir hastalıktır (Mundt ve ark., 2005; Baydar ve Özübek, 2012).

Hastalığa neden olan *Eimeria* etkenleri bağırsak epitelyum hücrele-

rinde çoğalarak bağırsak epitel hücrelerinin yıkımına neden olur ve buna bağlı ishal tablosu şekillenir (Levine, 1985). *Eimeria* etkeni bağırsak epitel hücrelerinde merogonik olarak çoğalar. Patolojik olarak bağırsaklardaki epitel hücrelerinde meydana gelen tahribatlar sonucu, villus kaybı, emilimde bozulma, enterit, dehidrasyon ve ishale neden olmaktadır (Arslan ve ark., 2015). Koksidiyozis epidemiyolojisinde; ahırın tipi yetiştirme tarzı, hijyenik koşullar, beslenme, hayvanların yaşı, enteritise neden olan enfeksiyonlar, hayvan nakilleri, yavruların süttten kesilmesi, doğum sezonu ve periparturient dönemler etkili olmaktadır (Aydın ve Aslan 2012; Arslan ve ark., 2015). Enfeksiyonun ortaya çıkmasında hayvanların immun sisteminin zayıflaması, sekonder enfeksiyonlar, süttten kesilme, yem değişikliği, hayvan nakilleri, havada oluşan değişimler, ahırların kalabalık oluşu, ahırdaki hijyenik koşulların yetersizliği ve çeşitli stres faktörleri önemli rol oynamaktadır (Aydın ve Aslan, 2012). Hastalık subklinik, akut ve perakut olarak görülmektedir. Akut koksidiyozisli yavru buzağılarda ishal, kilo kaybı, dehidrasyon gibi klinik bulgular görülürken, yaşlı sığırlarda ise hastalık daha çok subklinik olarak seyretmektedir (Göz ve Aydın, 2005; Arslan ve ark., 2015). Akut koksidiyozisin başlangıç devresinde ilk olarak, koyu yeşil renkli, pis kokulu ve seröz tabiatlı ishal görülür. Hayvanın arka kısmının dışkı ile bulaşık olup, dışkıda kan izlerine veya pıhtılaşmış kan görülmektedir. Akut koksidiyozisin ikinci döneminde hastanın yem tüketiminde azalma, hızlı gelişen bir zayıflama ve yattığı yerde kalkamaz duruma gelmektedir. Hayvanda 40-41°C' ye varan bir vücut ısısı, su içme ihtiyacı artmış, iştahta azalma, deride kuruluk, kılların dikleşmesi görülebilen diğer semptomlardır. Akut koksidiyozisin son aşamasına gelindiğinde bağırsaklarda aşırı derecede kanama görüldüğü için, dışkı kanlı olup rektal olarak yapılan muayenelerde rektum mukozanın kalınlaştığı, ödematoz, ağrılı ve hiperemik olduğu görülmektedir (Bozdağ, 2018).

Enfeksiyonda teşhisinde klinik semptomlarla ile birlikte, kanlı ishali görülmesi ve dışkının natif veya flotasyon yöntemiyle yapılan mikroskopik muayenelerde çok miktarda *Eimeria spp.* oostistlerinin görülmesiyle yapılır (Daugshies ve Najdrowski, 2005; Tufan ve Çam, 2009). Enfeksiyonda kesin teşhis için hastalığın geçmişi, klinik semptomları, makroskopik, mikroskopik ve nekropsik bulguları ve dışkının mikroskopik bakısına ek olarak hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılabilmektedir (Bozdağ, 2018).

3. *Eimeria* türleri sınıflandırma

Rommel ve ark (2000) *Eimeria* türlerinde yapmış oldukları sınıflandırma.

Şube: Apicomplexa Levine, 1070

Sınıf : Sporozoea Leuckart,1879

Altsınıf: Coccidia Leucart, 1879

Takım: Eimeriina Leger, 1911

Aile: Eimeriidae Minchin, 1903

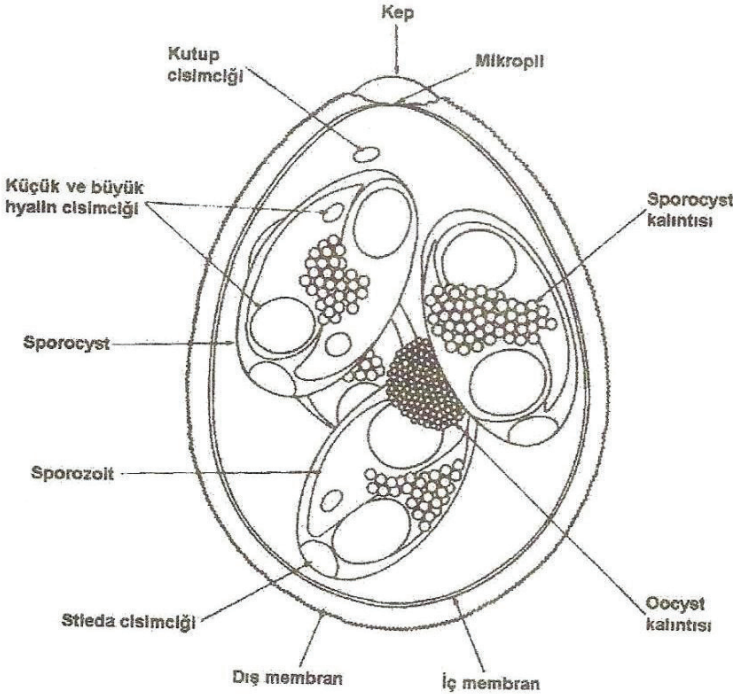
Cins: Eimeria Schneider, 1881

Tür : Eimeria spp

4. Eimeria' nın Morfolojik Özellikleri

Eimeria ookistin üzeri bir membranla kaplı olup duvarı 1 ya da 2 katmandan oluşmuştur. Bu ookistlerin içerisinde dört tane sporokist ve her sporokist içerisinde iki tane sporozoit mevcuttur (Şahindokuyucu, 2003). Sporokist oluşumunun sonucu olarak ookist içerisinde ookist kalıntısı ve sporozoit oluşumu sonucu olarak ise sporokist içerisinde sporokist kalıntıları rastlanabilir. Sporokistlerin bir ucunda topuza benzer bir stida cisimciği ve onun alt kısmında stida cisimciği görülebilir. Sporozoitlerde genel olarak bir uç yuvarlak, uzun, ince ve diğer uç koni gibi veya sosis şeklindedir (Köse, 2011).

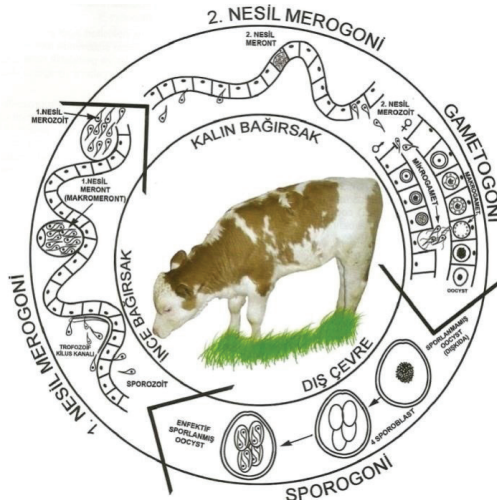
Şekil 1. Sporlanan *Eimeria* spp. Oocystin Görünümü (Boch and Supperer 1997)



5. Biyolojisi

Çeşitli hayvanlarda koksidiyozise neden olan *Eimeria* türleri tek konaklı olup, yaşam siklusunun bir kısmını konakta diğer kısmını ise doğada geçirirler (Şahindokuyucu, 2003; Kareem, 2013). Bu cinste bulunan türlerin yaşam siklusu üç dönemde gerçekleşir. Bu dönemler; merogoni, gametogoni ve sporogonidir. Merogoni ve gametogoni dönemleri konakçının sindirim sisteminde, sporogoni dönemi ise doğada geçer (Anıl, 2008; Kareem, 2013; Hatırmaz, 2015; Güler, 2016). Dışkı ile atılan *Eimeria* ookistleri çevre şartları uygun ise 6-10 gün içinde sporlanıp enfektif olurlar. İçinde sporozoit bulunan sporlanmış ookistler şartların uygun olması halinde 1-2 yıl süreyle enfeksiyon yeteneklerini korurlar. Bulaşık ahır ve meralardaki sporlanmış ookistler, besinlerle alındığında hayvanın sindirim sisteminde asit, enzim, safra, CO₂ gibi kimyasalların etkisi ve peristaltik hareketlerle ookistler parçalanarak sporozoitler dışarı çıkmaktadırlar. Bundan sonra merogoni safhası başlamaktadır. *E. bovis* ve *E. zuernii*'nin biyolojisinde merogoni 2 dönemde gerçekleşmektedir (Hatırmaz, 2015). Açığa çıkan sporozoitler, ince bağırsakların son kısmında ve kalın bağırsakların epitel hücreleri içerisinde eşeysiz çoğalarak merezoitleri meydana getirir ve epitel hücrelerin parçalanmasıyla birinci merogoni dönemi tamamlar. Serbest kalan merezoitler yeni epitel hücrelerin içine girerek tekrar merogoni şeklinde çoğalırlar. Bu ikinci merogoni safhası epitel tabakasının tahrip olduğu, kanamalar en şiddetli geliştiği ve semptomların ortaya çıktığı safhadır. Merezoitler merogoni safhasından sonra eşeyli üreyip, farklılaşarak mikro ve makrogametleri meydana getirip epitel hücrelerin terk eder. Makro ve mikrogametler hücre dışında birleşir, üzerleri dayanıklı bir zarla kaplanmış ookistleri meydana getirirler. Dışkı ile dışarı atılan ookistlerin biyolojik siklusu bu şekilde tamamlanmış olur. Bu süre hayvanlarda 11 ile 22 gün arasında değişmektedir (Tufan ve Çam, 2008).

Şekil 2. *Eimeria*'in biyolojik gelişimi (Arslan ve Sarı 2010)



Şekil 3. *Eimeria*'in Sporlamamış Oocyst formu



Şekil 4. *Eimeria*'in Sporlanmış Oocyst formu



6. Patogenezi

Eimeria da patogenezis türe göre değişmekle beraber alınan sporlanmış oocyst sayısı, merogonik kuşak sayısı, merogoni de oluşan merozoit sayısı, etkenin doku ve hücredeki yerleşim yerine göre değişebilmektedir. Büyük ruminantlarda enfeksiyona neden olan türler; *E. zuernii* ve *E. bovis* en etkili olan türler iken, *E. ellipsoidalis*, *E. auburnensis*, *E. alabamensis*, *E. clindrica* ve *E. bukidnonensis* ise daha düşük düzeyde enfeksiyona sebep olduğu bildirilmektedir (Pellerdy 1974; Arslan 2001; Karaer ve Nalbantoğlu 2005). Büyük ruminantlarda çoğunlukla hastalığa neden türler, *E. zuernii* ile *E. bovis* olup bunlar kalın bağırsak dokusunda diğer türler ise ince bağırsakların epitelyumlarında lezyonlara neden olmaktadır (Radostits ve Stockdale, 1980). *E. bovis*'te birinci kuşak merontlar ince bağırsağın distal kısmındaki villusların lenf damar epitel hücresinde bulunur. İnce bağırsağın son kısmındaki villuslarda bulunan lenf damarın endotel hücreleri içinde gelişen birinci kuşak merontlara karşı önemli bir dokusal reaksiyon oluşmazlar.

İkinci kuşak merontlar ve gamontlar ise; özellikle sekumda olmak üzere, incebağırsağın distal kısmı ile proksimal kolonlarda bulunmaktadır. Hastalığın 16-18'nci. günlerinde bağırsak bezinin tüm epitel hücreleri ikinci. kuşak merontlar ve gamontlar ile doludur. Merontlar ve gamontlar olgunlaşınca bazal membranda sıyrılır. Oocystler, gametositlerin döllenmesi ile şekillenir ve hücrelerin parçalanması ile serbest hale gelirler. Bu safhada, klinik bulgular genellikle kanlı ishalin başladığı safhada. Enfeksiyonun riskli olan dönemi oocystlerin tam olarak biçimlenmediği için sayıları çoğunlukla eksiktir. Mukozal dokunun dökülmesiyle bağırsak lümeninde kanamalara ve ölümle sonuçlanan hemorajik ishalere neden olur. Eğer hayvanlar bu dönemi geçirip hayatta kalabilseler, başka bozulmalar olmadan parazitin yaşam döngüsü sona erer ve bağırsak mukozası kendini yenileyerek normale haline dönüşür (Blood ve ark., 1994).

Sığırlarda koksidiyozise sebep olan diğer *Eimeria* türleri bağırsakların epitelyumda kayıplara neden olup mukus artışı ve kataral bir yangı meydana getirir (Hammond ve ark., 1963). Kortikosteroidler verilen danalarda klinik semptomlar vermeyip fakat enfeksiyonların çok şiddetli klinik formuna dönüştüğü görülmektedir. Bu tür durumlarda çevresel faktörler, beslenme ve yetiştirme etkenlerinin klinik olarak hastalığın ortaya çıkmasında travma sebebi olduğunu söylenmektedir. (Stockdale ve Niilo, 1976). Fizyolojik yöntemler kullanarak coccidiosis enfeksiyonlarında bağırsaklarda emilimin bozulması sonucunda iç organlardaki karotinoid seviyesinin düştüğü, kan hücreleri hacminin tüm kan hacmine oranı ve hemoglobin seviyesi azaldığı, çökme hızının arttığı tespit edilmiştir (Conway ve ark., 1993). *Eimeria* türlerine bağlı hastalıklarda vitamin birikimleri tüketilip iskelet ve kas yapılarının değişime uğradığı ve pH değerinin bağırsaklarda azaldığına dair bilgiler verilmektedir (Fukata ve ark., 1997; Arslan 2001).

Eimeria türlerinde gelişim helmintlerdeki gelişim benzer şekilde bağırsak lümenindeki plazmada protein kaybı oluşur. Epitel hücrelerin arasındaki sıkı bağlantıları parazitlerin parçalanması ile protein kaybına neden olur ve bundan dolayı mukoza geçirgenliğinin yükselmesine sebebiyet verir. Plazmanın protein kaybı, bağırsaklarda emilim bozulması sonucu protein emiliminde azalması kaynaklanmaktadır. Epitel dokunun azalmasından dolayı Na^+ ve Cl^- iyonlarının rezorpsiyonu sağlanamaz. Kan serumunda K^+ yükselirken Na^+ azalma görülür. Ayrıca kan hücreleri arasındaki sıvı maddesindeki protein ve albümin miktarlarında düşmüşse neden olur. Bundan dolayı su kaybı tablosu oluşmaktadır. İshallerin nede olduğu su kaybı ve Na^+ , Cl^- iyonların plazma derişimine azalmaya bağlı su kaybına oluşan tablo, enfeksiyonun başlangıcında buzağılarda ölümlere neden olur. Bunun yansira plazma proteinleri, mineral maddeler ve devamında da alyuvarların azalmasında kaynaklanan anemi sonucu ölümler meydana gelir (Enigk ve ark., 1970).

Eimeria enfeksiyonlarında kaynaklı kilo kayıplarının pekçok nedeni

vardır. Bunlar enfekte hayvanların yem tüketimindeki düşüş, tüketilen yemin tam olarak sindirilememesi, rezorbsiyonun bozulması ve kan sıvısındaki protein azalması başta gelen nedenlerdir. Çoğu *Eimeria* türünde plazma elektrolit seviyelerindeki yüksek oranda değişimini ishale neden olduğundan, ölüm nedeni olarak kan kaybı ve ishale bağlı sıvı kaybı sonucunda gelişen hipovolemik şoka neden olan su kaybı olarak da görülmektedir (Arslan 2001). Sığırlarda intestinal coccidiosis'in dışında hepatik coccidiosis de görülebilir. Buzağuların safra kanallarının lümeninde coccidiaların merontları görülmüştür. Bu tarz vakalar çok nadir olarak görülür ve hastalık hepatik coccidiosis olarak değerlendirilir (Collins ve ark., 1988).

7. Nekropsi

Sığırlarda coccidiosisde en çok karşılaşılan ve en fazla enfeksiyon nedeni olan *Eimeria* türü *E. bovis olup* ve neden olduğu ölümlerin çoğu 25-30. günler arasındadır. Ölen hayvanlarda dehidrasyon, zayıflık ve karkasta anemi durumu belirgin bir şekilde görülmektedir. Nekropsi muayenesi yapılan hayvanların bağırsakların son kısımları, sekum ile kolonların proksimal kısımları dışındaki bütün organların normal görünümündedirler. Bağırsakların bu bölümleri yarı sıvı, kanlı materyal ile dolu olup bağırsak duvarları kalındır. Bağırsak duvarlarındaki bu kalınlaşma mukozada kıvrımların oluşmasına neden olacak kadar ciddi olabiliyor. Mukozanın üzerinde kist'te benzer beyaz renkli cisimcikler gözlenebilir. Bağırsaklarda oluşan tahribatın önemli bir bölümünü parazitin hayat siklusunun seksüel safhasında görülmektedir. Bu safhada bağırsakların yüzeyinin altındaki mukozada kolaylıkla ayrılabilen kanlı bir membran oluşur. Akut vakalarda mukozada ülserasyonlar ve soyulmalar da görülebilmektedir. Mukoza bazı bölgelerinde tamamen çıplak kalırken bazende bütün mukozaya ve submukozaya hücresel olmayan nekrotik bir membranla yer değiştirebilir. Akut vakalarda, kanlı dışkı içinde kanla boyanmış tubuler doku parçalarına rastlanabilir (Davies ve ark., 1963; Levine 1973; Blood ve ark., 1994; Rommel ve ark., 2000).

8. Epidemiyoloji

Epidemiyoloji, populasyonda enfeksiyonun oranı, dağılımını ve enfeksiyonun oluşunu etkileyen faktörleri incelemektedir. Nedeni belli olmayan enfeksiyonların kökeninin araştırılmak; hastalığın populasyondaki oranı ve hastalığın çevre ile olan ilişkisine, hastalıkların kontrol edilmesi için planlan yapılması ve bunların takip edilmesi bu bilim dalının amacını oluşturmaktadır (Thrusfield 1995).

Koksidiyozis hastalıklarında, hayvanın cinsi, *Eimeria* etkeni, çevre şartları, hayvanın bakım ve beslenme koşulları, diğer hastalıklar ve stresin neden olduğu diğer faktörler hastalığın oluşmasında etkili olmaktadır (Dinçer 2001). Koksidiyozis vakaların görülme sıklığı yemleme ve sulama şekli, ahır tipi, ve sürü büyüklüğü enfeksiyonun önemli nedenleri olduğu bildirilmek-

tedir (Rehman ve ark., 2011). Dünyada olduğu gibi yurdumuzda da *Eimeria* türleri yaygınlık göstermektedir. Özellikle buzağılarda coccidiosis dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Buzağılar, genç ve yaşlı sığırlarda farklı oranlarda yayılım göstermektedir. *Eimeria* türleri buzağılarda %60-90 yayılım gösterirken bu oran yaşlı sığır ve danalarda %90'lar düzeyine varabiliyor. (Arslan ve Sarı 2010; Levine 1985; Rommel ve ark., 2000).

Enfeksiyonun ortaya çıkması için hayvanlar tarafında alınan oocystlerin serbest doğada sporogoni aşamasını tamamlanması gerekir. Sporogoni aşaması doğada tamamlanması için nem, ısı ve oksijen en önemli faktörlerdir. Genelde %80-90'lık nem oranı ile 18-22°C ısı *Eimeria* oocystleri sporogoni aşamasını tamamlanması için en uygun koşulları oluşturmaktadır. Bu koşulların olduğu ortamlarda oocystlerin %85-95'i 2-4 gün içinde sporlanmaktadır. Koşullar optimal şartların altında veya üstünde olduğu zaman sporogoni aşamasını olumsuz etkilenmektedir. Oocystler doğada sporulasyonu oluşması ve aynı zamanda enfektif hale gelmesi için gerekli olan bu optimal değerler (ısı, nem ve oksijen) coccidiosis oluşmasında en önemli çevresel faktörlerdir (Todd ve Ernest 1977; Kasilika ve ark., 1998).

Enfeksiyon etkeni *Eimeria* oocystleri sporlanmaları için gerekli olan rutubet, oksijen ve sıcaklık, enfeksiyon olasılığını artırır. Bulaşmanın fazla olduğu ortamlarda yaşayan danalarda ve yaşlı hayvanlarda koksidiyozise yakalanabilir. Koksidiyoz oocystleri ile kontamine olan meralardaki kuru otlarlar hazırlanmış olan yemlerle beslenen buzağılarda hastalık görülmüştür. Yapılan çalışmalarda hayvan nakillerinin koksidiyozisin bulaşmada artışlara neden olduğu bildirilmektedir. Bir ile beş aylık arasında olan buzağılarda meraya bırakılmadan önce kapalı alanda beslenen hayvanlar toplu olarak meraya bırakılmaları enfeksiyonun ortaya çıkmasında etkili olduğunu bildirilmektedir (Levine 1985; Marshall ve ark., 1998). Koksidiyozise neden olan diğer predispoze faktörler; yetersiz beslenme, ahır ısısının 18-20 °C den yüksek olması, havadaki nem oranı %75'i üstünde olması, bakteri ve viral gibi etkenlerin neden olduğu hastalıklar sayılabilir. Klinik koksidiyozis olgularında genelde miks enfeksiyonlar görülmektedir (Ernst ve ark., 1987; Arslan 1997).

8. Klinik Belirtiler

Hastalığın klinik bulguları enfeksiyona sebep olan *Eimeria* türlerine göre farklılıklar gösteriyor. Hastalığın şiddetinde *Eimeria* türü, alınan sporlanmış oocyst miktarı ile konağın etkene karşı olan bağışıklık durumu etkileyen faktör önemli rol oynamaktadır. Koksidiyozisde klinik vakalara sebep olan türler *E. bovis* ve *E. zuernii*'dir. Bağırsak mukozasının derinliklerine yerleşen etkenleri patojeniteleri, mukozada üst kısımlara yerleşen etkenlere göre daha şiddetlidir (Mimioğlu ve ark., 1969). Enfeksiyonda prepatent süre 1-3 hafta arasında değişebilmektedir. Enfeksiyon akut, subklinik ve çok

şiddetli olmak üzere üç farklı formda seyrediyor (Mimioğlu ve ark., 1969; Levine ve Ivens 1986; Tüzer ve Toparlak 1999).

Akut koksidiyozis daha çok 1-3 aylık arasındaki buzağılarda görülüyor. Fakat bir yaşa kadar olan danalarda da sporadik vakalar şeklinde rastlanabiliyor. Akut coccidiosisde ilk belirtiler, ani olarak ortaya çıkan pis kokulu, koyu yeşil renkte ve seröz içerikli ishal olarak görülür. Enfekte hayvanların arka kısmının dışkı ile bulaşık, dışkıda kan izleri ve pıhtılaşmış kan görülmektedir. Akut koksidiyozisin ikinci safhasında hayvanın yem tüketiminin azalma, hızlı bir şekilde zayıflamaya başlar ve hayvan yattığı yerde kalkmaz. Hayvanın beden ısısı 40-41 0C'ye çıkar, iştah kaybı, su içme isteğinin artması, deride kuruluk, kıllarda dikleşme görülen diğer semptomlardır. Akut koksidiyozis son safhasında bağırsaklarda yoğun bir kanama olduğundan dolayı dışkı kanlı olup, rektal muayenelerde rektum mukozasında kalınlaşma, ödematoz, ağrılı ve hiperemik olduğunu görülebilmektedir. Anüsün kapanmadığı, hayvanın dört ayağı uzatmış bir durumda yatar, yemden kesildiği, titreme, gerginlik ve çırpınma gibi nöyral semptomlar görülmektedir. Bu dönemde tedavisi yapılmayan vakaların ölümle sonuçlanabildiği açıklanmıştır (Levine 1985; Soulsby 1986).

Sublinik koksidiyozis; sığırlarda daha fazla görülen tipi olup, genelde yaşlı hayvanlarda görülmektedir. Bu hayvanlarda gelişen bağışıklığa bağlı olarak klinik belirtiler göstermeyen latent enfeksiyonlardır. Klinik olarak zaman zaman hafif kanamalı ishal ve enterit tablosu oluşabilmektedir. Hastalarda ciddi klinik belirtiler gözlenmez ve 10-20 gün içerisinde iyileşmektedir (Mimioğlu ve ark., 1969; Denizhan ve Kozat, 2022).

Çok şiddetli seyreden coccidiosis vakalar daha çok buzağı ve danalarda rastlanmaktadır. Enfeksiyonun bu formu sporadik vakalar şeklinde ortaya çıkmakta olup genellikle kış aylarında ve stres faktörlerin devreye girmesiyle ortaya çıkmaktadır. Nörolojik belirtiler ve meningoensefalit tablosu oluşturdu için bu tip coccidiosis'e nervous koksidiyozis ya da koksidiyozisin "nörolojik sendromu" adını verilmektedir.

9. Bağışıklık

Omurgalılar sürekli olarak mikroorganizmaların işgali tehdidi altındadır ve vücuttaki enfektif patojenleri ortadan kaldırmak için immunojenik sistemler geliştirmiştir. Memeli bağışıklık sistemi iki daldan oluşur: doğuştan gelen ve kazanılan bağışıklık (Akira ve ark., 2006).

Bağışıklık sistemi geleneksel olarak, her biri farklı bir işlevi ve rolü olan doğuştan gelen ve uyarlanabilen bileşenlere ayrılmıştır. Uyarlanabilir bileşen iki özel hücre sınıfı, T hücreleri ve B hücreleri etrafında düzenlenmiştir. Her lenfosit, tek tip bir yapısal olarak benzersiz reseptör gösterdiğinden, tüm lenfosit popülasyonundaki antijen reseptörlerinin repertuarı çok büyük ve

çok çeşitlidir. Bu repertuarın boyutu ve çeşitliliği, bireysel bir lenfositin, reseptörüne bağlanan bir antijenle karşılaşması olasılığını artırır, böylece hücrenin aktivasyonunu ve çoğalmasını tetikler (Medzhitov ve Janeway, 2000).

Vücudun bağışıklık sistemi doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki bağışıklık türü de humoral (kanda dolaşan) ve hücreli bağışıklık olarak iki grupta incelenmektedir (Yılmaz ve Akgül, 2014).

9.1. Doğal bağışıklık

Doğal bağışıklık sistemi, enfeksiyona karşı ana savunma sistemidir. Doğal immün sistem patojenlere karşı ilk konak savunma hattıdır ve makrofajlar ile dendritik hücreler (DC'ler) de dahil olmak üzere fagositler aracılık eder (Akira ve ark., 2006). Sınırlı sayıda germline kodlu reseptöre dayanır. Bu reseptörler; mikrobiyal patojenler tarafından üretilen, korunmuş mikrobiyal metabolizma ürünlerini tanımak için gelişir. Bu moleküler yapıların tanınması bağışıklık sisteminin bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan olarak ayrılmasını sağlar. Ayrıca reseptörler; patojenlerin tanınmasında ve inflamatuvar ve immün yanıtların başlamasında önemli bir rol oynar. Doğal bağışıklığı oluşturan faktörlerden humoral (doku-vücut sıvıları) savunma doğal bağışıklığın en önemli savunma elemanı olan kompleman sistem kapsamında incelenir ve vücut savunmasında önemli rol oynamaktadır. Birçok serum proteininden meydana gelen kompleman sistem, fetüsteki immünglobulin sentezinden de önce oluşup, vücuda giren yabancı hücreler ya da mikroorganizmalar sayesinde aktif olur. Böylece hedef hücreler parçalanır veya fagositoza duyarlı hale getirilir. Doğal bağışıklığın diğer faktörü hücreli (kan-doku hücreleri) savunmada ise canlı etken vücuda girer, nötrofiller bölgeye toplanarak mikroorganizmayı fagosite ederek ya da hücre dışında öldürerek bağışıklık sağlarlar (Yılmaz ve Akgül, 2014).

9.2. Edinsel bağışıklık

Edinilmiş bağışıklık, enfeksiyonun geç safhasındaki patojenlerin ortadan kaldırılmasında ve ayrıca immünolojik hafızanın oluşmasında etkilidir (Akira ve ark., 2006). Antijenin uygun bir şekilde işlenip hücreler tarafından T Lenfositlerine sunulmasıyla lenfositler aktive olurlar. Antijen tanındıktan sonra, T ve B lenfositleri bölünerek hücre klonları oluştururlar. Sonra antijenleri yok eden efektör hücrelere ve antijen ile gelecekte tekrar bir karşılaşma durumunda ihtiyaç duyulan hafıza hücrelerine dönüşmeye devam ederler (Songu ve Katılmış, 2012).

10. Tanı

Koksidiyozis'de tanı, klinik ve histopatolojik bulgular ve dışkı bakışına dayanır. Klinik bulgular bazen çok spesifik olsa da tek başına tanı kriteri değildir. Sığır, koyun ve tavşanlarda gram dışkıda bulunan patojen *Eimeria*

oocystlerinin sayısı (OpG) genellikle kinik coccidiosis ile ilişkilidir. Enfeksiyon şiddetini belirlemek için McMaster tekniği ile bir gram dışkıdaki ookist sayısına bakılır. Ancak bazı türlerin tanısında, miks enfeksiyonlarda veya tipik ookistlerin olmaması durumunda kesin etiyolojik tanı için sporlandırma işlemi yapılması gerekmektedir. Sporlanmış ookistlerin morfolojik özellikleri (ookistin şekli, rengi ve büyüklüğü) dikkate alınarak tür identifikasyonları yapılmaktadır. *Eimeria* türlerinin tayini için dışkı örnekleri 27°C'de %2,5'lük potasyum dikromat solüsyonunda bekletilerek ookistler sporlandırdıktan sonra flotasyon yöntemleri kullanılmaktadır (Hatırmaz 2015).

Hastalığın kesin teşhisi için klinik semptomlar, makroskobik, mikroskobik, nekropsi bulgular ve dışkı muayenesi gibi parametreler bir arada değerlendirilerek teşhis yapılır. (Davies ve ark., 1963; Pellerdy 1974; Levine 1985; Soulsby 1986). *Eimeria* türlerinde PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gibi tekniklerde kullanılarak tür tayini yapılarak teşhisi edilebilir ancak klasik yöntemler daha ucuz ve pratik olması nedeniyle daha çok kullanılmaktadır. Genelde moleküller teknikler (PCR) taksonomik çalışmalar dışında, teşhise yönelik kullanımını sınırlıdır. Ancak günümüzde kanatlı *Eimeria* türlerinin tespiti ve epidemiyolojik çalışmalar için PCR kullanılmaktadır (Schnltzler ve ark., 1999).

Tablo 1. Önemli *Eimeria* türleri ve özellikleri

Özellik / Tür	<i>E.bovis</i>	<i>E.zuernii</i>	<i>E.ellipsoidalis</i>	<i>E.auburnensis</i>	<i>E.alabamensis</i>
Yerleşim yeri	İleum, sekum, kolon	Jejunum, ileum, sekum, kolon	İnce bağırsak	Jejunum, ileum	İnce bağırsak, sekum, kolon
Ookist, büyüklüğü (µm)	28 x 20	18 x 15	21 x 15	38 x 23	19 x 13
Ookist şekli	Geniş oval	Küresel	Elipsoidal	Uzunlamasına oval	Piriform
Merogoni sayısı	2	2	1	2	1
Prepatent süre (gün)	16-21	17	8-13	16-24	6-11
Sporlanma süresi, 27°C (gün)	2-3	2-3	3	2-3	4-5
Patojenite	+++	+++	++	+	+

11. Tedavi

Koksidiyozisi tedavisinde, enfeksiyona neden olan etkeni öldürme ve ya gelişimini engellenmek, sıvı kaybını gidermek ve oluşan sekonder enfeksiyonların tedavisine yönelik esaslara dayanmaktadır (Yukarı 2000; Arslan 2001; Arslan ve Sarı 2010). Çok yoğun ve fazla sayıda hayvanların bulunduğu işletmelerde daima gıdayla veya suya katılarak ilaç verme uygulaması yapılmalıdır (Chartier ve Paraud 2012). Böyle uygulamalarda amaç coccidiosis karşı hayvanların enfeksiyona yakalanmadan ve hasar görmeden önce yapılan bir korumadır yöntemidir. Bir hayvanda bulunan bütün coccidiosis türleri herhangi bir ilaca karşı aynı duyarlılığa göstermez. Bu nedenle hastalığın tedavisi başarıya ulaşması için tür tayini yapılması önemlidir. Hastalığın kontrolünde risk faktörleri bilmek ve bunları ortadan kaldırdığı zaman coccidiostatik ilaçlar kullanılmadan hastalık önlenebilir (Berkin 2000).

Tablo 2. Kullanılan anticoccidial ilaçlar (Arslan ve Sarı 2010)

Etken Madde	Kullanım Amacı, Dozu, vs.
Sulfaquinoxalin	15 mg/kg, 4 gün, peros
Sulfamethazin	50-100 mg/kg, 4 gün, peros
Sufaguanidin	100 mg/kg, 3 gün, peros
Sulfathiazol	150 mg/kg, 3-6 gün, peros
Sulfadimidin	50-100 mg/kg, peros
Sulfadimethoxine	55 mg/kg (ilk gün), 27,5 mg/kg, 4 gün, peros
Toltrazuril	10 mg/kg, günde 2 kez, 2 gün, peros
Furazolidone	15-30 mg/kg, 3-7 gün, peros
Amprolium	10 mg/kg, 5 gün peros

Buzağılarda coccidiosisin tedavisi toplu olarak yaşayan bütün hayvanlara ilaçla tedavisi uzmanlarca kaçınılmaz bir öneri olarak ileri sürülmektedir. Bunun nedeni, hastalığın belirtileri görülmeye başlandığında sığırlarda bağırsak epitelinde meydana gelen bozulmalar tedavi için geç kalınmış olarak değerlendirilmektedir. Neden olan faktörlere yönelik yapılan tedavi ile beraber destekleyici tedavilerde çok önemlidir. Coccidiosis'e karşı kullanılan ilaçlar genellikle su, süt ve yemlerle birlikte verilir (Arslan ve Sarı 2010).

Klinik semptomlar enfeksiyonun son safhasında görülmeye başlandığı için tedavide bu durumun göz ardı edilmemesi gerekir. *E. zuernii* ve *E. bovis* coccidiosisinde enfeksiyonun 17-18. günlerinde ilk klinik semptomlar görülmekte olup bu nedenle ne kadar erken tedaviye başlarsa sonuçlar o kadar başarılı olmaktadır. Sürülerde birkaç hayvan hasta ise bütün hayvanları birlikte tedaviye alınması gerekir. Coccidiosis tedavisinde sulfonamidler ve anticoccidial ilaçlar önerilir. (Çakmak ve Nalbantoğlu 2001; Karaer ve Nalbantoğlu 2005).

Klinik koksidiyozis olgularda sulfonamidler, trimethoprim ile birlikte kombine olarak kullanılırken ileri vakalarda ve acil durumlarda ise sulfadimidin kullanılır. Sığırlarda klinik koksidiyozisin tedavisinde toltrazuril etkili olup kullanılan ve öncelikli olarak başvuru ilaçlarıdır. *E. bovis* ve *E. zuernii* ile doğal enfekte buzağılarda koksidiyozis tedavisinde 15mg/kg dozda oral yolu ile kullanımın toltrazuril'in çok etkili olduğu ve hayvanlarında büyüme performansını olumlu bir şekilde etkileyerek ekonomik kayıpları azalttığını bildirilmektedir (Veronesi ve ark., 2011). Anti koksidiyal ilaçların geneli merontları etkilediği için tedavide bu durumun dikkate alınması gerekmektedir.

12. Korunma ve Kontrol

Koksidiyozis enfeksiyonlarında korunma yöntemleri büyük önem taşımakta olup bunlar; çiftlik veya sürü yönetimi, hayvanın bakımı, beslemesi ve hijyen şartları bu önemli faktörlerin başında gelmektedir. Hastalığın ko-

runma ve kontrolünde dikkat edilmesi gereken hususlar: Ahır ya da çiftlikte bulunan hayvanların grup ve sayıları, grubun yoğunluğu, ahırların sıcaklığı ve hava sirkülasyonu, ahırın yapısı, kullanılan altlıkların biçimi, ahırın hijyen durumu, besleme şekli, yem içerikleri ve klinik koksidiyozisli hayvanlar ayrı bölümlere alınması gibi koruyucu önlemler dikkate alınmalıdır (Soulsby, 1986). Buzağılarda bakteri, virüs ve mide bağırsak nematodların neden olabileceği enfeksiyonların kontrol edilmeli özellikle kış coccidiosisinde predispoze faktörlerin oluşturan etkenleri ortada kaldırılma (Çitil ve akd, 2004). Ayrıca Sığır koksidiyozisinde kontrol ve korunmada kemoprofilaksi ve immünoprofilaksi de önem arz etmekte ve kemoprofilakside anticoccidial ilaçlar profilaktik amaçlı kullanılmaktadır. Bu amaçla yönelik; amprolium , decoquinate, monensin, lasalocid, ve salinomycin gibi ilaçlar hayvan yemine katılarak kullanılmaktadır. Aşı uygulaması pratikte sığır Koksidiyozisinde uygulanmamaktadır (Fayerve ark, 1989). Alınan bu koruyucu tedbirlere rağmen enfeksiyon önüne geçilmesi ve tam korunma sağlanmamaktadır. Ancak klinik vakaların önüne geçilerek ekonomik kayıplar önlenmiş olur.

Kaynaklar

- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell.2006;124(4): 783-801.
- Anıl B. Oğlaklarda davranış özellikleri ile toplam *Eimeria spp.* oocist yükü arasındaki ilişkiler [Yüksek Lisans Tezi]. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi; 2008.
- Anon (1977) Manual of veterinary parasitological laboratory techniques. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Technical Bulletin No. 18 London
- Anonim. “Merck Veterinary Manual”. <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?file=htm/bc/21202.htm&hide=1>, 01.08.2012
- Arslan MÖ (2001) Sığır ve mandalarda coccidiosis. Türkiye Parazitol. Der. Yay. No: 17, İzmir s. 201-218
- Arslan MÖ, Kırmızıgül AH, Parmaksızoğlu N, Erkılıç EE. *Eimeria zuernii* ile doğal enfekte buzağılarda ilk kış coccidiosisi olgusu. Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg. 2015;10(3):193-7.
- Arslan MÖ, Sarı B (2010) Eimeriidae (Memelilerde Coccidiosis). Veteriner Protozoloji,
- Arslan MÖ., 1997. Kars yöresi buzağılarında *Eimeria* türlerinin yaygınlığı. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 3, 141-149.
- Arslan MÖ., Sarı B., Kara M., Taşçı GT., İtik Ekinci A., Gündüz N., 2012. Kars yöresinde periparturient dönemdeki ineklerde *Eimeria* ve *Cryptosporidium* türlerinin yaygınlığı üzerine araştırmalar. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 18, 65-70.).
- Aydın UE, Aslan Ö. Buzağı coccidiosis’inde bazı pıhtılaşma parametrelerinin belirlenmesi. Vet Hek Derg. 2012;83(2):1-8.
- Aytuğ CN. Protozoon Hastalıkları. In: Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S ve ark. (Editors.). Sığır Hastalıkları. 2. Baskı, İstanbul: Tümvet Hayvancılık ve Veteriner Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti. 1991: 363-366.)
- Bangoura B, Dauschies A. Parasitological and clinical parameters of experimental *Eimeria zuernii* infection in calves and influence on weight gain and haemogram. Parasitology research. 2007;100(6):1331-40.
- Baydar E, Özübek S. Holştayn Irkı Bir İnekte Klinik Koksidiyozis olgusu. F. Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg. 2012;26 (2):111-4
- Berkin Ş (2000) Eimeriosis”de Patogenesis sığır ve mandalarda coccidiosis. Türkiye Parazitol. Der. Yay. No: 17 İzmir s. 66-75
- Blood DC, Radostits OM, Arundel JH, Gay CC (1994) Veterinary Medicine. 8th Edition Bailliere Tindall, London p. 1016-1026
- Boch J, Supperer R (1997) Veterinarmedizinische Parasitologie. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg p. 135

- Bozdağ A. Elazığ Karakoçan Yöresi Buzağı ve Danalarında *Eimeria* Türlerinin Yaygınlığı[Yüksek Lissans Tezi].Bingöl. Bingöl Üniversitesi. 2018.
- Chartier CH, Paraud C (2012) Coccidiosis due to *Eimeria* in sheep and goats, a review. Small Ruminant Research 103: 84-92
- Collins JE, Dubey JP, Rossow KD (1988). Hepatic coccidiosis in a calf. Vet Pathol 25: 98-100
- Conway DP, Sasai K, Gaafar SM, Smothers CD (1993) Effects of different levels of oocyst inocula of *Eimeria acervulina*, *E. tenella* and *E. maxima* on plasma constituents, paced cell volume, lesion scores and performance in chickens. Avian Dis 37: 118-123
- Çakmak A, Nalbantoğlu S (2001) Coccidiosis“de Sağaltım. Coccidiosis. Dinçer, Ş. Eds. Türkiye Parazitol. Dern. Yay. No 17 s. 133-150
- Çitil M., Arslan MÖ., Güneş V., Erdoğan HM., 2004. Neonatal buzağı ishallerinde *Cryptosporidium* ve *Eimeria* enfeksiyonlarının rolü. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 10, 59-64.
- Dauguschies A, Najdrowski M. Eimeriosis in cattle: Current understanding. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2005;52(10):417- 27.
- Davies SFM, Joyner LP, Kendal SB (1963) Coccidiosis. 1th Edition, Oliver and Body LTD, Edinburgh p. 46-69
- Denizhan V, Kozat S (2022). Evaluation of the concentrations of some trace elements (Fe, Cu, Se, Zn and Co) in calves naturally infected with coccidiosis. J. Elem., 27(1): 155-164
- Dinçer Ş (2001): *Coccidiosis*, Meta Basım, İzmir
- Eğlenti N, Kozat S, Denizhan V (2020). Investigation of immunoglobulin (IgE, IgA, IgG, IgM) concentrations in calves naturally infected with coccidiosis. Journal of Istanbul Veterinary Sciences. 4(1), 1-7.
- Enigk K, Schanzel H, Scupin E, Dey-Hazra A (1970) Der enterale plasma protein verlust bei der coccidiosis des hunes. Zbl Vet Med 17: 522-520
- Ernst JV, Stewart TB, Witlock DR (1987) Quantitative determination of coccidia<n oocysts in beef calves from the coastal plain area of Georgia (USA). Vet Parasitol 23: 1-1040-
- Fayer R, Andrews C, Ungar BLP, Blagburn B (1989) Efficacy of hyperimmune bovine colostrum for prophylaxis of cryptosporidiosis in neonatal calves. Journal of Parasitology 75(3): 393-397
- Fukata T, Komba Y, Sasai K, Baba E, Arakawa A (1997) Evaluation of plasma Chemistry and haematological studies on chickens infected with *E. tenella* and *E. acervulina*. Vet Rec 141: 44-46
- Göz Y, Aydın A (2005) Yüksekova (Hakkari) yöresi dana ve buzağlarında coccidiosis etkenlerinin yaygınlığı. Türkiye Parazitol Derg 29: 13-16
- Güler AG. Broyler yetiştiriciliğinde koksidiyozis'ten korunmada betain ve aşı et-

- kinliğinin araştırılması [Doktora Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2016.
- Hammond DM, Sayın F, Miner ML (1963) Überden Entwicklungszycclus und die Pathogenität von *Eimeria ellipsoidalis* Becker und Frye, 1929 in Kalbern. Berl. Munch. Tierarztl. Wschr 76: 331-333
- Hatırnaz M. Kayseri'nin Mahzemin Yöresindeki Sığırlarda Coccidiosis'e Yol Açan Patojenik *Eimeria* Türlerinin Moleküler Prevalansı ve Filogenetik Karakterizasyonu [Yüksek Lisans Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2015.
- İmren HY, Şahal M (1997): *Koksidiozis*. 79-80. In: Alaçam E, Şahal M (eds), Sığır Hastalıkları. Birinci Baskı, Medisan, Ankara)
- Karaer Z, Nalbantoğlu S (2005) Geviş getirenlerin parazit hastalıklarında tedavi. Türkiye Par. Der. Yay 19: 5-7
- Kareem SI. Süleymaniye (Irak) Yöresinde Koyunlarda *Eimeria* Türlerinin Prevalansı [Yüksek Lisans Tezi]. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2013.
- Kasilika LJM, Kambarage DM, Harrison LJS, Daborn CJ, Matthewman RW (1998) Prevalence and seasonal patterns of coccidial infections in goats in two ecoclimatic areas in Morogoro, Tanzania. Small Rum. Res 30: 85-91
- Köse O (2011) Burdur Yöresi Buzağı ve Danalarında *Eimeria* Türlerinin Prevalansı. Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur s. 50
- Levine ND, Ivens V (1986) The Coccidian Parasites (Protozoa, Apicomplexa) of Artiodactyla. Illinois Bio. Monogr. 55, Illinois Univ. Pres, Urbana and Chicago
- Levine ND. Veterinary Protozoology. Iowa State University Press: Ames; 1985. Medisan Yayınevi, Ankara s. 75-98
- Medzhitov R, Janeway Jr C. Innate immunity. New England Journal of Medicine. 2000;343(5):338-44.
- Mimioğlu M, Göksu K, Sayın F (1969) Veteriner ve Tıbbi Protozoloji II, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara s. 607-684
- MÖ, Sarı B., 2013. Coccidiosis. In “Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları”, Ed., MA Özcel, Cilt 1, 123-134, Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No 24, İzmir).
- Mundt HC, Bangoura B, Mengel H, Keidel J, Dauschies A. Control of clinical coccidiosis of calves due to *Eimeria bovis* and *Eimeria zuernii* with toltrazuril under field conditions. Parasitol Res. 2005; 97(1):134-42.
- Pellerdy LP (1974) *Coccidia and Coccidiosis* 2nd Edition, Verlag Paul Parey, Berlin and Hamburg
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. Coccidiosis. In: Veterinary Medicine & A Textbook of the Diseases of Cattle Horses, Sheep, Pigs, and Goats (10th Ed.). Saunders Elsevier: Philadelphia; 2007.

- Radostits OM, Stockdale PHG (1980) A brief review of bovine coccidiosis in western Canada. *Can Vet J* 21: 227-230
- Rehman TU, Khan MN, Sajid MS, Abbas RZ, Iqbal S, Iqbal A (2011) Epidemiology of *Eimeria* and associated risk factors in cattle of district Toba Tek Singh, Pakistan. *Parasitol Res* 108(5): 1171-1177
- Rommel M, Eckert J, Kutzer E, Körthing W, Schnieder T (2000) *Veterinärmedizinische Parasitologie. Vollständig neubearbeitete Auflage* Parey Buchverlag, Berlin
- Schnitzler BE, Thebo PL, Tomley FM, Uggla A, Shirley MW (1999) PCR identification of chicken *Eimeria* simplified read-out *Avian Pathol* 28: 89-93
- Sloper KS, Dourmashkin RR, Bird RB, Slavin G, Webster ADB. Chronic malabsorption due to cryptosporidiosis in a child with immunoglobulin deficiency. *Gut*. 1982;23(1):80-2.
- Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*.2012; 2(1):31-42.
- Soulsby E JL (1986) *Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals*. Bailliere Tindall, London 7: 593-614
- Stockdale PHG, Niilo L (1976) Production of bovine coccidiosis with *Eimeria zuernii*. *Can Vet J* 17: 35-37
- Sultana R, Maqbool A, Ahmad MUD, Anjum AA, Ğlyas SC, Ahmad MS. Control of coccidiosis in calves by vaccination. *J Bacteriol Parasitol*. 2014;5(4):1.
- Şahindokuyucu F. Sağlıklı ve Koksidiyozlu Etlik Piliçlerde Sülfakinoksalinin Farmakokinetiği[Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2003.
- Thomas HS. Coccidiosis in calves. *The Cattlemen* 1994; 81: 21-32.
- Thrusfield M (1995) *Veterinary epidemiology*. 2nd Edition. Blackwell Science Ltd Cambridge
- Todd KS, Ernst JV (1977) *Coccidia of mammals except man and parasitic protozoa* Ed. J. P. Kreier, Academic Press, London
- Tufan A, Çam Y. Buzağı koksidiyozisinde lipid peroksidasyon düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences). 2009;17(3):131-6. and performance in chickens. *Avian Dis* 37: 118-123
- Tüzer E, Toparlak M (1999) *Veteriner Protozooloji*. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Yay., Ders Notu No: 105, İstanbul
- Veronesi F, Diaferia M, Viola O, Fioretti DP (2011) Longterm effect of toltrazuril on growth performances of dairy heifers and beef calves exposed to natural *Eimeria zuernii* and *E. bovis* infections. *Vet J* 190: 296-299
- Yılmaz N. Akgül, Y. İmmünglobulinler ve septisemi. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*. 2014. 33(1,2):33-42.
- Yukarı BA (2000) *Protozooloji ders notları*. Akdeniz Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesi Yayını, Ders Notu No: 9, Burdur s. 71-94



BÖLÜM 5

**DEPLASE EKLEM İÇİ KALKANEUS
KIRIKLARI**

Ali YÜCE¹

¹ Uzm. Dr, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Kliniği, Orcid: 0000-0003-3751-6644

1.GİRİŞ

Kalkaneus, tarsal kemikler arasında en fazla kırılmaya maruz kalan kemiktir (1). Bu kırıkların %75'i eklem içi kırıklar olup; yüksek enerjili mekanizmalar sonrasında meydana gelirler (2,3). Eklem içi kalkaneus kırıkları yeterli tedavi edilmelidirler. Eğer yeterli tedavileri sağlanamazsa ağrı ve ciddi fonksiyon kaybını beraberinde getirirler (3).

Kalkaneusun deplase eklem içi kırıkları sık görülürler. Ancak karmaşık anatomik yapısı nedeniyle tedavisi zordur (1). Bu kırıklar şüpheli işe dönüşe neden olabilir. Bu sebeple de hastanın yaşamını değiştiren sosyoekonomik bir sorun olmaya devam etmektedir (4). Bu kırıkların karmaşıklığı nedeniyle tedavileri halen problem olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki, implant teknolojilerdeki ilerlemelere rağmen kalkaneus kırıklarda tatmin edici sonuçlara ulaşmak her zaman mümkün değildir (4,5). Çoğu bilim adamı, cerrahi tedavinin kalkaneus kırıkları için en etkili önlemlerden biri olduğuna inanmaktadır. Cerrahi tedavinin amacı, artiküler yüzeyin seviyesini, kalkaneusun yüksekliğini, uzunluğunu, genişliğini ve eksenini ve ayrıca daha sonraki eklem yüzeyi bütünlüğünün en önemli olduğu Böhler açısı ve Gissane açısını ve derecelerini düzeltmektir. Redüksiyon başarısı prognozla yakından ilişkilidir (6,7). Kalkaneus kırıklarının tedavisine genişletilmiş lateral yaklaşım, sinüs tarsi yaklaşımı ve diğer minimal invaziv cerrahi teknikler tanımlanmışlardır. Bu tekniklerin avantajlarının yanı sıra dezavantajları da mevcuttur (1-5).

2.KLİNİK

Yüksek enerjili mekanizmalar nedeniyle kalkaneus kırıklarına yumuşak doku hasarları eşlik edebilir. Kırık sonrasında klasik olarak arka ayakta şişlik ve hematoma eşlik eder. Kırık tarafa ağrı ile birlikte hasta yük veremez. Bu hastalarda kompartman sendromu açısından değerlendirme ve hasta takibi önemlidir (4). Kırığın açık kırık olup olmadığının muayenesi kesin yapılmalıdır. Kompartman sendromu %10-50 oranlarında görülebilmekte olup; ayakta gelişen kompartman sendromu sonrasında ayak parmaklarında pençeleşme, kontraktür ve duyu bozukluklar gözlenebilir (8).

3.ANATOMİ VE YARALANMA MEKANİZMASI

Kalkaneusun anatomisini anlamak bu kırıkların yönetimi için önemli bir faktördür (4). Kalkaneus ayaktaki en büyük tarsal kemiktir. Gastrocnemius-soleus mekanizmasının gücünü artırmak için güçlü bir kaldıraç kolu fonksiyonu mevcuttur (9). Kalkaneus süngerimsi bir kemik olup; düzensiz bir yapıya sahiptir (9). Üçü talus ve biri küboid için olmak üzere dört eklem yüzü içerir (talus ile eklem yapan anterior, orta ve posterior eklem yüzeyleri ve küboid için eklem yüzü) (9,10). Kemiğin medialinde, sustentaculum tali orta faseti destekler. Sustentaculum Tali'nin altında fleksör hallusis longus

tendonunun oluğu yer alır (10). Kemiğin lateralinde peroneal tendonlar fibula'nın posteriorunda ve inferiorunda yerleşirler. Peroneus brevis tendonu, peroneus longus tendonunun önünde ve superiorunda seyrederek beşinci metatarsa yapışır. Peroneal tendonların her ikisi de kalkaneofibular ligamanın üzerinde bulunurlar (9).

Kalkaneus kırıkları en sık genç ve çalışan çalışan erkekleri etkiler. Bunlar genellikle yüksek enerjili yaralanmalar olup; yüksekte düşme, motorlu araç veya motosiklet kazaları ile meydana gelir. İlişkili yaralanmalar genellikle torasik veya lomber yaralanmalar, kafa travması ve alt ekstremitte yaralanmalarını eşlik edebilir (11). Daha az yaygın olarak, yaşlı ve osteoporotik popülasyonda, düşük enerjili mekanizmalar da etkili olabilir (11). Kalkaneus kırıklarının çoğunda, topuktan gelen yoğun aksiyel yüklem kuvvetlerinin talusu distale, kalkaneusa doğru zorladığı yüksek enerjili mekanizmalar neden olur. Eklem içi kırıklar yükseklik kaybına ve subtalar eklemde bozulmaya neden olur (12,13). Travma anındaki aksiyel yüklenme Gissane açısının lateralinden posteromedialine doğru uzanan oblik bir primer kırık hattını başlatır. Bu noktadan sonra çoklu ikincil kırık hatları meydana gelebilir (13). Travma anındaki ayak pozisyonu, kemiğin kalitesi ve uygulanan kuvvetin şiddeti kırığın özelliklerini belirler. Bu kompresyon ve makaslama kuvvetlerinin bileşenleri kırık oluşumunda rol alırlar. Bu kuvvetlerin yönüne ve şiddetine bağlı olarak non-deplase kırıklardan parçalı kırıklara kadar değişen kırık tipleri meydana gelebilir (8).

4.RADYOLOJİ

Kalkaneus kırıklarında radyografiler anteroposterior (AP), lateral, oblik, aksiyel ve Broden görüntülerini içermelidir. Kırık paternini netleştiren ve yaralanmanın eklem içi unsurunu tanımlayan bu görüntülemeler cerraha fayda sağlayabilirler. Radyografiler, tüberkülün deplasmanıyla birlikte arka fasetin önemli açılarını ve deplasmanını değerlendirmeye yardımcı olur (13). Bohler'in açısı ve Gissane'nin kritik açısı preoperatif ve postoperatif değerlendirmelerde lateral radyografiler kullanılarak ölçülürler (14). Böhrer açısı aynı zamanda kırık redüksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Bu açı intraartiküler kırıklarda azalır. Bu açının düzeltilmesi cerrahinin başarısıyla orantılıdır (3,10). Normal açı değerleri 20-40° arasındadır (14). Bu açı kalkaneus anterior çıkıntısının en yüksek noktası ve posterior eklem en yüksek noktasını birleştiren çizgi ile tüber kalkaneinin üst kenarına tanjansiyel çekilen çizgi arasındaki açıdır. Gissane'nin normal açısal değerleri 120-145°'dir (10). Bu açı posterior faset ile kalkaneusun anterior çıkıntısı arasındaki açıyı temsil eder (Şekil 1).

Kalkaneusun 3 boyutlu yapısını anlamak 2 boyutlu radyografik görüntülemelerle zor olabilir (8). Kalkaneus kırıklarının sınıflandırılmasında ve kırık paternlerini anlamada bilgisayarlı tomografi (BT) büyük avantaj sağ-

lar. BT eklem çökmesini, lateral duvar patlamasını, tüberositin varusunu, eklem içi fragmanların deplasmanını ve yönünü, kalkaneo-küboid eklem içine uzanan kırıkları en iyi şekilde tanımlayabilir (13,14). Bilgisayarlı tomografi (BT) kalkaneus kırıkları hakkında daha ayrıntılı anatomik bilgi sağlaması nedeniyle preoperatif değerlendirmesinde rutin olarak kullanılır (14).



Şekil 1. Gissane ve Böhler açıları preoperatif ve postoperatif radyografik değerlendirmelerde lateral radyografi kullanılarak değerlendirilir. Sol: Böhler Açısı, Sağ: Gissane Açısı

5.KIRIK SINIFLANDIRMASI

Genel olarak, kırık sınıflandırma şemaları ortopedi cerrahının yaralanma paternlerini tanımlamasına izin vermelidirler. Aynı zamanda tedaviye karar verme sürecini yönlendirmeye yardımcı olur. Ameliyat gerekliyse ameliyat öncesi planlamayı kolaylaştırarak ve cerrahi tedaviye rehberlik ederek prognostik bilgi sağlar (12). Kalkaneus kırıklarında sınıflandırmaların çoğu, kırık paternlerinin BT temelli değerlendirmelerine dayanmaktadır, tanıya ilişkin daha iyi bir fikir vermiştir, net yönetim seçenekleri sunmuştur ve kalkaneus kırıklarının nihai olarak daha iyi tahmin edilmesine olanak sağlamıştır (13). Kalkaneus kırıkları için birçok sınıflandırma sistemi tanımlanmış olmakla birlikte, ortopedistler tarafından en sık kullanılan ve en popüler olanı Sanders sınıflamasıdır (9,12). Bu sistem, sınıflandırmasını bir semikoronal BT görüntüsünde tanımlanan kırık parçalarının sayısına dayandırır. Kullanılan görüntü, talusun arka yüzünün en geniş alt yüzeyini gösteren görüntüdür. Sanders ve arkadaşları, talusu iki satırla üç sütuna bölünmüş olarak tanımladı. Bu çizgiler posterior eklem fasetini üç potansiyel parçaya ayırdı: medial, santral ve lateral parça. Medial kenarın hemen medialinde yer alan üçüncü bir çizginin eklenmesi, sustentakulum kısmı olan dördüncü bir olası kırık parçasını oluşturur. Yer değiştirmeyen tüm kırıklar (kırık çizgilerinin sayısından bağımsız olarak) tip I olarak sınıflandırılır; bir kırık hattı tip II'dir; iki

kırık hattı tip III'tür; ve üç veya daha fazla kırık çizgisi tip IV'tür. Çizgiler faset üzerindeki yerleşime göre harflendirilir. Lateral kırık hatları tip A, santral hatlar tip B ve medial hatlar tip C'dir. Bu sistem tedaviyi belirleme açısından faydalı olmuştur ve prognoz ve operatif zorluk seviyesi ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (4,10).

6.TEDAVİ

6.1. Cerrahi Olmayan Tedavi

Yer değiştirmemiş kırıklar için konservatif tedavi en iyi seçenektir. Non-deplase (<2 mm) Sanders tip I eklem içi kalkaneus kırığı, ameliyatsız tedavi için kesin bir endikasyondur (10). Şiddetli periferik vasküler hastalık, insüline bağımlı diyabet, ilaç ve madde kötüye kullanımı, sigara kullanımı, açık kırıklar ve yaşamı tehdit eden çoklu travma seviyeleri cerrahi için göreceli cerrahi kontrendikasyonlardır (3). Yine 50 yaş üstü, işsizlik ödeneği (işçi tazminatı) talep eden ve iş yükü ağır olan hastalarda ve intihar girişimi sonrası meydana gelen, psikiyatrik tanılı, kırıklarda cerrahi olmayan tedavi bir seçenek olabilir (16,17).

6.2. Cerrahi Tedavi

Kalkaneus kırıklarının cerrahi tedavisinin amacı, eklem yüzeyinin anatomik rekonstrüksiyonunu (eklem içi redüksiyon) ve topuk kemiğinin yükseklik, uzunluk ve genişliğinin restorasyonunu (eklem dışı redüksiyon) sağlamaktır (18). Araştırmalar, DEİKK (Sanders tip-2) olan hastaların konservatif tedavi yerine tercihen ameliyat olması gerektiğini göstermiştir. Kalkaneal anatomiye düzeltmek ve böylece posttravmatik (talokalkaneal) osteoartrit oranını düşürmek için cerrahi gereklidir (19). DEİKK cerrahi tedavisi için endikasyonlar: >1 mm eklem içi deplasman, daha büyük deplasmanın neden olduğu ve kemik yüksekliği ve genişliğinin değişmesi (valgus>10°, Böhler açısı<15° veya varus deformitesi>5°) veya konservatif tedavinin etkisiz olduğu eklem dışı kırıklar olarak sayılabilir (7). Bu hedeflere ulaşmak için yaygın olarak kabul edilen üç cerrahi tedavi yöntemi mevcuttur. Genişletilmiş lateral yaklaşımla açık redüksiyon ve internal fiksasyon, minimal invaziv bir yaklaşımla açık redüksiyon internal fiksasyon ve kapalı redüksiyondan sonra tamamen perkütan fiksasyon bu yöntemlerdir (19).

6.2.1. Genişletilmiş Lateral Yaklaşım

Genişletilmiş lateral yaklaşım (GLY), 1990'ların başında, kalkaneus kırıklarının tedavisinde "altın standart" cerrahi yöntemi olarak kullanılmıştır (20). GLY kemiğin geniş görüntülemesi ve kırık fragmanlarına kolay ulaşım nedeniyle halen kalkaneus kırıklarının cerrahisinde temel yaklaşımdır (10,21). Aşıl tendonu ile lateral malleol arasından uzanan dikey cilt insizyonu ile, beşinci metatars hizasındaki transvers cilt insizyonun birleşiminden oluşan L şekilli bir cilt insizyonu yapılır (10). Ardından kalın bir cilt flebi

olarak kaldırılır (10). Arka ayağın lateral tarafının ana kan beslemesi lateral kalkaneal arterden sağlanır. GLY' de flep oluşturulurken lateral kalkaneal arter hasarlanabilir (22). Bu nedenle GLY ile iyi bir kırık redüksiyonu sağlanabilirken; yara sorunları büyük bir dezavantaj olabilir. Kalkaneusun dep-lase kırıklarında açık redüksiyon ve internal fiksasyonu sonrası postoperatif yara enfeksiyonu oranı yüksektir (19). Aynı zamanda geniş görüş nedeniyle medial kolonun etkilendiği kırıklarda GYA büyük avantaj sağlar (21). Yara iyileşmesi ve cilt kapatılması komplikasyonlarına neden olabilen aşırı cilt ödemi nedeniyle GLY genellikle yaralanmadan sonraki 2 hafta içinde yapılmaz. Kırıksıklık işaretini görülmesi ve şişlik azaldıktan sonra arka ayaktaki lateral cilt kıvrımlarının yeniden ortaya çıkması, ödemde yeterli iyileşme olarak yorumlanabilir ve sıklıkla hastanın ameliyata hazır olduğunun bir göstergesi olarak kullanılır (10).

6.2.2. Sinüs Tarsi Yaklaşımı

Sinüs Tarsi Yaklaşımı (STY) GLY' ile ilişkili yumuşak doku komplikasyonlarının daha az görülmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Bu insizyon aynı zamanda teorik olarak daha küçük cilt insizyonu nedeniyle sural sinir yaralanma ihtimalini de azaltmaktadır (23-25). Bu yaklaşımda lateral malleolün ucundan başlayan ve dördüncü metatarsın bazisine doğru uzanan 2-4 cm'lik bir cilt kesisi yapılır (10). Bu insizyonun özelliği posterior faset fragmanı, anterolateral fragman ve lateral duvarın doğrudan görüntülenmesine ve manipülasyonuna izin vermesidir (25). Bunun yanı sıra yumuşak doku diseksiyonunu ve hasarlanmasını minimize etmesidir (10). Ancak, STY'nin sınırlı görselleştirme, sınırlı insizyon nedeniyle özellikle medial kolon yer değiştirmelerinde yetersiz redüksiyon, cerrahların medial kırıkları redükte etmek için sınırlı alan ve bazen medial fragman yer değiştirmesini redükte etmek için medial bir insizyon gerekli olması gibi eksiklikleri vardır (21).

6.2.3. Medial Yaklaşım

Tarihsel olarak, nörovasküler demetin hemen arkasından yapılan, ayağın tabanına paralel 5 cm'lik bir kesi ile medial bir yaklaşım kullanılmıştır (10). Medial yaklaşım kalkaneus gövdesine ulaşarak redükte etmeyi sağlar. Aynı zamanda medial kolonun etkilendiği kırıklarda redüksiyona yardımcı olur (21,26). Aynı zamanda STY ile kombine olarak kullanılabilir (27).

6.2.4. Perkütan Fiksasyon

Kalkaneus kırıklarının perkütan fiksasyonu, daha küçük insizyonların kullanılması nedeniyle avantajlıdır. Enfeksiyöz komplikasyon oranları ile postoperatif yara iyileşmesi komplikasyonlarında ve enfeksiyon oranlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (10). Ancak eklem içi kırıklarda bu ameliyatların başarıları oranları düşüktür (10).

6.2.5. Artroskopik Yardımlı Kırık Redüksiyonu

Eklem içi kalkanus kırıklarının cerrahisinde ilgi çekici yöntemlerden birisi de artroskopik yardımlı kırık redüksiyonudur (4,28). Artroskopik kamerayı ile posterior faset görüntülenirken perkütan yöntemlerle eklem redüksiyonu ve fiksasyonu gerçekleştirilebilir (13). Anterolateral ve posterolateral portallar yardımıyla bu işlem gerçekleştirilebilir (10).

6.2.6. Genişletilmiş Lateral Yaklaşım ve Sinüs Tarsi Yaklaşımı

Genişletilmiş lateral yaklaşım deplase eklem içi kalkanus kırıklarının tedavisi için genellikle altın standart yaklaşım olarak kabul edilir. Çünkü subtalar posterior faset, kalkaneoküboid eklem ve tam yan duvarın mükemmel şekilde ortaya çıkarılmasını sağlar. Sinüs tarsi yaklaşımı minimal invaziv yaklaşımlar arasında en sık kullanılan yöntemdir (6).

GLY, hemen hemen her tür karmaşık kalkanus kırığını tedavi edebilir. Ameliyat sırasında kalkaneal tüberkül, lateral duvar, subtalar eklem ve kalkanus eklemi tamamen açığa çıkarılabilir, bu da peroneal tendon ve sural sinirin hasar görmesini önleyebilir, böylece belirgin bir redüksiyon kaybı olmadan tatmin edici bir redüksiyon elde edilebilir. Eklem içi kırıkların tatmin edici redüksiyonu ve dahili fiksasyonu da yapılabilir. GLY en etkili ve güvenli yaklaşım olarak kabul edilir. Bununla birlikte, GLY'nin önemli bir yumuşak doku diseksiyonu ve zayıf periferik dolaşıma sahip olduğunu, cerrahi ile lateral kalkaneal arterinin yaralanmasından sonra insizyonun kenarında cilt nekrozuna veya enfeksiyona neden olmasının daha kolay olduğunu unutmamak gerekir. Bu durum kemik iyileşmesini etkiler ve kronik osteomyelitle sonuçlanabilir (7).

STY posterior faseti ve kalkanusun lateralini açığa çıkarabilir. Bu sayede eklem redüksiyonunun yanı sıra perkütan ve kapalı yöntemlerle kalkanusun redüksiyonunu sağlayabilir. Bununla birlikte kasların zarar görmemesi, kemik periostun sıyrılmaması, kan dolaşımının korunması ve minimal yumuşak doku diseksiyonunun avantajlarını beraberinde getirir. Aynı zamanda sınırlı bir görüntüleme sağladığı için medial duvarın etkilendiği kırıklarda yetersiz kalabilir. Medial yaklaşımla beraber DEİKK tedavisinde kullanılabilir (7,21,24). STY'nin GLY kadar başarılı kırık redüksiyonunun sağlanmasında yeterli olduğu gösterilmiştir (7,29).

6.2.7. Primer Subtalar Artrodez

Sanders tip 4 kırıklar ve çok parçalı kırıklarda primer subtalar artrodez tedavi seçenekleri arasındadır (1,4,30). Bu olgularda kalkaneal yüksekliği, genişliği ve topuk valgusunu düzelterek subtalar eklem primer olarak artrodez işlemi yapılabilir. Artrodezi yapmadan önce subtalar eklem kırıkdamlarının temizlenmesi önemlidir. İntraoperatif kalkaneal morfolojinin restorasyonu ile kırıklarının ilk kez açık redüksiyon internal fiksasyonu uygulanan

ve travma sonrası artrit gelişen hastalar, ameliyatsız tedaviyi takiben yanlış kaynama nedeniyle subtalar artrit gelişen hastalardan daha iyi sonuçlara sahiptirler (1,4,30). Bu nedenle de bu kırıklarda açık redüksiyon ve internal fiksasyon ya da primer subtalar artrodez kararı cerrahın ve hastanın özelliklerine göre planlanabilir.

7. KOMPLİKASYONLAR

Kalkaneus kırıklarıyla ilişkili komplikasyonlar kompartman sendromu, yara nekrozu, yumuşak doku hasarı, sural sinir patolojisi, tarsal tünel sendromu, peroneal tendon subluksasyonu, subtalar ve kalkaneoküboid artrit ve yanlış kaynama olarak sayılabilir (10). Kırığa ait bu komplikasyonlara ek olarak cerrahi ile ilişkili komplikasyonlar yer alır. Cerrahi ile ilişkili en sık komplikasyon yüzeysel yara yeri nekrozudur (4). Yumuşak doku problemleri, yüzeysel ve derin enfeksiyonlar önemli cerrahi sorunları oluştururlar. Bu problemler genişletilmiş lateral yaklaşımda minimal invaziv yöntemlere göre daha fazladır (1,10,28). Bunun en büyük nedeni genişletilmiş lateral yaklaşım sırasında lateral kalkaneal arter ve dallarının hasarlanmasına bağlı olarak arka ayağın lateralinin beslenmesinde meydana gelen bozulmadır (10). Aynı zamanda sigara kullanımı bu komplikasyon oranlarını olumsuz yönde etkileyebilir (4,31). Sural sinirin iyatrojenik hasarı, kaynamama, peroneal tendinit, implant irritasyonları diğer postoperatif sorunlar olarak sıralanabilir (4,5,10,27).

8. AMELİYAT ZAMANLAMASI

Kalkaneus kırıklarında cerrahinin zamanlaması cilt durumuna göre planlanır. Arka ayak cildindeki şişliğin azalıp; kırışıklık bulgusunun belirginleşmesi ameliyat için cildin hazır olduğunun bir göstergesidir (10). Bu bekleme süresi genişletilmiş lateral yaklaşım uygulanacak hastalarda önemliyken; sinüs tarsi yaklaşımı ile opere edilecek olgularda 10-14 gün beklemeye gerek olmayabilir (25).

9. POSTOPERATİF BAKIM

Operasyon sonrası kısa bacak alçı/atel uygulaması ve elevasyon postoperatif ödem için etkili olabilir (21). Drenaj sıvısı günde < 10 ml olduğunda dren çıkarılabilir (6). Bu kırıklarda postoperatif hareket önemlidir. Direk aktif ve pasif hareketlere başlanabileceği gibi; alçı/atel çıkarıldıktan sonra da başlanabilir (4,6,21). Tam yük verme zamanı için postoperatif 12 haftanın dolması beklenmelidir (6). Postoperatif 6. haftadan sonra kısmi yük uygulanabilir (21).

10. İMPLANTLAR

DEİKK cerrahisinde implant kullanımı ve tercihleri değişebilir. Plak-vi-da ile tespit uygulanacak hastalarda subtalar eklem stabilize edildikten sonra

kalkaneusun lateral duvarına plak uygulaması ile internal tespit yapılır. Kilitli plaklar da seçenekler arasında bulunup bunlar fiksasyon açısından cerraha avantaj sağlayabilirler (13,20). Daha az implantın kullanılması, daha düşük bir implant çıkarma oranı sağlayabilir. Yine sinüs tarsi yaklaşımı kullanılan olgularda sadece vidalar kullanılarak perkütan tespit uygulaması da bir seçenektir (20).

11. SONUÇLAR

- Deplase eklem içi kalkaneus kırıkları çoğunlukla cerrahi olarak tedavi edilirler. Yüksek enerjili travmalar ile meydana geldikleri için eşlik eden yumuşak doku hasarı önemlidir.

- Bu kırıklarda cerrahi travmanın etkisiyle yumuşak doku komplikasyonları görülebilir. Bu nedenle genişletilmiş lateral yaklaşımla opere edilecek olgularda 10-14 gün beklemek; ve cilt kırışıklıklarının oluştuğunu görmek önemlidir. Sinüs tarsi yaklaşımı ile opere edilecek hastalarda bu bekleme süresi daha az olabilir.

- Genişletilmiş lateral yaklaşım sonrasında yumuşak doku komplikasyonları ve enfeksiyon oranları sinüs tarsi yaklaşımına göre fazladır. Bununla birlikte genişletilmiş lateral yaklaşım geniş bir görüntüleme alanı ve kalkaneusun her yerine kolay ulaşım sağlama avantajına sahiptir. Sinüs tarsi yaklaşımı ile medial kolonun etkilendiği kırıklarda redüksiyon zorlu olabilir. Ancak tecrübeli ellerde genişletilmiş lateral yaklaşıma benzer cerrahi başarı sağlar.

- DEİKK cerrahinin amacı anatomiye yeniden restore etmek; kalkaneal yükseklik, genişlik, uzunluk ile eklem restorasyonunu gerçekleştirmektir. Başarılı kemik restorasyonu klinik sonuçların başarısı ile ilişkilidir.

- Çok parçalı kırıklarda subtalar eklem artrodezi bir seçenek olabilir. Bu kırıklarda artrodez ya da eklem restorasyonu seçimi hastanın durumuna ve cerrahın tecrübesine göre değişebilir.

- Postoperatif dönemde erken harekete başlamaya ve 12 haftaya kadar yük vermemeye özen gösterilmelidir.

12. KAYNAKLAR

- 1- Lin, J., Xie, C., Chen, K., Sun, S., Zhou, K., Zhou, C., Shui, X., & Kong, J. (2019). Comparison of sinus tarsi approach versus extensile lateral approach for displaced intra-articular calcaneal fractures Sanders type IV. *International orthopaedics*, 43(9), 2141–2149.
- 2-Seyran, M., & Çakar, M. (2020). Results of Open Reduction and Internal Fixation in Calcaneal Fractures. *European Archives and Medical Research*, 36 (2), 115-9.
- 3- Atmaca, H., Memisoglu, K., Baran, T., & Kesemenli, C. C. (2015). Treatment of calcaneal fractures with closed reduction and the Endobutton-assisted technique: short-term analysis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 105(1), 33–41.
- 4- Maskill, J. D., Bohay, D. R., & Anderson, J. G. (2005). Calcaneus fractures: a review article. *Foot and ankle clinics*, 10(3), 463–vi.
- 5- Fischer, S., Meinert, M., Neun, O., Colcuc, C., Gramlich, Y., Hoffmann, R., & Manegold, S. (2021). Surgical experience as a decisive factor for the outcome of calcaneal fractures using locking compression plate: results of 3 years. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 141(10), 1691–1699.
- 6- Xie, W., Cui, X., Zhang, C., Chen, X., Rui, Y., & Chen, H. (2021). Modified sinus tarsi approach with a variable-angle locking anterolateral plate for Sanders type II and III calcaneal fractures. *Foot and Ankle Surgery*, 2, S1268-7731(21)00237-X.
- 7- Lv, Y., Zhou, Y.F., Li, L., Yu, Z., Wang, Q., Sun, Y.Y., & Zhou, D.S. (2021). Sinus tarsi approach versus the extended lateral approach for displaced intra-articular calcaneal fractures: a systematic review and meta-analysis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 141(10), 1659-1667.
- 8- Işıklar, Z.U., & Bilen, F.E. (2006). Kalkaneus Kırıkları. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği (TOTOBİD) Dergisi*, 5(1-2), 44-52.
- 9- Lewis, G. (1999). Biomechanics as a basis for management of intra-articular fractures of the calcaneus. *Journal of the American podiatric Medical Association*, 89(5), 234–246.
- 10- Allegra, P. R., Rivera, S., Desai, S. S., Aiyer, A., Kaplan, J., & Gross, C. E. (2020). Intra-articular Calcaneus Fractures: Current Concepts Review. *Foot & ankle orthopaedics*, 5(3), 2473011420927334.
- 11- Neary, K.C., Daws, S.B., Dunaway, L.J., Kaiser, C., Lundeen, & G.A. (2018). A Minimally Invasive, Dual-incision (Medial and Lateral) Approach: An Alternative Technique for Reduction and Fixation of Intra-Articular Calcaneus Fractures. *Techniques in Foot & Ankle Surgery*, 17, 194–203.
- 12- Jiménez-Almonte, J. H., King, J. D., Luo, T. D., Aneja, A., & Moghadamian, E. (2019). Classifications in Brief: Sanders Classification of Intraarticular Fra-

- ctures of the Calcaneus. *Clinical orthopaedics and related research*, 477(2), 467–471.
- 13- Dhillon, M. S., Bali, K., & Prabhakar, S. (2011). Controversies in calcaneus fracture management: a systematic review of the literature. *Musculoskeletal surgery*, 95(3), 171–181.
 - 14- Gupta, A., Ghalambor, N., Nihal, A., & Trepman, E. (2003). The modified Palmer lateral approach for calcaneal fractures: wound healing and postoperative computed tomographic evaluation of fracture reduction. *Foot & ankle international*, 24(10), 744–753.
 - 15- Çolak, İ., Çolak, T., Polat, M. G., Timurtaş, E., Bulut, G., & Gülabi, D. (2018). The Results of Physical, Radiologic, Pedabarographic, and Quality-of-Life Assessments in Patients with Surgically Treated Intraarticular Calcaneus Fractures. *The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 57(6), 1172–1180.
 - 16- Buckley, R., Tough, S., McCormack, R., Pate, G., Leighton, R., Petrie, D., & Galpin, R. (2002). Operative compared with nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 84(10), 1733–1744.
 - 17- Yüce, A., İğde, N., İmren, Y., Dedeoğlu, S.S., & Gürbüz, H. (2021). Approach to Displaced Intra-Articular Calcaneus Fractures After Attempted Suicide Among Patients With Psychiatric Disorders: Nonsurgical or Surgical?. *The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*.
 - 18- Popelka, V., & Zamborsky, R. (2018). Operative treatment algorithm for intra-articular calcaneal fractures. *Acta orthopaedica Belgica*, 84(4), 469–478.
 - 19- Dingemans, S. A., Sintenie, F. W., de Jong, V. M., Luitse, J., & Schepers, T. (2018). Fixation Methods for Calcaneus Fractures: A Systematic Review of Biomechanical Studies Using Cadaver Specimens. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 57(1), 116–122.
 - 20- Schepers T. (2019). Sinus Tarsi Approach with Screws-Only Fixation for Displaced Intra-Articular Calcaneal Fractures. *Clinics in podiatric medicine and surgery*, 36(2), 211–224.
 - 21- Xu, H., Hou, R., Ju, J., Liu, Y., & Chen, L. (2021). Articular calcaneal fractures: open or minimally invasive surgery, when the medial wall reduction is obtained percutaneously from the lateral side. *International orthopaedics*, 45(9), 2365–2373.
 - 22- Xie, W., Cui, X., Zhang, C., Chen, X., Rui, Y., & Chen, H. (2021). Modified sinus tarsi approach with a variable-angle locking anterolateral plate for Sanders type II and III calcaneal fractures. *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*, S1268-7731(21)00237-X.

- 23- Yüce, A., Mısır, A., Karshoğlu, B., Yerli, M., Imren, Y., & Dedeoğlu, S.S. (2022). Does Sectioning and Then Repairing of the Calcaneofibular Ligament at Subtalar Approach Lead to Residual Lateral Ankle Instability?. *Archives Bone and Joint Surgery*, 10(4), 347-352.
- 24- Igde, N., Cakar, M., Yuce, A., Imren, Y., Dedeoglu, S.S., & Gurbuz, H. (2021). Functional and radiographic outcomes after surgery for displaced intraarticular calcaneal fractures: Comparison between the sinus tarsi approach and the extensile lateral approach. *Medicine Science*, 10(3), 752-7.
- 25- Li S. (2018). Wound and Sural Nerve Complications of the Sinus Tarsi Approach for Calcaneus Fractures. *Foot & ankle international*, 39(9), 1106–1112.
- 26- Femino, J. E., Vaseenon, T., Levin, D. A., & Yian, E. H. (2010). Modification of the sinus tarsi approach for open reduction and plate fixation of intra-articular calcaneus fractures: the limits of proximal extension based upon the vascular anatomy of the lateral calcaneal artery. *The Iowa orthopaedic journal*, 30, 161–167.
- 27- Daws, S. B., Neary, K., & Lundeen, G. (2019). Short-Term Radiographic Outcomes of Calcaneus Fractures Treated With 2-Incision, Minimally Invasive Approach. *Foot & ankle international*, 40(9), 1060–1067.
- 28- Zhang, G., Ding, S., & Ruan, Z. (2019). Minimally invasive treatment of calcaneal fracture. *The Journal of international medical research*, 47(8), 3946–3954.
- 29- Bai, L., Hou, Y. L., Lin, G. H., Zhang, X., Liu, G. Q., & Yu, B. (2018). Sinus tarsi approach (STA) versus extensile lateral approach (ELA) for treatment of closed displaced intra-articular calcaneal fractures (DIACF): A meta-analysis. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, 104(2), 239–244.
- 30- Davis, D., Seaman, T. J., & Newton, E. J. (2022). Calcaneus Fractures. In *Stat-Pearls*. StatPearls Publishing.



BÖLÜM 6

GIDA İNTOLERANSI

Tahir YILMAZ¹
Kemal Kaan Tekinşen²

1 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı tahir.yilmaz@selcuk.edu.tr ORCID: 0000-0002-7653-0484

2 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı kktekinsen@selcuk.edu.tr ORCID: 0000-0003-3287-3925

1. Giriş

Günümüzde market raflarında yer alan besinlerin birçoğu ters gıda reaksiyonlarına neden olan makro ve mikro besin unsurlarını içermektedir. Bununla birlikte bu reaksiyonların ortaya çıkmasında gıdaların işleme, ambalajlama ve muhafazası sürecinde bulaşımı gerçekleşen çeşitli kimyasallar, kalıntı ve kontaminantların da etkili olduğu belirtilmiştir (Hayder ve ark 2011). Gıdalara karşı gelişen ters reaksiyonların varlığı 2000 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. İnek sütü ve yumurtaya karşı gelişen ters reaksiyonların varlığı ilk olarak Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur (Mısırlıoğlu ve Bostancı 2011). Organizmada gıdalara karşı oluşan ters reaksiyonların türü, etiyojisi, klinik bulgusu ve şiddetine göre değişiklik gösterdiği ifade edilmiştir (Turnbull ve ark 2015). Bu reaksiyonlar, toksik ve toksik olmayan reaksiyonlar olmak üzere başlıca iki kısımda incelenmektedir. Yaygın olarak kabul edilen bir terminoloji şeması derlenerek (Patriarca ve ark 2009, Turnbull ve ark 2015, Hon ve Gupta 2021) Şekil 1.'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Ters Gıda Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

Toksik gıda reaksiyonlarının genellikle immün yanıt içermediği ve gıda bileşenlerinin doğrudan etkisi sonucunda şekillendiği bilinmektedir (Dean 2000). Bu tür reaksiyonlar, gıdayı tüketen her bireyde maruz kalınan toksin miktarına ve yaş gruplarındaki değişimlere bağlı olarak organizmada çeşitli semptomlara neden olmaktadır. Toksik gıda reaksiyonları nadir karşılaşılan bir durum olmakla birlikte genellikle bitkisel gıdaların tüketimi sonucu gözlenmektedir. Klinik bulguları arasında baş ağrısı, halüsinasyon ve karaciğer yetmezliği bulunmaktadır (Ortolani ve Pastorello 2006).

Toksik olmayan gıda reaksiyonları ise genetik, epigenetik veya çevresel faktörlere bağlı olarak oluşmakta ve belirli gıdalara karşı bireysel duyarlılığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyonlar, immün bazlı (gıda alerjisi)

ve immun bazlı olmayan (gıda intoleransı) reaksiyonlar olmak üzere kategorize edilmektedir (Bozoglu 2011, Turnbull ve ark 2015).

Gıda alerjisi ve gıda intoleransı terimleri sıklıkla birbirleri ile karıştırılmalarına rağmen iki olgu patofizyolojileri, semptomları ve toplum içerisinde görülme oranlarıyla birbirlerinden ayrılmaktadır (Turnbull ve ark 2015). Dünya genelinde prevalansları incelendiğinde gıda alerjisinin yetişkinlerin %1-2' sini ve çocukların yaklaşık olarak %10' unu etkilediği (Turnbull ve ark 2015), buna karşılık gıda intoleransının nüfusun %20' sinde gözlemlendiği tahmin edilmektedir (Manuyakorn ve Tanpowpong 2019).

Gıda alerjisinin şekillendiği durumlarda, bağışıklık sistemi gıdaya ait belirli proteinleri alergen olarak tanımakta ve immun sistem çeşitli alerjilere neden olan bir tepki oluşturmaktadır. Gıda alerjenleri, immünolojik yanıtı yol açan antijen molekülleri olarak kabul edilmekte ve IgE-ilişkili veya IgE-ilişkili olmayan (örn., çölyak) reaksiyonlar olarak ele alınmaktadır (Turnbull ve ark 2015). Buna karşılık gıda intoleransı herhangi bir gıdanın veya besin unsurunun sindirimi sonucu organizmada gelişen biyokimyasal veya metabolik anormaliliğin neticesinde ortaya çıkmaktadır (Hayder ve ark 2011). Gıda intoleransı, gıda her yenildiğinde, özellikle de daha büyük miktarlarda tüketildiğinde, bazı gıda veya gıda bileşenlerine karşı oluşan ters gıda reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (Johansson ve ark 2001).

Bireylerde intolerans semptomlarını ortaya çıkaran kimyasallar farklılık gösterebilmektedir. Etkilenen bireylerin, gıdaların doğal olarak yapısında bulunan unsurlara ve doğal veya sentetik gıda katkı maddeleri dahil olmak üzere çeşitli gıda maddelerine tepki vermesi muhtemeldir (Hayder ve ark 2011). İntolerans oluşumuna neden olan başlıca gıda bileşenleri ve bulunduğu gıda grupları derlenerek (Ferreira ve Pinho 2006, Scotter ve ark 2007, Trasande ve ark 2018, Bellini ve ark 2020, Ibrahim ve ark 2021) Şekil 2.' de gösterilmektedir.



Şekil 2. İntolerans oluşumuna neden olan başlıca bileşenler ve bulunduğu gıdalar

İntolerans oluşumuna neden olan gıdalar arasında süt ve süt ürünleri, yüksek miktarda salisilat içeren meyve, sebze, kuruyemiş ve baharatların yanı sıra fermente edilebilen oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve polyoller (FODMAP) yüksek miktarda içeren tahıl ürünleri bulunmaktadır. Belirtilen gıdalara ek olarak histamin başta olmak üzere birçok biyojen amini yapısında bulunduran konserve gıdalar, balık ve diğer deniz ürünleri (Muthukumar ve ark 2020, Schnedl ve ark 2020) ile birçok gıdanın bileşimine katılan gıda katkı maddelerinin (örn., monosodyum glutamat, sülfid) (Martin 2020) gıda intoleransına sebep olduğu farklı yazarlar tarafından ortaya konulmuştur.

İntolerans reaksiyonlarının gastrointestinal sistem, solunum yolları ve merkezi sinir sistemi üzerinde farklı klinik semptomlara neden olduğu bildirilmektedir (Hayder ve ark 2011). Belirli gıdalara karşı oluşan intolerans semptomlarının, gıdaların tüketiminden hemen sonra ortaya çıkabildiği, bazen de birkaç saat ile 48 saat arasında sürebildiği belirtilmiştir (Muthukumar ve ark 2020, Schnedl ve ark 2020). Mide krampları, mide bulantısı, şişkinlik, baş ağrısı, migren, yorgunluk, davranış sorunları, astım, ürtiker ve kaşıntı olmak üzere gıdalara ve gıda katkı maddelerine karşı hastalarda intolerans reaksiyonları ile ilişkili olduğu bilinen çok çeşitli semptomlar gözlenmiştir (Borchgrevink ve ark 2009, Hayder ve ark 2011).

Gıda intoleransının teşhisinde kullanılan kan ve deri testlerinin veya histopatolojik incelemenin bilimsel geçerliliğinin ve güvenilirliğinin yetersiz olması teşhisi zorlaştırmaktadır. Teşhis altın standart olarak kabul edilen şüpheli gıdaların veya gıda katkı maddelerinin diyetten eliminasyonu ile uygulanan çift kör plasebo kontrol yöntemi ile yapılmaktadır (Lomer 2015).

Gıda intoleransının altında yatan mekanizmaların enzimatik (örn., laktoz, fruktoz) veya farmakolojik (örn., histamin) olabileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan, bilinmeyen nedenli bazı intolerans reaksiyonlarının (örn., gıda katkı maddeleri) oluşum mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (Muthukumar ve ark 2020, Schnedl ve ark 2020).

2. Enzimatik İntolerans

Enzimatik (metabolik) intolerans gastrointestinal sistemde enzimatik veya taşıma kusurlarından kaynaklanan ters gıda reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Enzimatik intolerans belirli bir gıda veya gıda bileşeninin sindirilememesi sonucunda meydana gelmektedir. Semptomlar belirli gıdaların alınması sonucunda gastrointestinal sistemde kendini göstermektedir. En yaygın karşılaşılan enzimatik intolerans laktoz intoleransıdır (Ortolani ve Pastorello 2006).

2.1. Laktoz İntoleransı

Laktoz intoleransı, yetersiz β - galaktosidaz (laktaz) aktivitesine sahip

bireylerin laktoz içeren gıdaları tüketimi sonucunda gastrointestinal sistemde farklı semptomların ortaya çıkmasıyla karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır (Di Costanzo ve Canani 2018). B-galaktosidaz enziminin eksikliğinde ince bağırsakta tam olarak hidrolize edilemeyen laktozun osmotik basıncın etkisiyle kalın bağırsak lümenine geçtiği bilinmektedir. Bunun sonucu olarak kolonda bulunan bakteriler tarafından laktozun fermentasyonu şekillenmekte uçucu yağ asitleri ve çeşitli gazların (örn., hidrojen, metan) oluşumu meydana gelmektedir (Ortolani ve Pastorello 2006). Laktoz intoleransı bulunan bireylerde, laktoz içeren yiyecek ve içeceklerin tüketiminden sonra genellikle 30 dakika ile birkaç saat içerisinde başlayan karın ağrısı, şişkinlik ve diyare gibi semptomlar gözlenmektedir. Diğer semptomlar arasında baş ağrısı, yorgunluk ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili bulgular yer almaktadır (Corgneau ve ark 2017, Gargano ve ark 2021).

Bununla birlikte halk arasında sıklıkla karıştırılan veya birbirlerinin yerine kullanılan laktoz intoleransı ile inek sütü alerjisine bağlı olarak gelişen semptomlar benzerlik gösterse de sebep olan mekanizmaların farklı olması nedeniyle birbirlerinden ayrılmaktadır. Laktoz intoleransı immün bazlı olmayan ters gıda reaksiyonu olmakla birlikte, süt alerjisi immün bazlı olarak tanımlanmıştır. Ek olarak inek sütü alerjisi IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir (Di Costanzo ve Canani 2018). Laktoz intoleransı ve inek sütü alerjisi arasındaki farklar derlenerek (Bahna 2002, Rangel ve ark 2016, Di Costanzo ve Canani 2018) Tablo 1.'de açıklanmıştır.

	Laktoz İntoleransı	İnek Sütü Alerjisi
Mekanizma	İmmün Bazlı Olmayan (Enzim Eksikliği)	İmmün Bazlı Reaksiyon
Yaş Grubu	5-6 yaş	Doğumu takiben ilk günler
Reaksiyonun Seyri	Geri dönüşümsüz	Çocukluk döneminden (5-6 yaş) itibaren bulgular hafiflemekte
Etkili Gıda Bileşeni	Laktoz	İnek Sütü Proteinleri (örn., kazein)
Reaksiyon Dozu	Gram	Nanogram- Miligram
Gastro İntestinal Semptomlar	Abdominal kramp ve ağrı, mide bulantısı, şişkinlik, diyare	Kusma, reflü, abdominal kramp ve ağrı, konstipasyon
Ekstraintestinal Semptomlar	Baş ağrısı, Hafıza geriliği, Letarji	Büyüme geriliği, Dermatit, Astım
Teşhis	Laktoz Hidrojen Nefes Testi	Oral Besin Provakasyon Testi
Tedavi	Düşük Laktoz Diyeti	İnek sütünün diyetten çıkarılması

Tablo 1. Laktoz intoleransı ve inek sütü alerjisi arasındaki farklar

Laktoz intoleransının teşhisinde farklı yöntemler (örn., jejunal biyopsi) kullanılmaktadır. Laktoz hidrojen nefes testi ekonomik, invaziv olmayan ve en güvenilir teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tedavi süt ve ürünlerinin diyetten çıkarılmasına yöneliktir. Ancak bu strateji, kalsiyum gibi çeşitli minerallerin diyetle birlikte alınımının azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle laktoz intoleransı bulunan bireylerde semptomların hafiflemesi için

diyetten süt ve ürünlerinin geçici olarak (2- 4 hafta) çıkarılmasını takiben bireysel eşik dozu dikkate alınarak düşük laktoz içeren süt ürünlerinin tüketimi önerilmektedir (Usai-Satta ve ark 2012).

Gıdalara karşı gelişen enzimatik intoleransın diğer türlerine bakıldığında, doğuştan gelen metabolizma bozukluklarından kaynaklandığı belirtilmiştir (Hayder ve ark 2011). Galaktozu glikoza dönüştürmekten sorumlu galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak galaktozemi (Güleç ve ark 2012), meyvelerin başlıca şekeri fruktozun sindiriminde görevli aldolaz B enziminin eksikliği sonucu fruktoz intoleransı (Turhan ve Saka 2016) ortaya çıkmaktadır. Bunların yanı sıra, karaciğer enzimi fenilalenin hidroksilazın aktivitesini baskılayarak fenilaleninin tirozine dönüşüm oranının azalmasına neden olan gen mutasyonu sonucunda fenilketonüri (Pehlivan ve Kalkan 2016) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde bakla tüketimi sonucunda ortaya çıkan favizm (Konak ve Polat 2015) gözlenmektedir.

3. Karbonhidrat Malabsorbsiyonu

Organizmada karbonhidratların emilimi sırasında, belirli mono- ve disakkaritlerin taşınmasını sağlayan taşıyıcılarda (örn., Glut-2, Glut-5) oluşan bozukluklar nedeniyle malabsorbsiyon durumu ortaya çıkabilmektedir. Özellikle zayıf emilime sahip FODMAP'lerin irritable bağırsak sendromu başta olmak üzere intolerans reaksiyonları ile ilişkili semptomları artırabileceği belirtilmiştir (Tuck ve ark 2019, Gargano ve ark 2021).

Diyetimizi oluşturan gıdaların pek çoğunda bulunan FODMAP'lerin, zengin mikro besin ve lif içeriği ile sağlığımız üzerine önemli etkilere sahip olduğu vurgulanmaktadır. Başlıca FODMAP bileşenleri arasında galakto-oligosakkaritler, fruktanlar, glikoz, sorbitol, ksilitol ve mannitol bulunmaktadır (Muthukumar ve ark 2020). Yüksek ve düşük düzeyde FODMAP içeren gıdaların listesi derlenerek (Bellini ve ark 2020, Muthukumar ve ark 2020) ve ark Tablo 2.'de verilmiştir.

Gıda	Yüksek	Düşük
Meyve	Kayısı, elma, böğürtlen, mango, şeftali, armut, erik, hurma, karpuz	Avokado, muz, yaban mersini, kavun, kiraz, üzüm, greyfurt, kavun, limon, kivi, portakal, mandalina, ananas, nar, çilek, zeytin
Sebze	Enginar, kuşkonmaz, sarımsak, karnabahar, soğan, pırasa, mantar, bezelye	Fasulye, brokoli, balkabağı, lahanaya, kırmızı biber, havuç, kereviz, salatalık, patlıcan, marul, patates, turp, roka, ıspanak ve kabak
Süt ve Ürünleri	İnek sütü, keçi sütü, koyun sütü, sütlü tatlılar, süt tozu, dondurma	Olgunlaştırılmış peynirler, parmesan, çedar ve beyaz peynir, tereyağı, krema

Baklagiller ve Yağlı Tohumlar	Nohut, barbunya, soya fasulyesi, mercimek, antep fıstığı	Badem, fındık, keten tohumu, kabak çekirdeği, susam, tahin
Tahıllar	Arpa, çavdar ve buğday ekmeği, mısır gevreği, kuskus, erişte	Mısır, glutensiz ekmek, yulaf, pirinç, bisküvi
Diğer	Meyve suları, mısır şurubu, bal, sorbitol, polidekstroz, inülin	Şeker, zencefil, zeytinyağı, glikoz, şeker alkollerini hariç yapay tatlandırıcılar

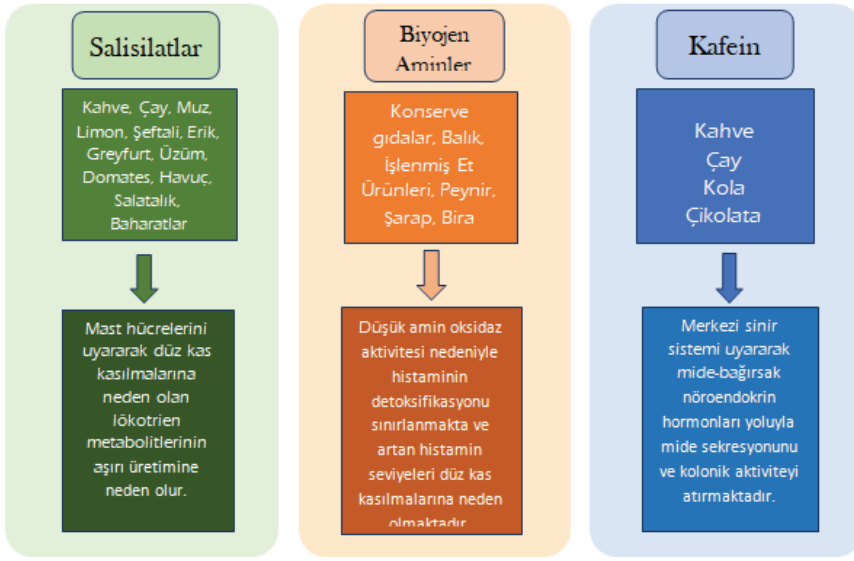
Tablo 2. Yüksek ve düşük düzeyde FODMAP içeren başlıca gıdalar

FODMAP intoleransının patofizyolojisi için önerilen en yaygın mekanizma, kısa zincirli karbonhidratların zayıf emilimi nedeniyle oluşan osmotik basıncın ince bağırsak lümeninde su geçişini artırarak gıdaların kolona geçişini hızlandırması olarak yorumlanmaktadır. Bunun sonucu olarak kolonda bulunan bakteriler tarafından gıdaların fermentasyonu şekillenmekte ve gaz oluşumu meydana gelmektedir. Bağırsak lümeninde artan gaz ve su içeriğinin kolonda distansiyon, şişkinlik ve ağrı oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir (Gargano ve ark 2021, Tuck ve ark 2019).

FODMAP ile ilişkili intolerans reaksiyonlarında spesifik gıdalara karşı tam bir teşhis metodu bulunmamakla birlikte solunum hidrojen veya metan testi yapılarak test karbonhidratın emilim miktarı ölçülmektedir (Barrett 2013). Düşük FODMAP içeren gıdaların tüketimini içeren üç aşamalı bir diyet ile intolerans semptomları azaltılabilmektedir. Diyet, FODMAP içeren gıdaların tüketilmesinde kısa süreli bir azalmayı (2-8 hafta), ardından tolerans oluşumunu değerlendirmek için sadece tek tip FODMAP içeren gıda (örn., ekmek veya bal) ile yeniden tanışma aşamasını ve yeniden tanışma sırasında yalnızca belirlenen gıdalardan kaçınıldığı ve diyetin daha bireysel hale getirildiği uzun vadeli tedaviyi içermektedir (Barrett 2017, Whelan ve ark 2018, Tuck ve ark 2019).

4. Farmakolojik İntolerans

Gıdalar içerisinde salisilatlar, biyojen aminler (örn., histamin) ve kafein benzeri farmakolojik aktiviteye sahip çeşitli kimyasalların bulunduğu bilinmektedir. Diyetle yaygın olarak bulunan bu kimyasalların bulunduğu gıdalar ve intolerans gelişimine neden olan mekanizmaları derlenerek (Rao ve ark 1998, Raithel ve ark 2005, Ferreira ve Pinho 2006, Maintz ve Novak 2017, Malakar ve ark 2017) Şekil 3.'de verilmiştir.



Şekil 3. Farmakolojik etkiye sahip bileşenler, bulunduğu gıdalar ve intolerans mekanizmaları

4.1. Salisilatlar

Salisilatlar birçok gıdada bulunan ve farmakolojik gıda intoleransının oluşumundan sorumlu bileşenler olarak tanımlanmaktadır. Salisilik asit (2-hidroksibenzoik asit) bitkilerin fenolik grubuna ait olup, çeşitli sebze ve meyvelerde, kuruyemiş, baharat (örn., köri 2180 mg/kg, kekik 660 mg/kg) ve şarapta yüksek düzeyde doğal olarak bulunmaktadır. Salisilat intoleransının patogeneğinde, sikloosijenaz 1' in salisilat içeren gıdalar tarafından inhibisyonunu takiben prostoglandin sentezinin azalması ve düz kasların yavaş ve uzun süreli kasılmasını sağlayan lökotrien metabolizmasının aktivasyonu rol oynamaktadır. Salisilat intoleransının teşhisinin kan hücrelerinin asetil salisilik asit ve arşidonik asit ile inkubasyonuna dayandığı veya provaskasyon testleri (örn., nazal, oral) ile yapılabildiği bildirilmiştir. Tedavi, intolerans reaksiyonlarını tetikleyen gıdaların diyetten eliminasyonuna yöneliktir. Ayrıca lökotrien reseptör blokerlerinin tedavide kullanılabildiği saptanmıştır (Zopf ve ark 2009).

4.2. Biyojen Aminler

Biyojen aminler, hayvanların, bitkilerin ve mikroorganizmaların metabolizmasında serbest amino asitlerin dekarboksilasyonu ile oluşan düşük molekül ağırlığa sahip organik bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca protein veya serbest amino asitleri içeren ve mikrobiyel veya biyokimyasal aktiviteyi mümkün kılan koşullarda tüm gıdalarda biyojen amin oluşumunun gözlendiği belirtilmiştir (Jansen ve ark 2003). Yüksek seviyelerde biyojen amin içeren gıdalar arasında balık, et ve süt ürünleri (örn., peynir ve sosis),

fermente gıdalar (örn., lahana turşusu) ve alkollü içecekler (örn., şarap ve bira) bulunmaktadır (Martin 2020).

Gıdalar ile yüksek miktarda biyojen amin alımı sonucunda inolerans reaksiyonlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Histamin, dopamin, tiramin, feniletilamin, serotonin başlıca biyojen aminler arasında gösterilmektedir. Biyojen aminler içerisinde özellikle histaminin intolerans reaksiyonları açısından önemli olduğu belirtilmiştir (Doğu ve Sarıçoban 2015).

4.2.1. Histamin İntoleransı

Histamin intoleransı, gıdalarla birlikte alınan histaminin organizmada diamin oksidaz (DAO) enzim aktivitesinin yetersizliği veya eksikliğine bağlı olarak plazmada histamin konsantrasyonunun artmasıyla karakterize ters gıda reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. İnsanlarda, gıdalarla emilimi gerçekleşen düşük seviyelerde biyojen aminler, organizmada amin oksidazların etkisiyle hızla detoksifiye edilmektedir. Detoksifikasyon sürecinin aksaması ve vücutta biyojen aminlerin birikmesine yol açan yetersiz oksidaz aktivitesi sonucunda intolerans reaksiyonları meydana gelmektedir. Yüksek histamin içeriğine sahip gıdalar arasında olgunlaştırılmış peynir, lahana turşusu, alkollü içecekler (örn., şarap), mikroorganizmalar tarafından kontamine olmuş ton balığı ve yüksek protein içeriğine sahip fermente gıdalar (örn., sosis) bulunmaktadır (Maintz ve Novak 2007, Kovacova-Hanuszkova ve ark 2015, Hrubisko ve ark 2021).

Histamin intoleransının semptomları tipik deri reaksiyonları (örn., kaşıntı, ürtiker), gastrointestinal bulgular (örn., diyare), solunum problemleri (örn., burun akıntısı, astım atakları), kardiyovasküler tepkiler (örn., hipo veya hipertansiyon, aritmi) ve baş ağrısına kadar oldukça değişkenlik göstermektedir (Kovacova-Hanuszkova ve ark 2015, Comas-Basté ve ark 2020).

Histamin intoleransının, scombroid sendromu olarak da bilinen histamin intoksikasyonu ile karıştırılmaması gerekir. Bir tür gıda zehirlenmesi olan histamin intoksikasyonunun yüksek miktarda histamin içeriğine sahip (genellikle 500 mg/kg'dan yüksek) gıdaların tüketiminden sonra ortaya çıktığı belirlenmiştir. Histamin intoksikasyonu, zehirlenmelerin en sık görüldüğü ve adını aldığı uskumru familyasına ait (ton balığı, ringa balığı ve sardalya) balıkların tüketiminden sonra gözlenmekte ve Dünya genelinde balık tüketiminin neden olduğu en sık görülen zehirlenmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Histamin zehirlenmesinin belirtileri histamin intoleransından farklı olmakla birlikte deride döküntü, karın ağrısı, kusma, diyare, nefes darlığı ve nadir olarak ölüm gözlemlendiği rapor edilmiştir (Colombo ve ark 2017, Yu ve ark 2018, Comas-Basté ve ark 2020).

Histamin intoleransının kesin teşhisi yöntemi bulunmamaktadır. Diğer taraftan DAO enziminin kan serum ve bağırsak mukozasında konsantrasyo-

nu ve aktivitesinin belirlenmesi teşhiste önemlidir. Terapotik olarak düşük histamin diyeti altın standart olarak kabul edilmektedir. Diyet önlemlerinin yanı sıra DAO takviyesi de tedavide önerilmektedir. Şiddetli akut vakalarda ise antihistaminiklerin kullanımı tercih edilmektedir (Hrubisko ve ark 2021).

İntoleranslı bireylerde farmakolojik etkiye sahip diğer biyojen aminler, bulunduğu gıdalar, farmakolojik etkisi ve klinik bulguları Tablo 3.' de verilmiştir (Ortolani ve Pastorello 2006).

Diğer Biyojen Aminler	Gıda	Farmakolojik Etki	Semptom
Dopamin	• Baklagiller	Noradrenalin salınımı	• Hipertansiyon
Tiramin	• Peynir • Şarap • Soya sosu • Ringa Balığı	Norepinefrin salınımı	• Taşikardi • Hipertansiyon • Baş ağrısı
Feniletilamin	• Fermente gıdalar • Kırmızı şarap • Peynir	Noradrenalin salınımı	• Migren • Hipertansif kriz
Serotonin	• Meyve ve sebze	Kaslarda vazodilatasyon	• Myokardial fibrozis

Tablo 3. *Biyojen aminler; bulunduğu gıdalar; farmakolojik etkisi ve klinik bulguları*

5. Bilinmeyen mekanizmalara karşı gelişen intolerans

Günümüzde birçok gıda bileşenine karşı gelişen intolerans reaksiyonlarının patofizyolojisi deneysel çalışmaların olmaması tam olarak açıklanamamıştır. Gıda boyaları başta olmak üzere gıda katkı maddeleri birçok araştırmacı tarafından intolerans oluşumuna neden olan başlıca bileşenler arasında gösterilmektedir (Young 1997, Asero 2002).

Gıda endüstrisinde gıdaların kalitesinin korunması, raf ömrünün uzatılması, tat ve görünümünün iyileştirilmesi amacıyla çeşitli işlemlere sahip birçok gıda katkı maddesi kullanılmaktadır. Bir dizi gıda katkı maddesinin bazı tüketicilerde intolerans semptomlarına sebep olduğu bildirilmektedir. Yetişkinlerde gıda katkı maddelerine karşı belirtilen intolerans semptomlarının prevalansının %0.01-0.23, çocuklarda ise %2-7 aralığında bulunmuştur. Spesifik patofizyolojilerini belirlemek amacıyla her gıda katkı maddesine ilişkin çalışmaların yapılması gerekmektedir. Şimdiye kadar mekanizmaları açıklığa kavuşturulan tartrazin, sülfite, benzoik asit ve monosodyum glutamat için çalışmalar mevcuttur (Tuck ve ark 2019).

Tartrazin, gıda endüstrisinde birçok gıdaya renk vermesi amacıyla yay-

gın olarak kullanılan gıda katkı maddesidir. Genellikle gıdaların görünümünü iyileştirmek amacıyla pastacılıkta, içeceklerde ve dondurma üretiminde kullanılmaktadır. İntolerans gelişimine neden olduğunu bildiren çalışmalar sınırlı olsa da ürtiker, egzema, vaskülit, astım ve anafilaksiye neden olduğu belirtilmiştir (Muthukumar ve ark 2020, Turner ve Kemp 2010).

Sülfit, gıdalarda enzimatik veya enzimatik olmayan esmerleşmenin önüne geçmek, oksidasyonu kontrol etmek ve bakteriyel büyümeyi yavaşlatmak için gıdalara sodyum veya potasyum sülfit/metabisülfit eklenmesi ile diyetimizde yer almaktadır. Meyvelerde, meyve sularında, şarapta ve salamura yiyeceklerde koruyucu madde olarak kullanılan sülfitlerin astım rahatsızlığı bulunan çocuk ve yetişkinlerde bronş lümeninde daralma ile karakterize bronkokonstriksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Sülfit intoleransı gıdalarla birlikte alınan sülfitin mide asiti ile reaksiyona girmesini takiben ortaya çıkan kükürt dioksit salınımının solunum yolunu tahriş etmesiyle meydana gelmektedir (Turner ve Kemp 2010, Skypala ve ark 2015).

Benzoik asit, bitkilerin birçoğu tarafından üretilmekte, meyveler ve süt ürünleri de dahil olmak üzere birçok gıdada 40 mg/g' a kadar düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Benzoat ayrıca antimikrobiyel özelliğinden dolayı alkollü içecekler başta olmak üzere et ve ürünlerinde, salamura gıdalarda, pastacılıkta ve balda koruyucu ve lezzet verici olarak kullanılmaktadır. Benzoat türevleri ayrıca parasetamol ve ibuprofen dahil olmak üzere çeşitli pediatrik ilaçların sıvı preparatlarına da katılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda benzoat kullanımı kronik ürtiker, astım, atopik dermatit, rinit ve anafilaksi ile ilişkilendirilmiştir (Turner ve Kemp 2010, Skypala ve ark 2015, Muthukumar ve ark 2020).

Monosodyum glutamat (MSG), tuzlu gıdaların lezzetini artırmak için kullanılan glutamik asitin sodyum tuzudur. Deniz yosunundan elde edilen L- glutamat, MSG yapımında kullanılmaktadır. Domates ve peynir de doğal olarak bulunmakta, turşular, baharatlar, hazır çorbalara katılmaktadır. Çapıntı, baş ağrısı, kızarıklık ve bronkospazm da dahil olmak üzere Çin restoran sendromu olarak da bilinen bir dizi reaksiyonu tetiklediği rapor edilmiştir. Bu katkı maddesi astım, baş ağrısı, ürtiker, anjiyoödem, rinit ve psikiyatrik bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir. Baş ağrısı MSG ile ilişkili en çok bildirilen semptom olmuştur. Spesifik gıda katkı maddelerine karşı gelişen intolerans reaksiyonlarının etki mekanizmalarını aydınlatmak için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır (Turner ve Kemp 2010, Skypala ve ark 2015, Muthukumar ve ark 2020).

6. Sonuç

Gıda intoleransı günümüzde birçok kişinin karşı karşıya kaldığı ters gıda reaksiyonu olarak bilinen bir problemdir. Son yıllarda belirli gıda veya gıda bileşenlerinin gıda intoleransına neden olduğu konusunda bilimsel iler-

lemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte intolerant bireyler arasında klinik bulgular değişkenlik gösterse de mide bulantısı, karın ağrısı, şişkinlik ve baş ağrısı genel belirtiler arasında sayılmaktadır. Bu sebeple bireylerin sağlık durumlarının yanı sıra sosyal hayatları da olumsuz şekilde etkilenmekte ve yaşam kaliteleri azalmaktadır. Bildirilen tam bir tedavi yöntemi olmadığı için olası önleme ve tedavi yöntemi, intolerans gelişimine neden olan gıdaların günlük diyetten kısmen veya tamamen çıkarılmasına yöneliktir. Ayrıca tüketicilerin ve üreticilerin gıda intoleransı konusunda bilinçlendirilmesi ve üreticilerin gıdalarda bulunabilecek intolerans gelişimine sebep olan gıda maddelerini etikette açıkça belirtmesi önem arz etmektedir. Semptomları ortaya çıkaran çok sayıda şüpheli gıda bileşeni olmasına rağmen, intolerans reaksiyonlarının mekanizma, teşhis ve tedavisinin tam olarak anlaşılmasını sağlayan bilimsel çalışmaların eksik olduğu bilinen bir durumdur. Gıda intoleransına sebep olan mekanizmaların anlaşılması, teşhisi ve tedavisine yönelik daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKÇA

- Asero, R. (2002). Food additives intolerance: a possible cause of perennial rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 110(6), 937-938.
- Bahna, S. L. (2002). Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6), 56-60.
- Barrett, J. S. (2013). Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms. *Nutrition in Clinical Practice*, 28(3), 300-306.
- Barrett, J. S. (2017). How to institute the low-FODMAP diet. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 8-10.
- Bellini, M., Tonarelli, S., Nagy, A. G., Pancetti, A., Costa, F., Ricchiuti, A., ... & Rossi, A. (2020). Low FODMAP diet: Evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*, 12(1), 148.
- Borchgrevink, C. P., Elsworth, J. D., Taylor, S. E., & Christensen, K. L. (2009). Food intolerances, food allergies, and restaurants. *Journal of Culinary Science & Technology*, 7(4), 259-284.
- Bozoglu, F. (2012). Food allergies, intolerances and food-borne intoxications. In: *Strategies for Achieving Food Security in Central Asia* (pp. 93-108). Springer, Dordrecht.
- Colombo, F. M., Cattaneo, P., Confalonieri, E., & Bernardi, C. (2018). Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(7), 1131-1151.
- Comas-Basté, O., Sánchez-Pérez, S., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M., & Vidal Carou, M. D. C. (2020). Histamine intolerance: The current state of the art. *Biomolecules*, 10(8), 1181.
- Corgneau, M., Scher, J., Ritie-Pertusa, L., Le, D. T., Petit, J., Nikolova, Y., ... & Gaiani, C. (2017). Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(15), 3344-3356.
- Dean, T. (Ed.). (2000). *Food intolerance and the food industry*. Elsevier.
- Di Costanzo, M., & Canani, R. B. (2018). Lactose intolerance: common misunderstandings. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(4), 30-37.
- Doğu, S. Ö., & Sarıçoban, C. (2015). Balık ve balık ürünlerinde biyojen aminler ve önemi. *KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi*, 18(3), 19-28.
- Ferreira, I. M., & Pinho, O. (2006). Biogenic amines in Portuguese traditional foods and wines. *Journal of food protection*, 69(9), 2293-2303.
- Gargano, D., Appanna, R., Santonicola, A., De Bartolomeis, F., Stellato, C., Cianferoni, A., ... & Iovino, P. (2021). Food allergy and intolerance: A narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*, 13(5), 1638.
- Güleç, S. G., Urgancı, N., Yüksek, K., Akıncı, N., & Hatipoğlu, N. (2012). Nadir bir

assit nedeni: galaktozemi. *İstanbul Med J*, 13, 145-148.

Hayder, H., Mueller, U., & Bartholomaeus, A. (2011). Review of intolerance reactions to food and food additives. *International food risk analysis journal*, 1(2), 23-32.

Hon, E., & Gupta, S. K. (2021). Gastrointestinal food allergies and intolerances. *Gastroenterology Clinics*, 50(1), 41-57.

Hrubisko, M., Danis, R., Huorka, M., & Wawruch, M. (2021). Histamine Intolerance—The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*, 13(7), 2228.

Ibrahim, S. A., Gyawali, R., Awaisheh, S. S., Ayivi, R. D., Silva, R. C., Subedi, K., ... & Krastanov, A. (2021). Fermented foods and probiotics: An approach to lactose intolerance. *Journal of Dairy Research*, 88(3), 357-365.

Jansen, S. C., van Dusseldorp, M., Bottema, K. C., & Dubois, A. E. (2003). Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 91(3), 233-241.

Johansson, S. G. O., Hourihane, J. B., Bousquet, J., Brujnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., ... & Wüthrich, B. (2001). A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 56(9), 813-824.

Konak, Ş., & Polat, M. (2015). Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği; tanı ve tedavi. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 3(2), 77-83.

Kovacova-Hanusikova, E., Buday, T., Gavliakova, S., & Plevkova, J. (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et immunopathologia*, 43(5), 498-506.

Lomer, M. C. E. (2015). The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(3), 262-275.

Maintz, L., & Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American journal of clinical nutrition*, 85(5), 1185-1196.

Malakar, S., Gibson, P. R., Barrett, J. S., & Muir, J. G. (2017). Naturally occurring dietary salicylates: A closer look at common Australian foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 57, 31-39.

Manuyakorn, W., & Tanpowpong, P. (2019). Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and international child health*, 39(1), 32-40.

Martin, V. M. (2020). Food Intolerance and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Encyclopedia of Gastroenterology*, 2nd Edition.

Mısırlıoğlu, E. D., & Bostancı, İ., 2011. Besin Allerjisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 7(4), 206-213.

- Muthukumar, J., Selvasekaran, P., Lokanadham, M., & Chidambaram, R. (2020). Food and food products associated with food allergy and food intolerance—An overview. *Food Research International*, 138, 109780.
- Ortolani, C., & Pastorello, E. A. (2006). Food allergies and food intolerances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20(3), 467-483.
- Patriarca, G., Schiavino, D., Pecora, V., Lombardo, C., Pollastrini, E., Aruanno, A., ... & Nucera, E. (2009). Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Internal and emergency medicine*, 4(1), 11-24.
- Pehlivan, M., & Kalkan, İ. (2016). Fenilketonüri: olgu sunumu. *Aydın Sağlık Dergisi*, 2(2), 57-62.
- Raitchel, M., Baenkler, H. W., Naegel, A., Buchwald, F., Schultis, H. W., Backhaus, B., ... & Konturek, P. C. (2005). Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 56, 89-102.
- Rangel, A. H. D. N., Sales, D. C., Urbano, S. A., Galvão Júnior, J. G. B., Andrade Neto, J. C. D., & Macedo, C. D. S. (2016). Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food science and Technology*, 36, 179-187.
- Rao, S. S., Welcher, K., Zimmerman, B., & Stumbo, P. (1998). Is coffee a colonic stimulant?. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 10(2), 113-118.
- Schnedl, W. J., Tillich, M., Schenk, M., Enko, D., & Mangge, H. (2020). Food intolerance/malabsorption may occur in rare diseases. *Intractable & Rare Diseases Research*, 9(2), 126-129.
- Scotter, M. J., Roberts, D. P., Wilson, L. A., Howard, F. A., Davis, J., & Mansell, N. (2007). Free salicylic acid and acetyl salicylic acid content of foods using gas chromatography–mass spectrometry. *Food chemistry*, 105(1), 273-279.
- Skypala, I. J., Williams, M., Reeves, L., Meyer, R., & Venter, C. (2015). Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clinical and translational allergy*, 5(1), 1-11.
- Trasande, L., Shaffer, R. M., Sathyanarayana, S., Lowry, J. A., Ahdoot, S., Baum, C. R., ... & Woolf, A. D. (2018). Food additives and child health. *Pediatrics*, 142(2).
- Tuck, C. J., Biesiekierski, J. R., Schmid-Grendelmeier, P., & Pohl, D. (2019). Food intolerances. *Nutrients*, 11(7), 1684.
- Turhan, B., & Saka, M. Hereditör Fruktoz İntoleransında Beslenme. *Güncel Gastroenteroloji* 20(3), 253-258.
- Turnbull, J. L., Adams, H. N., & Gorard, D. A. (2015). The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(1), 3-25.
- Turner, P. J., & Kemp, A. S. (2012). Intolerance to food additives—does it exist?. *Journal of paediatrics and child health*, 48(2), E10-E14.

- Usai-Satta, P., Scarpa, M., Oppia, F., & Cabras, F. (2012). Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 3(3), 29.
- Whelan, K., Martin, L. D., Staudacher, H. M., & Lomer, M. C. (2018). The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *Journal of human nutrition and dietetics*, 31(2), 239-255.
- Young, E. (1997). Prevalence of intolerance to food additives. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 4(1-2), 111-114.
- Yu, Y., Wang, P., Bian, L., & Hong, S. (2018). Rare death via histamine poisoning following crab consumption: a case report. *Journal of forensic sciences*, 63(3), 980-982.
- Zopf, Y., Hahn, E. G., Raithel, M., Baenkler, H. W., & Silbermann, A. (2009). The differential diagnosis of food intolerance. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(21), 359.

BÖLÜM 7

ENTEROENDOKRİN HÜCRELER

Semin GEDİKLİ¹
Ali Can ÖZCAN²

1 Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

ORCID: 0000-0001-8238-7226, semin.gedikli@atauni.edu.tr

2 Yüksek Lisans Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum. ORCID: 0000-0001-8636-0610, vetalicanozcan@gmail.com

Giriş

Vücuda alınan besin maddeleri birbirinden farklı vitaminleri, mineral-leri, karbonhidratları, proteinleri ve yağları içerebilir. Ancak alınan tüm bu organik veya inorganik maddeler direkt olarak hücreler tarafından kullanılıp enerjiye dönüştürülemez. Alınan besinlerin önce monomerlerine ayrılması ve organizmanın verimli bir şekilde yararlanabileceği düzeye getirilmesi esastır. Genel olarak alınan besin maddeleri oral kavitede tükürük bezlerinin yardımıyla ıslatılır ve ön maserasyon işlemlerinden sonra farinks vasıtasıyla hızlı bir şekilde özofagusu oradan da gastrointestinal kanala geçer. Bu kanal içerisinde farinks ve özofagusun aksine besin maddelerinin seyri daha da yavaşlar çünkü bu maddelerin hücrelerin kullanabileceği yapıtaşlarına ayrıştırılması, ayrıştırılan birimlerin hücrelere taşınması, emilim işleminin ardından sindirilememiş olan kısımların mukus, deskuame hücreler (dökülmüş olan hücreler) gibi çeşitli ürünlerle birlikte feçese dönüştürülmesi ve dışarı atılması gerekmektedir.

Sindirim sistemi, ağız boşluğu ile başlayıp farinks, özofagus, mide, ince bağırsaklar, kalın bağırsaklar ve anüs şeklinde devam eden bir kanaldan ve salgılarıyla bu sisteme önemli düzeyde katkıları bulunan bezlerden oluşan bir sistemdir. Karaciğer, pankreas ve tükürük bezleri salgılarını sindirim sistemine boşaltan bezlerdir. Yani genel manada sindirim sistemi yer yer genişlemeler gösteren kanal şeklindeki organlar ile bu kanalın dışına yerleşmiş olan ve salgılarını bu organlara akıtarak sindirim mekanizması üzerinde etkili rol oynayan bezlerden oluşmaktadır (Ross et al., 2017). Sindirim sistemi vücut, çevre ve alınan besin arasındaki ilişkiyi sağlamada birbirinden farklı fonksiyonları ile organizmaya hizmet etmektedir. Sindirim sisteminin ana fonksiyonları şunlardır:

a) Motilite: Motilite terimsel olarak bağımsız hareket edebilme yeteneği demektir. Gastrointestinal motilite ise mide ve bağırsakların hareketliliği olarak açıklanmaktadır. Daha açıklayıcı olmak gerekirse alınan besinlerin küçük parçalara ayrıştırılıp birbirine karıştırılması ve devamında bağımsız bir şekilde ilerlemesini sağlayan kas aktivitesidir.

b) Bariyer Oluşturma: Gastrointestinal sistem boyunca devam eden mukoza sayesinde patojenlerin organizma içine girişi engellenir.

c) Sekresyon: Alınan besinlerin sindirim kanalında bulunan özelleşmiş hücreler tarafından başta maserasyona tabi tutulması ve nemlendirilmesinin sağlanması, sonrasında ise besin maddelerinin bağırsaklardan geçişleri sırasında daha kaygan bir yüzey oluşturulması için gerekli olan mukus ve elektrolitlerden oluşan nemli, akıcı müsin sıvısının salgınmasıdır. Ayrıca bu sistem tarafından sindirim enzimleri, antikorlar ve hidroklorik asit de salgılanmaktadır.

d) İmmunolojik Koruma: Gastrointestinal sistem boyunca mukoza içerisinde bulunan lenfoid doku sayesinde immünolojik koruma da gerçekleştirilmiş olur.

e) Sindirim: Alınan besinlerin yapıtaşlarına ayrılması için gastrointestinal kanal boyunca mekanik ve kimyasal olarak çeşitli etkenlere maruz kalıp hücrelerin yararlanabileceği partiküllere ayrılmasıdır.

f) Absorbsiyon (Emilim): Sindirim sonucu oluşan küçük moleküllerin yani sindirim ürünlerinin ayrıca vitamin, elektrolit, safra componentleri gibi çeşitli ürünlerin ve organizma için esansiyel olan maddelerin emilmesi, emilen maddelerin yeniden kullanılması için kan ve lenf dolaşımına geçmesidir.

Sindirim sistemi lümeninden dışarıya doğru mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza olmak üzere 4 tabaka halinde düzenlenmiştir. Mukoza katmanı epitel, lamina propria ve düz kaslardan oluşan muskularis mukozadan oluşmaktadır. Mukoza katmanı özellikle de epitel tabakası tüm sindirim kanalı boyunca hep aynı şekilde devam etmez. Ağız, özofagus ve anüs kısmı çok katlı yassı epitel hücrelerinden oluşurken midenin kardiyal bölgesinden anüse kadar uzanan bölümdeki organlar ise tek katlı prizmatik epitele sahiptir. Epitel türündeki değişikliğin yanı sıra gastrointestinal kanalda çeşitli işlevselliği olan birbirinden farklı hücre tipleri de bulunmaktadır. Bu hücre tiplerine örnek olarak müköz boyun hücreleri, pariyetal hücreler, şef hücreler ve goblet (kadeh) hücreleri verilebilir. Ayrıca gastrointestinal kanal mukozasında tek tek ve dağınık bir şekilde yayılmış halde bulunan yirmiden fazla peptid hormonunu salgılayarak sindirime göz ardı edilemez düzeyde katkıda bulunan önemli bir hücre grubu da enteroendokrin hücrelerdir (Ross et al., 2017).

Enteroendokrin Hücreler

Vücudumuzdaki bütün sistemler endokrin sistem vasıtasıyla iletişim halindedir. Endokrin sistem, bu fonksiyonu vücutta belli hücreler tarafından sentezlenen kimyasal maddeler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Endokrin sistemin bağlantılı olduğu sistemlerden biri de gastrointestinal sistemdir. Bu sistemde iştah kontrolü yapmak, mide asidi salgısını uyarmak, kasılmaları başlatmak, insülin salınımını artırmak ve bağırsak hareketliliğini düzenlemek gibi birçok farklı işlevi olan, gastrointestinal sistemdeki epitelyal kökenli hücrelerin %1'inden daha az oranda bulunan enteroendokrin hücre olarak adlandırılan önemli bir hücre grubu bulunmaktadır. Mideden kolona kadar epitel boyunca tek tek yerleşim gösteren enteroendokrin hücreler pankreasta farklı bir durum sergilerler. Embriyonik ön bağırsaktan köken alan ve pankreatik tomurcuklardan kaynaklanan enteroendokrin hücreler pankreas içerisinde Langerhans adacıkları olarak adlandırılan alanlarda gruplar halinde bulunmaktadır. Enteroendokrin hücreler canlıların sağlıklı bir fizyolojide hayatlarını devam ettirebilmeleri için oldukça önemlidirler ve esasında

sindirim sistemindeki çevresel değişim ve uyaranlara bağlı olarak, beyin ve vücudun diğer kısımlarındaki farklı merkezlere sinyaller göndererek gastrointestinal sistem üzerinde önemli bir rol oynarlar (Gribble & Reimann, 2019; Ross et al., 2017; Sternini, 2007). Enteroendokrin hücreler sadece mideden kolona kadar yer almazlar, aynı zamanda pankreas ve karaciğerde hatta solunum sistemi ve ürogenital sistem mukozalarında bile bulunmaktadır. Mideden kolona kadar sindirim sistemi boyunca dağılmış olan bu hücreler her ne kadar histolojik kesitlerde çok belirgin olarak görülmeseler de bu hücrelerin miktarını küçümsemek mümkün değildir. Çünkü bu hücrelerin hepsi bir araya geldiğinde sayıları bir endokrin organı yapmaya yetecek kadar fazladır ve hatta bazı kaynaklarda vücudun en büyük endokrin organı olarak bile kabul görmektedirler (Moran, Leslie, Levison, & McLaughlin, 2008; Ross et al., 2017).

Enteroendokrin hücrelerin metabolik özelliklerine ve boyanma durumlarına göre farklı isimlendirmeleri mevcuttur. Örneğin, gümüş boyama protokolleri ile boyanabildikleri için Argentaffin veya Arjirofil hücre, amin prekürsörlerini alabildikleri ve aminoasit dekarboksilasyonunu sağlayabildikleri için APUD hücre (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), gastrointestinal sistemde dağılım gösterdikleri için diffüz nöroendokrin sistem (DNES) hücreleri ve enterik kanala yerleşip hormon benzeri maddeleri salgılayabilmelerinden dolayı enteroendokrin hücre olarak adlandırılmaktadırlar (Uyar, 2017).

Her ne kadar farklı adlandırmalar olsa da gastrointestinal sistem mukozasında temel olarak 2 tip enteroendokrin hücre olduğu belirlenmiştir. Bu hücrelerin ilki bazal laminaya oturan, ancak bulunduğu dokunun lümenine ulaşamamış hücre tipi olup enteroendokrin hücrelerin de büyük bir kısmını oluşturan enteroendokrin kapalı hücrelerdir. Diğer enteroendokrin hücre grubu ise enteroendokrin açık hücrelerdir ki kapalı tip hücrelerin aksine bulunduğu dokunun lümenine ulaşabilen, mikrovillusları ile ince sitoplazmik uzantılara sahip olan hücrelerdir. Enteroendokrin açık hücreler primer olarak kemoreseptör görevini üstlenmişlerdir. Bu hücrelerin lümene bakan mikrovilluslu ince sitoplazmalı yüzeylerinde, aynı tat tomurcuklarında bulunan tat reseptörlerine benzer reseptörlere sahip oldukları bilinmektedir. Bu reseptörlerle lümene alınan besinin içeriğini örnekleyip, elde edilen bilgiye dayanarak çeşitli peptid hormonları salgıladıkları kabul edilmektedir (Ross et al., 2017).

Yukarıda bahsedilen iki hücre tipinde de küçük salgı granülleri ve sitoplazmik organeller vardır ve bu organeller bazal sitoplazmada dağınık halde bulunurlar. Salgılanan granüller tunika mukozanın lamina propria tabakasına oradan da damar sistemine geçiş yapar. Salgı granüllerinin yoğunlukları, kapladıkları alan, şekilleri gibi pek çok özellikleri tüm hücreler için sabit olmayıp çeşitlilik göstermektedir (Helander & Fändriks, 2012).

Enteroendokrin hücreler buldukları yere bağlı olarak farklı nöropeptitler salgılamakta ve bu nöropeptitler sayesinde sindirim sistemiyle ve birbirleriyle güçlü bir koordinasyon sağlamaktadırlar. Örnek olarak midenin pilorik ve antral kısmında bulunan enteroendokrin hücrelerden birisi olan G hücrelerinin aktivitesi, mide ve ince bağırsaktaki D hücreleri tarafından salınan somatostatin hormonu tarafından negatif feedback yoluyla kontrol edilir; ince bağırsağın proksimalindeki I hücreleri kolesistokinin (CCK), ince bağırsağın distal bölgesinde ve kolonda bulunan L hücreleri Glukagon benzeri peptit 1 (GLP1) ve peptit YY (PYY)'yi birbirlerine koordineli biçimde salgırlar. Ayrıca bağırsağın çeşitli bölümlerindeki enteroendokrin hücreler tarafından salgılanan çeşitli hormonların da obezite ve diyabet ile bağlantıları olduğu belirtilmiştir (Haid, Jordan-Biegger, Widmayer, & Breer, 2012; Korner, Bessler, Inabnet, Taveras, & Holst, 2007; Le Roux et al., 2006; Mellitzer et al., 2010).

Gastrointestinal Sistemde Bulunan Enteroendokrin Hücreler

Gastrointestinal sistemde bulunan enteroendokrin hücrelerin en az 12 farklı tipi mevcuttur ve bu hücrelerin 20'den fazla hormon ve nörotransmitter maddenin salgılanmasından sorumlu oldukları bilinmektedir (Guo et al., 2019).

1- A ya da X Hücreleri

A ya da X hücreleri olarak adlandırılan enteroendokrin hücreler, oksintik mukozada (fundus ve korpusun asit salgılayan mukozası) bulunan endokrin hücrelerin %20'sinden fazlasını oluşturan hücre grubudur (Guo et al., 2019; Haid et al., 2012; Helander & Fändriks, 2012; Korner et al., 2007; Le Roux et al., 2006; Mellitzer et al., 2010; Uygun & Arslan). Bu hücre tipi ayrıca ince bağırsağın tüm bölümlerinde (duodenum, jejunum ve ileum) de bulunmaktadır. Ratlarda bu isimlendirme, rat pankreas A hücrelerine benzerlikleri sebebiyle X/A-benzeri hücreler (X/A-like cells) olarak yapılmaktadır. İnsan oksintik mukozasında ise bu hücrelerin P/D1 hücreleri olarak da adlandırıldıkları görülmektedir. Mide ve ince bağırsakta daha öncede bahsedildiği üzere açık ya da kapalı tipi bulunabilen enteroendokrin hücrelerden kapalı tip ghrelin hücreleri ve ince bağırsakta bağırsak lümeniyle temas eden açık tip ghrelin hücreleri mevcuttur (Sakata & Sakai, 2010).

A hücreleri tarafından sentezlendiği bilinen başlıca hormon ghrelinidir. Ghrelin esas olarak açlık düzeyini yansıtan bir hormondur. Açlık hissiyatı ghrelin seviyesinin yükselmesi ile başlar. Hatta ghrelin kemirgenlere sistemik olarak uygulandığında gıda alımını uyardığı gösterilmiştir (Tschöp, Smiley, & Heiman, 2000; Wren et al., 2001). Ghrelin salınımını sitokinler, nörotransmitterler ve bazı hormonlar etkilemektedir. A hücreleri ayrıca nükleobindin2/nesfatin-1 de eksprese etmektedir (Stengel, Goebel, Wang, & Taché, 2010). Ghrelinin varlığı ilk kez 1999 yılında fare midesinde keşfedilmiştir.

28 amino asitli bir peptit olan ghrelinin öncül molekülü preproghrelinidir (Kojima, Hosoda, Nakazato, Matsuo, & Kangawa, 1999). Ghrelin üretiminin yapıldığı iki bölge vardır. Bunlardan ilki midede fundus mukozasındaki X ya da A hücreleridir. Diğeri ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yaptığı merkezi sinir sistemidir. Ghrelinin çok az miktarlarda da olsa testis, böbrek, hipofiz, plasenta, prostat, ince bağırsak, pankreas ve beyin dokularından da eksprese edildiği tespit edilmiştir (Bilgin, 2006).

Gastrik ghrelin salgısının düzenlenmesinde birkaç faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlere örnek olarak mekanik uyarılar, mide lümenine gelen sindirim ürünlerinin hareketleri, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarılar verilebilir (Camiña et al., 2003). Ghrelin sadece iştah, açlık-tokluk hissiyatı veren bir hormon değildir, birçok sistem üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Özellikle büyüme hormonunun (Growth hormon-GH) salgılanmasında ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol almaktadır (Hataya et al., 2001).

Ghrelin ayrıca GHRH (Growth hormone-releasing hormone) salınımını uyarır, vücutta bulunan tüm hücreler üzerine doğrudan bir etkisi olmasa da dolaylı olarak etkileri bulunmaktadır. GHRH üzerine etkisinden dolayı vücudun büyüme yeteneği gösterebilen her dokusu (kemik, kıkırdak ve iskelet kası gibi) üzerinde etkisi vardır. Ghrelin salgısı ile GHRH salınımı artarken buna zıt bir şekilde somatostatin salınımı azalmaktadır (Uyar, 2017). Ghrelinin iştah üzerine yapmış olduğu etki ile GH üzerine yaptığı etki birbirinden bağımsızdır ve tüm bu karmaşık etkileri düzenleyenlerin ise leptin aracılı merkezi sinir sistemine ait özelleşmiş nöronlar olduğu öngörülmektedir (Tschop et al., 2001).

Ghrelinin vasküler direnci azaltmak suretiyle kardiyak outputu artırma şeklinde bir etkisinin de olduğu gösterilmiştir (Nagaya et al., 2001). Reprodüktif sisteme olan etkileri araştırıldığında ise testiküler steroidogenez ve Leydig hücreleri tarafından salınan testosterona ve endometriyal stromal hücrelerin kalınlaşmasına olan etkileri de belirlenmiştir (Ishikawa, Fujioka, Ishimura, Takenaka, & Fujisawa, 2007; Tanaka et al., 2003). Ghrelinin gün içerisindeki seviyeleri hakkında yapılan çalışmalarda en yüksek düzeyde olduğu seviyenin gece saat 01:00-04:00 arasında olduğu gösterilmiştir (Dzaja et al., 2004).

2- Enterokromafin Benzeri Hücreler (Enterochromaffin-Like Cells, ECL Hücreleri)

Entrokromafin benzeri hücreler (ECL) ilk olarak ratların mide mukozasında histamin salgılayan argirofil hücre olarak tanımlanmıştır (Modlin & Nangia, 1992). Genel olarak oksintik mukozada bol miktarda bulunan enterokromafin benzeri hücreler bu mukozada bulunan esas hücreler ile yakın temas halindedirler. İnsanda bulunan ECL hücrelerinin genellikle bazal

sitoplazmik uzantıları olduğu bilinmektedir (Uyar, 2017). Enterokromafin benzeri hücrelerin sayısı ve yoğunluğu hakkında yapılan bir çalışmada enterokromafin benzeri hücrelerin insanda oksintik mukozada bulunan tüm enteroendokrin hücrelerin %35'ini oluşturduğu gösterilmiştir (Simonsson et al., 1988).

Enterokromafin benzeri hücreler gastrin dolaşımının kontrolü altında başlıca histamin salgılamaktadırlar. Histamine ek olarak enteroglukagon, kromograninler ve alfa1-glikoprotein gibi birbirinden farklı peptitleri ve aminleri de salgılamakla sorumludurlar. Gastrin kontrolündeki bu sistemde asıl rolü ise G hücreleri üstlenmiştir. Midenin antrum bölümünde bulunan G hücreleri vücuda bir besin alındığında gastrin sentezi yapar ve bu salgı ECL hücrelerinin bazal membranında yer alan CCK-2 reseptörlerine (Cholecystokinin-2, Kolesistokinin-2) bağlanarak ECL hücrelerinden histamin salgılanmasını başlatır. Histamin salgılandıktan sonra midede bulunan pariyetal hücrelerdeki (oksintik hücrelerde) H_2 reseptörlerine bağlanarak proton pompasını aktifleştirir. Yani ECL hücrelerinden sentezlenen histaminin, hidroklorik asit üretmesi için oksintik hücreler üzerine etkisi oldukça fazladır (Uyar, 2017).

Enterokromafin benzeri hücrelerin yapacağı sentez ve sekresyon hücre içinde farklı mekanizmalar ile düzenlenmektedir. ECL hücrelerinden histamin üretilmesi yüksek oranda histidin dekarboksilaz enzimine bağlıdır. Histidin dekarboksilaz enzimi histidin dekarboksilasyonunu katalize ederek histamin oluşturulmasından sorumlu olan bir enzimdir (Aures, Håkanson, & Schauer, 1968). Histidin dekarboksilaz enzimi sayesinde salgılanan histidin hücre sitoplazmasında yer alır (Nissinen & Panula, 1993). Sitoplazmada bulunan histamin veziküler monoamin transporter tip 2 (VMAT-2) kontrolünde ECL hücrelerinin salgıdan sorumlu birimlerine gider (Erickson, Schafer, Bonner, Eiden, & Weihe, 1996). Histamin içeren yapılar plazma membranına doğru ilerleyip burada bulunan ekzositik proteinlere bağlanırlar. Bu proteinler major sinaptik vezikül proteini p38 olarak da bilinen sinaptofizini, sinaptotagmin III'ü (Syt III), sinaptobrevin II'yi, sintaksini içermeleriyle de tanınırlar (Uyar, 2017). Enterokromafin benzeri hücreler sadece histamin salgılamazlar ayrıca kalsiyum bağlama yeteneğindeki kalbindini de üretirler. Kalbindin ise kalsiyum bağlama yeteneği ile gastrik mekanizmada kalsiyum dengelerinin sağlanmasında etkin rol oynamaktadır (Furness, Padbury, Baimbridge, Skinner, & Lawson, 1989).

3- G Hücreleri

G hücreleri ilk olarak Solcia tarafından Gine domuzu midesinin antrum bölümünde lümeneye doğru apikal fırça sınırına sahip olan ve gastrin üreten bir enteroendokrin hücre olarak keşfedilmiştir (Solcia, Vassallo, & Sampietro, 1967). G hücreleri yapısal olarak fazla miktarda gastrin granülleri içeren,

geniş bir bazal yüzeye sahip, lümeneye doğru uzanan minik tepecikler yaparak bir nevi koniye benzeyen şekilleri ve mikrovillusları olan hücrelerdir. Gastrin dengesi bu mikrovillusların üzerinde hareket eden mide içeriği ve alınan besin gibi birçok farklı faktöre bağlı olarak reseptörlerce düzenlenmektedir (Seydosoglu, 2021). G hücresinde sekresyonla ilgili olan granüller hücrenin bazal kısmında yer aldığından hormonun glandüler mide lümenine değil de tunika mukozanın lamina propriyasında, kan damarlarının yoğunlaştığı yöne doğru bırakıldığı düşünülmektedir (Bölükbaşı, 1985). İlginç bir şekilde aynı türler arasında bile G hücrelerinin sekretuar bölümleri farklılık gösterebilmektedir (Forssmann & Orci, 1969).

Gastrin hem makroheterojenite hem de mikroheterojenite gösteren polipeptid hormonlara tipik bir örnektir. Makroheterojenite dokularda ve vücut sıvılarında farklı uzunluklarda peptid zincirlerinin oluşumu şeklinde tanımlanırken, mikroheterojenite ise tek bir amino asit derivasyonuna bağlı olan moleküler yapıdaki değişiklikleri tanımlar. Gastrin 101 aminoasitten oluşan öncül bir maddeden sentezlenir. Preprogastrin, gastrinin farklı formlarını oluşturmak suretiyle aynı C terminal koluna sahip bölünmeler gerçekleştirir. Preprogastrin farklı büyüklükteki parçalara bölünerek işlenir. Gastrinin 34, 17 ve 14 amino asit içeren 3 temel formu bulunmaktadır. Hepsi aynı C-ucu konfigürasyonuna sahiptir. Bu formlar aynı zamanda sırasıyla G34, G17 ve G14 gastrin olarak da bilinirler. Bir de N-uçta uzamış büyük bir formu vardır ve bu da 45'den fazla amino asit kalıtı içerir. Türevlerin başka bir formu da C-ucundaki altıncı amino asit olan tirozinin sülfatlanmasıdır. Kanda ve dokularda hemen hemen eşit miktarlarda sülfatlanmış ve sülfatlanmamış formları vardır ve bunlar eşit derecede etkindirler (Uyar, 2017).

Gastrinin 3 temel formu olan G14, G17 ve G34'ün yerleşim gösterdiği yerler de farklılık göstermektedir. Örneğin midenin antrum bölümündeki G hücreleri G17, duodenumda konumlanan G hücreleri ise G34 formundadır. G hücrelerinin esas salgısı olan gastrin, lümendeki amino asitlere ve peptidlere cevap veren gastrin salıcı peptit (GRP) etkisiyle salgılanmaya başlar. GRP 27 adet amino asite sahip olan ve vagal sinir uçlarından salınan bir peptittir. Eğer fazla miktarda asit salgısı olursa, D hücreleri tarafından üretilen somatostatın, gastrin salınımını inhibe eder (Uyar, 2017).

Gastrin salıcı peptitlerin uyarılması midede bulunan amino asitler, gastrin distansiyon (hava veya gazla iç organlarda şişme yaşanması) ve vagal efferent stimülasyon ile sağlanır. Gastrinin daha önce bahsedilen ECL hücrelerine ve pariyetal hücrelere etkisi bulunmaktadır. Bu hücrelerin dışında mide düz kas hücreleri, lenfositler, polimorfonükleer lökositler (PMN) ve endotel hücreleri gibi farklı hücre çeşitleriyle de etkileşim halindedirler. Gastrin, pariyetal hücrelerden direkt olarak hidroklorik asit salınımını ve ECL hücrelerinden histamin salınımını uyararak asit üretimini başlatır (Prosapio, Sankar, & Jialal, 2021). Gastrin, vücuda besin alındığında asit salgısının ana uyarıcı

olarak görev yapar. Bu sekresyon uyarımını ise mide antrumunda bulunan G hücreleri gerçekleştirir. G hücreleri sadece gastrik antrumda bulunmaz, ayrıca ince bağırsakların proksimalinde, kolonda ve pankreasta da bulunmaktadır (Uyar, 2017).

Gastrinin fetal hayatın başlangıcında pankreastaki Langerhans adacıklarından salgılandığı bilinmekle birlikte erişkin pankreasında gastrinin varlığı kesin olarak gösterilememiştir. Bunun dışında medulla oblongata, adenohipofiz, nörohipofiz, hipotalamus, N. vagus ve siyatik sinirlerde de gastrin salgısının varlığı tespit edilmiştir (Seydosoglu, 2021). Gastrinin mide ve bağırsak mukozası üzerine etkileri trofiktir. Midede kardiyanın sfinkter tonusunu artırırken buna zıt şekilde ince bağırsağın sonlarına doğru tonusu azaltmaktadır. Bu etkilerinin dışında kalın bağırsaktaki kas hareketlerini uyardığı da bildirilmektedir. Gastrin miktarı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri kedide intestinal gastrinin miktarı ile ilgilidir. Bu çalışmada gastrinin duodenum aktivitesinin midedeki aktivitesinin sadece %10' u kadarı olduğu fakat insan ve ratlarda bu durumun daha dengeli bir hal alıp duodenum gastrini aktivitesinin, midedeki gastrin aktivitesine eşit olduğu bildirilmiştir (Bölükbaşı, 1985).

4- D Hücreleri

Gastrointestinal sistemde bulunan bir diğer enteroendokrin hücre D hücrelidir. Bu hücreler diğer hücrelere göre çok daha az sayıda bulunurlar (Buffa, Capella, Fontana, Ucellini, & Solcia, 1978; Cristina, Lehy, Zeitoun, & Dufougeray, 1978; Sjölund, Sanden, Håkanson, & Sundler, 1983). Gastrointestinal sistemde D hücrelerinin mide, pankreas ve duodenumda yüksek sayıda, kolon ve ileumda ise oldukça az sayıda bulunduğu gösterilmiştir (Penman et al., 1983). D hücreleri yapısal farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin, antrumda bulunan D hücreleri açık tip enteroendokrin hücrelerdendir yani apikal membranları mide lümeni ile temas halindedir ve vücuda alınan ürünlerin içeriklerine duyarlıdırlar. Fakat oksintik mukozadaki D hücrelerine baktığımızda bu hücrelerin kapalı tip enteroendokrin hücrelerden olduğu görülmektedir (Lucey & Yamada, 1989). Mukoza içinde, D hücrelerinin ana salgı ürünleri somatostatindir (Larsson, 2000).

Somatostatin 116 aminoasitli preprosomatostatin olarak sentezlenir. 1-24 aminoasitler sinyal peptit içerir. 92 aminoasit içeren prosomatostatin öncülünden somatostatinin 2 formu sentezlenir. Bunlar Somatostatin 14 (SS-14) ve Somatostatin 28 (SS-28)'dir. SS-14 mide, pankreas adacık hücreleri ve enterik nöronlarda predominant iken SS-28 incebağırsaklarda predominanttır. Total vücut somatostatininin %65'i bağırsaklardan, yaklaşık %5'i de pankreastan salgılanır (Uyar, 2017). Bu hücrelerden salgılanan somatostatin, G hücrelerinin salgısı olan gastrinin ve gastrine bağlı mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayan, esasında bağırsakta inhibitör geri besleme ağı

görevinde olan bir peptit hormondur (Schubert, 2014; Zaki et al., 1996).

Somatostatinin gastrik asit salgısını inhibe edici etkisi vardır. Bu etkisini direkt ve indirekt olmak üzere 2 şekilde gerçekleştirmektedir. Somatostatinin pariyetal hücrelerdeki reseptörlere bağlanıp adenil siklazı inhibe etmesiyle histamin salınmasını uyaran etkiler baskılanmış olur. Böylece pariyetal hücrelerden gastrik asit salgısı engellenir ki bu yol somatostatinin direkt etkisi olarak tanımlanır. Somatostatinin enterokromafin benzeri hücrelerin oluşturacağı histamin salınımını engelleyerek gastrik asit sentezini inhibe etmesi ve midenin antrum bölümünde bulunan G hücrelerinden gastrin salınımını engellemesi ise indirekt mekanizması olarak kabul görmektedir (Uyar, 2017).

5- Enterokromafin Hücreler (EC hücreleri)

Enteroendokrin hücrelerden bir diğeri ise enterokromafin hücrelerdir. Gastrointestinal sistemde midede bulunan EC hücreleri antral mukozanın proksimal bölümünde yoğunlaşmış bazal laminaya oturmuş halde bulunurken az sayıda da pilorise yakın alanlarda görülmektedirler. İnce bağırsaklarda, kolon ve apendikte de başlıca kriptlerde olmak üzere varlıkları gösterilmiştir. Hücre popülasyonlarının yoğunluk oranı alınan diyet içeriği, gereksinimleri ve fizyolojik farklılıklara bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Yapısal olarak boyut ve şekilleri farklılık göstermekle birlikte çubuk benzeri ya da bikonkav şekilli yoğun granüllere sahiptirler. Enterokromafin hücreler serotonin (5-hidrostriptamin veya 5-HT) sentezlemekle görevli olan hücrelerdir (Al-Tikriti, Khamas, Chebolu, & Darmani, 2012; Kusumoto, Grube, Sato, Kaneda, & Nakamae, 1988; Wade & Westfall, 1985).

Bu hücrelerin temel görevi bağırsak peristaltik hareketliliğinin düzenlenmesi, serotonin ve diğer peptitlerin salgılanması olup enterik sinir sistemindeki (ENS) afferent ve efferent sinirlerin bağırsak lümenine ulaşmaması nedeniyle nöronal sinyal trafiğini düzenleyerek duyuşal bir transdüksiyon görevi görmeleri sistemin devamlılığında da büyük rol oynamalarına imkân sağlamaktadır (Bertrand & Bertrand, 2010). Enterokromafin hücrelerinden sentezlenen serotonin, gastrointestinal sistem hareketlerinin (motilitenin) düzenlenmesinden sorumlu olan bir hormondur (Kendig & Grider, 2015). Serotonin, enterik sinir sisteminde gastrointestinal sistem reflekslerinin düzenlenmesinde diğer enteroendokrin hücrelerden salınan maddelerle uyum ve düzen içerisinde sistemin çalışmasına katkıda bulunmaktadır. Enterokromafin hücreler nörolojik ve kimyasal uyanlarla aktifleşirler. Hatta çiğnenmiş ve yumuşak olan bir miktar yiyecek (bolus) ile de uyarılabilirler ve bu uyarılma sonucu serotonin salgılayıp, ENS'deki nöronlarda bulunan serotonine özel reseptörlere bağlanarak hareket ederler (Gershon, 2004; Rezzani, Franco, Franceschetti, Gianò, & Favero, 2022). Serotonin sadece gastrointestinal peristaltik hareketlerin düzenlenmesinden sorumlu olmayıp aynı

zamanda duygu-durum düzenleyici görevi olan belirli düzeylerde mutluluk hissiyatı uyandıran ve aksi durumlarda mutsuzluk ve depresiflik gibi duyguların sorumlusu olan nörotransmitter bir maddedir (Uyar, 2017).

6- I Hücreleri

I hücreleri esasında kolesistokinin (CCK) salgılayan (bu hormon aynı zamanda tokluk hormonu olarak da adlandırılır) ve temel olarak duodenum ve jejunumda konumlanan enteroendokrin hücrelerdendir. Safra salgısında, pankreasın ekzokrin salgısında, açlık ve tokluk mekanizmalarında önemli ölçüde rol oynayan bir hücredir (Buchan et al., 1978; Liddle, Goldfine, Rosen, Taplitz, & Williams, 1985; Polak et al., 1975; Smith, Jerome, & Norgren, 1985).

Kolesistokinin gastrointestinal sistemde midenin boşaltılması ya da şişirilmesi, safra kesesinin kasılması, pankreas salgısının artırılması ve bağırsak motilitesinin düzenlenmesi gibi birçok önemli mekanizmada rol oynamaktadır. Kolesistokinin reseptörler aracılığı ile bağırsak, safra kesesi ve pankreas gibi gastrointestinal sistemin önemli organlarının işlevlerini düzenler. Gastrointestinal sistemdeki kolesistokinin konsantrasyonundaki sapmalar, safra taşı oluşumuna, diabetes mellitus, geri dönüşümsüz bağırsak sendromu ve daha birçok hastalığın gelişmesine sebep olabilir (Chandra & Liddle, 2007).

7- K Hücreleri

K hücreleri mide, duodenum ve jejunumda yoğunlaşmış bir şekilde bulunmaktadır. Bağırsak mukozasında bulunan K hücrelerinin bu sisteme olan katkısı gastrik inhibitör peptit (GIP ya da glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit) salgılamaktır (Cheung et al., 2000). GIP insülin salınımını düzenlemeye yardımcı olan bir hormondur. Bu hormon diyetle alınan yağların koordinasyonu üzerine etkisini gösterir. Glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit, glukagon benzeri peptit 1 ile (GLP-1) beraber, besinde bulunan glikoz girişi ile insülin miktarının ayarlanmasında görevlidir (Baggio & Drucker, 2007; Nauck, Bartels, Orskov, Ebert, & Creutzfeldt, 1993).

8- L Hücreleri

Bağırsak kriptlerindeki kök hücreler çoğalır ve daha sonra farklılaşarak progenitör hücreleri oluştururlar. Bu hücreler goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler, paneth hücreleri gibi gastrointestinal sisteme salgılarını bırakan hücrelerin kökenidir. L hücreleri de bu hücrelerden gelişen hücreler arasındadır (Schonhoff, Giel-Moloney, & Leiter, 2004). L hücreleri tavuklarda özellikle ileumda ve kolonda yoğunlaşma göstermelerine rağmen duodenum ve jejunumda da bulunurlar (Hiramatsu, 2019). Sıçanlarda ise L hücrelerinin sayılarının jejunum, ileum ve kolon boyunca eşit bir şekilde dağıldığı belirlenmiştir (Hansen, Vrang, Sangild, & Jelsing, 2013).

Bu hücreler glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), glukagon benzeri peptit-2 (GLP-2), peptit YY (PYY) ve oksintomodulin gibi sistemin düzenlenmesinde büyük etkileri olan bir grup peptit salgılama ile görevlidirler (Baldassano & Amato, 2014; Böttcher, Alumets, Håkanson, & Sundler, 1986; Druce & Bloom, 2006; Kuhre, Holst, & Kappe, 2016). Hatta tip 2 diyabet tedavisinde bu hücrelerin salgısından yararlanılmaktadır. GLP-1, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinin insülin salınımını uyarmak, bu salınımın devamlılığını sağlamak ve tüm bunların yanı sıra iştahı düzenlemek suretiyle diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Drucker & Nauck, 2006; Holst, 2007).

9- M Hücreleri

M hücreleri tavşan apendiksinde keşfedilmiş olan (Owen & Jones, 1974) kısa mikrovilluslarıyla ve düzensiz şekilleriyle apikal bir yüzeye sahip enteroendokrin hücrelerden biridir. Aslında M hücreleri mukoza ile ilişkili lenfoid dokulardan (MALT) özelleşen hücrelerdir. M hücreleri gastrointestinal sistemdeki patojenleri alıp bağışıklık sistemi hücrelerine vererek bağışıklık sisteminin aktifleşmesini başlatırlar. Sadece patojenlerin değil ayrıca çözünebilen makromoleküllerin ve birçok mikroorganizmanın da taşınması M hücreleri tarafından gerçekleştirilir. İnce ve kalın bağırsaklarda yoğunlaştığı gözlemlenen bu hücreler Peyer plaklarının submukozal lenfoid folikülleri ve gastrointestinal sistem ile ilişkili lenfoid dokuların (GALT) oluşturduğu, DOME bölgelerinde bulunmaktadır. DOME epitelinde çok sayıda intraepitelyal lenfosit ve monositlerden köken alan makrofajlar da mevcuttur (Gebert, Rothkötter, & Pabst, 1996). M hücreleri ayrıca motilin adı verilen gastrointestinal sistemin motilitesini düzenleyen bir hormon da üretmektedirler. Bu hormon bağırsak düz kaslarının kontraksiyonlarının düzenlenmesini ve büyüme hormonunun uyarılmasını sağlamaktadır (Deloose, Verbeure, De-poortere, & Tack, 2019; Samson, Lumpkin, Nilaver, & McCann, 1984).

10- N Hücreleri

N hücreleri nörotensin üreten genel olarak ileumda yerleşim gösteren enteroendokrin hücrelerdendir. Nörotensin ilk olarak sığırların hipotalamusunda keşfedilmiş bir peptittir (Carraway & Leeman, 1973). Nörotensin besin alındıktan sonra midede asit salgısının, pankreasta da ekzokrin salgının düzenlenmesinden sorumludur. Ayrıca kolon motilitesinin uyarılması, ince bağırsakların motilitesinin inhibisyonu gibi birçok düzenleyici işlevinin yanı sıra ince bağırsağın proksimalinde yağ asitlerinin emilimine yardımcı olmak gibi fonksiyonları da bulunmaktadır (Tuncerler et al., 2019).

Nörotensin 30'dan fazla biyolojik etkiye sahiptir. Endokrin ve ekzokrin pankreasın uyarılması, gastrointestinal sistem düz kas aktivitesinin düzenlenmesi, bağırsak salgılarının uyarılması ve yağ dokusunun emilimi sahip olduğu periferik etkilerine, hipotermal etkileri ile beyin dopamin sistemleri-

nin düzenlenmesi, luteinize edici hormon (LH) ve prolaktin salınımının düzenlenmesi ise merkezi etkilerine örnek olarak verilebilir. Nörotensin, sekretin, kolesistokinin ve N. vagusun pankreas sekresyonu üzerindeki etkilerini güçlendirir ve gastrik asit sekresyonunu inhibe etmek için sekretin gibi diğer enterogastronlarla uyum içinde hareket eder (Enjalbert, Arancibia, Priam, Bluet-Pajot, & Kordon, 1982; Huhtaniemi, 2018).

11- P Hücreleri

P hücreleri minik vakuoller oluşturan granüllere sahip, sitoplazmalarının %1-9'u kadarını lizozomların oluşturduğu, konum olarak midede bulunan ve leptin salgılamakla görevli olan enteroendokrin hücrelerden biridir (D'Adda, Bertelé, Pilato, & Bordi, 1989; Mace, Tehan, & Marshall, 2015). Leptin sadece P hücrelerinden salgılanmaz ayrıca adipoz dokudan, plasentadan ve hatta meme bezlerinden bile sentezlenebilir (Sagawa et al., 2002; Sinha, 1997; Smith-Kirwin et al., 1998). Fakat farklı bölgelerden üretilen leptinde fizyolojik farklılıklar da oluşmaktadır. Midede sentezlenen leptin ile adipoz dokudan sentezlenen leptin arasında farklar bulunmaktadır. Mideden sentezlenen leptin pH bakımından asite daha dayanıklı olup pH'ın 2'ye düştüğü durumlarda bile yapısını ve fonksiyonunu koruyabildiği görülmektedir. Ancak farklı bölgelerden sentezlenen leptin için aynı şeyi söylemek mümkün değildir (Guilmeau, Buyse, & Bado, 2004; Teta et al., 1999).

Parasempatik sinir sistemi üzerinde olan etkileri ile sindirim sisteminde leptin, kolesistokinin ile sinerjik olarak çalışarak dolaylı yollarla N. vagusu baskılayıp besin alımını kısa vadeli olarak baskılar ve enerji metabolizmasını düzenler (Peters, Simasko, & Ritter, 2006). Leptin hipotalamusta kendisine özel reseptörlere bağlanarak doyumluk hissiyatını da uyandırmaktadır (Meister, 2000).

12- S Hücreleri

Enteroendokrin hücrelerden biri olan S hücreleri özellikle duodenum ve jejunuma yerleşim gösteren iri oval yapıdaki hücrelerdir. Bağırsaklardan (özellikle duodenumdan) ve pH düzeyi 5 seviyesine indiğinde midenin antrum bölgesinden sekretin adı verilen hormonu salgılamakla görevli olan önemli bir hücre grubudur (Bölükbaşı, 1985). Sekretin karaciğer, duodenum ve pankreastan lümen içi ortamı optimum düzeyde tutmak için bikarbonat salgısını artırır, böylece safra, insülin ve pepsin sentezini düzenler (Chu, Yung, & Chow, 2006). Glukagonun salınmasını ve bağırsağın peristaltik hareketlerini engeller (Hisatomi & Unger, 1983). Tüm bunlara ek olarak bağırsaklar tarafından suyun ve sodyum iyonlarının emilimini durdurur ve nihayetinde asidin nötralizasyonunu sağlar (McLoughlin, Green, & Buchanan, 1978). Sekretin hormonu ayrıca duodenumun submukozasında karakteristik bir şekilde görülen Brunner bezlerinin salgısını da artırmaktadır (Kirkegaard et al., 1984).

KAYNAKLAR

- Al-Tikriti, M. S., Khamas, W., Chebolu, S., & Darmani, N. A. (2012). Distribution of serotonin-immunoreactive enterochromaffin cells in the gastrointestinal tract of the least shrew (*Cryptotis parva*). *Int. J. Morphol*, 30(3), 916-923.
- Aures, D., Håkanson, R., & Schauer, A. (1968). Histidine decarboxylase and DOPA decarboxylase in the rat stomach. Properties and cellular localization. *European Journal of Pharmacology*, 3(3), 217-234.
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157.
- Baldassano, S., & Amato, A. (2014). GLP-2: what do we know? What are we going to discover? *Regulatory peptides*, 194, 6-10.
- Bertrand, P. P., & Bertrand, R. L. (2010). Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Autonomic neuroscience*, 153(1-2), 47-57.
- Bilgin, H. M. (2006). Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi*, 33(4), 268-272.
- Böyükbaş, M. F. (1985). Enteroendokrin Hücrelerin Fizyolojik Önemleri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32(03).
- Böttcher, G., Alumets, J., Håkanson, R., & Sundler, F. (1986). Co-existence of gli-centin and peptide YY in colorectal L-cells in cat and man. An electron microscopical study. *Regulatory peptides*, 13(3-4), 283-291.
- Buchan, A., Polak, J., Solcia, E., Capella, C., Hudson, D., & Pearse, A. (1978). Electron immunohistochemical evidence for the human intestinal I cell as the source of CCK. *Gut*, 19(5), 403-407.
- Buffa, R., Capella, C., Fontana, P., Usellini, L., & Solcia, E. (1978). Types of endocrine cells in the human colon and rectum. *Cell and tissue research*, 192(2), 227-240.
- Camiña, J. P., Carreira, M. C., Micic, D., Pombo, M., Kelestimur, F., Dieguez, C., & Casanueva, F. F. (2003). Regulation of ghrelin secretion and action. *Endocrine*, 22(1), 5-12.
- Carraway, R., & Leeman, S. E. (1973). The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalamus. *Journal of Biological Chemistry*, 248(19), 6854-6861.
- Chandra, R., & Liddle, R. A. (2007). Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(1), 63-67.
- Cheung, A. T., Dayanandan, B., Lewis, J. T., Korbitt, G. S., Rajotte, R. V., Bryer-Ash, M., Kieffer, T. J. (2000). Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells. *Science*, 290(5498), 1959-1962.
- Chu, J., Yung, W., & Chow, B. (2006). Secretin: a pleiotrophic hormone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1070(1), 27-50.
- Cristina, M., Lehy, T., Zeitoun, P., & Dufougeray, F. (1978). Fine structural classifi-

- cation and comparative distribution of endocrine cells in normal human large intestine. *Gastroenterology*, 75(1), 20-28.
- D’Adda, T., Bertelé, A., Pilato, F. P., & Bordi, C. (1989). Quantitative electron microscopy of endocrine cells in oxyntic mucosa of normal human stomach. *Cell and tissue research*, 255(1), 41-48.
- Deloose, E., Verbeure, W., Depoortere, I., & Tack, J. (2019). Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 238-250.
- Druce, M. R., & Bloom, S. R. (2006). Oxyntomodulin. *Treatments in endocrinology*, 5(5), 265-272.
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9548), 1696-1705.
- Dzaja, A., Dalal, M. A., Himmerich, H., Uhr, M., Pollmacher, T., & Schuld, A. (2004). Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286(6), E963-E967.
- Enjalbert, A., Arancibia, S., Priam, M., Bluet-Pajot, M., & Kordon, C. (1982). Neurotensin stimulation of prolactin secretion in vitro. *Neuroendocrinology*, 34(2), 95-98.
- Erickson, J. D., Schafer, M., Bonner, T. I., Eiden, L. E., & Weihe, E. (1996). Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(10), 5166-5171.
- Forssmann, W., & Orci, L. (1969). Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin-producing cell. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 101(3), 419-432.
- Furness, J., Padbury, R., Baimbridge, K., Skinner, J., & Lawson, D. (1989). Calbindin immunoreactivity is a characteristic of enterochromaffin-like cells (ECL cells) of the human stomach. *Histochemistry*, 92(5), 449-451.
- Gebert, A., Rothkötter, H.-J., & Pabst, R. (1996). M cells in Peyer’s patches of the intestine. *International review of cytology*, 167, 91-159.
- Gershon, M. (2004). serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20, 3-14.
- Gribble, F. M., & Reimann, F. (2019). Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 226-237.
- Guilmeau, S., Buyse, M., & Bado, A. (2004). Gastric leptin: a new manager of gastrointestinal function. *Current opinion in pharmacology*, 4(6), 561-566.
- Guo, X., Yin, C., Yang, F., Zhang, Y., Huang, H., Wang, J., Xi, R. (2019). The cel-

- lular diversity and transcription factor code of *Drosophila* enteroendocrine cells. *Cell reports*, 29(12), 4172-4185. e4175.
- Haid, D. C., Jordan-Biegger, C., Widmayer, P., & Breer, H. (2012). Receptors responsive to protein breakdown products in g-cells and d-cells of mouse, swine and human. *Frontiers in Physiology*, 3, 65.
- Hansen, C. F., Vrang, N., Sangild, P. T., & Jelsing, J. (2013). Novel insight into the distribution of L-cells in the rat intestinal tract. *American journal of translational research*, 5(3), 347.
- Hataya, Y., Akamizu, T., Takaya, K., Kanamoto, N., Ariyasu, H., Saijo, M., Kangawa, K. (2001). A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), 4552-4555.
- Helander, H. F., & Fändriks, L. (2012). The enteroendocrine “letter cells”—time for a new nomenclature? *Scandinavian journal of gastroenterology*, 47(1), 3-12.
- Hiramatsu, K. (2019). Chicken intestinal L cells and glucagon-like peptide-1 secretion. *The Journal of Poultry Science*, 0190003.
- Hisatomi, A., & Unger, R. H. (1983). Secretin inhibits glucagon in the isolated perfused dog pancreas. *Diabetes*, 32(10), 970-973.
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*, 87(4), 1409-1439.
- Huhtaniemi, I. (2018). *Encyclopedia of endocrine diseases*: Academic Press.
- Ishikawa, T., Fujioka, H., Ishimura, T., Takenaka, A., & Fujisawa, M. (2007). Ghrelin expression in human testis and serum testosterone level. *Journal of andrology*, 28(2), 320-324.
- Kendig, D. M., & Grider, J. R. (2015). Serotonin and colonic motility. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(7), 899-905.
- Kirkegaard, P., Olsen, P. S., Poulsen, S. S., Holst, J., De Muckadell, O. S., & Christiansen, J. (1984). Effect of secretin and glucagon on Brunner's gland secretion in the rat. *Gut*, 25(3), 264-268.
- Kojima, M., Hosoda, H., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
- Korner, J., Bessler, M., Inabnet, W., Taveras, C., & Holst, J. J. (2007). Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 3(6), 597-601.
- Kuhre, R. E., Holst, J. J., & Kappe, C. (2016). The regulation of function, growth and survival of GLP-1-producing L-cells. *Clinical Science*, 130(2), 79-91.
- Kusumoto, Y., Grube, D., Sato, A. G., Kaneda, K., & Nakamae, E. (1988). Cytology and arrangement of enterochromaffin (EC) cells in the human stomach. *Ar-*

hives of Histology and Cytology, 51(3), 271-276.

- Larsson, L. I. (2000). Developmental biology of gastrin and somatostatin cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Microscopy research and technique*, 48(5), 272-281.
- Le Roux, C., Batterham, R., Aylwin, S., Patterson, M., Borg, C., Wynne, K., Gha-
tei, M. (2006). Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated
with reduced satiety. *Endocrinology*, 147(1), 3-8.
- Liddle, R. A., Goldfine, I. D., Rosen, M. S., Taplitz, R., & Williams, J. (1985). Cho-
lecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to
feeding, and relationship to gallbladder contraction. *The Journal of clinical
investigation*, 75(4), 1144-1152.
- Lucey, M. R., & Yamada, T. (1989). Biochemistry and physiology of gastrointestinal
somatostatin. *Digestive diseases and sciences*, 34(3), S5-S13.
- Mace, O., Tehan, B., & Marshall, F. (2015). Pharmacology and physiology of gast-
rointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacology research & perspectives*,
3(4), e00155.
- McLoughlin, J., Green, W., & Buchanan, K. (1978). Gastric emptying of ingested
acid and its effects on plasma gastrin and secretin in duodenal ulcer subjects.
Scandinavian journal of gastroenterology, 13(3), 313-319.
- Meister, B. (2000). Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus.
- Mellitzer, G., Beucher, A., Lobstein, V., Michel, P., Robine, S., Keding, M., & Gra-
dwohl, G. (2010). Loss of enteroendocrine cells in mice alters lipid absorp-
tion and glucose homeostasis and impairs postnatal survival. *The Journal of
clinical investigation*, 120(5), 1708-1721.
- Modlin, I., & Nangia, A. (1992). The pathobiology of the human enterochromaf-
fin-like cell. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 65(6), 775.
- Moran, G. W., Leslie, F. C., Levison, S. E., & McLaughlin, J. T. (2008). Entero-
endocrine cells: neglected players in gastrointestinal disorders? *Therapeutic
advances in gastroenterology*, 1(1), 51-60.
- Nagaya, N., Kojima, M., Uematsu, M., Yamagishi, M., Hosoda, H., Oya, H., Kan-
gawa, K. (2001). Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in
healthy volunteers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative
and Comparative Physiology*, 280(5), R1483-R1487.
- Nauck, M., Bartels, E., Orskov, C., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1993). Additive
insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory pol-
ypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physio-
logical insulinotropic hormone and glucose concentrations. *The Journal of
Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(4), 912-917.
- Nissinen, M., & Panula, P. (1993). Histamine-storing cells in the oxyntic mucosa of
the rat stomach: a transmission electron microscopic study employing fixa-
tion with carbodiimide. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 41(9),

1405-1412.

- Owen, R. L., & Jones, A. L. (1974). Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology*, 66(2), 189-203.
- Penman, E., Wass, J., Butler, M., Penny, E., Price, J., Wu, P., & Rees, L. H. (1983). Distribution and characterisation of immunoreactive somatostatin in human gastrointestinal tract. *Regulatory peptides*, 7(1), 53-65.
- Peters, J. H., Simasko, S. M., & Ritter, R. C. (2006). Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiology & behavior*, 89(4), 477-485.
- Polak, J. M., Bloom, S., Rayford, P., Pearse, A., Buchan, A., & Thompson, J. (1975). Identification of cholecystokinin-secreting cells. *The Lancet*, 306(7943), 1016-1018.
- Prosapio, J. G., Sankar, P., & Jialal, I. (2021). Physiology, gastrin. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Rezzani, R., Franco, C., Franceschetti, L., Gianò, M., & Favero, G. (2022). A Focus on Enterochromaffin Cells among the Enteroendocrine Cells: Localization, Morphology, and Role. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3758.
- Ross, M. H., Pawlina, W., & Baykal, B. (2017). *Histology: konu anlatımı ve atlas*: Palme Yayıncılık.
- Sagawa, N., Yura, S., Itoh, H., Kakui, K., Takemura, M., Nuamah, M. A., Fujii, S. (2002). Possible role of placental leptin in pregnancy. *Endocrine*, 19(1), 65-71.
- Sakata, I., & Sakai, T. (2010). Ghrelin cells in the gastrointestinal tract. *International journal of peptides*, 2010.
- Samson, W., Lumpkin, M., Nilaver, G., & McCann, S. (1984). Motilin: a novel growth hormone releasing agent. *Brain research bulletin*, 12(1), 57-62.
- Schonhoff, S. E., Giel-Moloney, M., & Leiter, A. B. (2004). Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*, 145(6), 2639-2644.
- Schubert, M. L. (2014). Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 30(6), 578-582.
- Seydosoglu, S. (2021). ISPEC 6th International Conference On Agriculture, Animal Science And Rural Development.
- Simonsson, M., Eriksson, S., Håkanson, R., Lind, T., Lönroth, H., Lundell, L., Sundler, F. (1988). Endocrine cells in the human oxyntic mucosa: a histochemical study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 23(9), 1089-1099.
- Sinha, M. K. (1997). Human leptin: the hormone of adipose tissue. *European Journal of endocrinology*, 136(5), 461-464.

- Sjölund, K., Sanden, G., Håkanson, R., & Sundler, F. (1983). Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology*, 85(5), 1120-1130.
- Smith-Kirwin, S. M., O'Connor, D. M., Johnston, J., de Lancy, E., Hassink, S. G., & Funanage, V. L. (1998). Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(5), 1810-1810.
- Smith, G. P., Jerome, C., & Norgren, R. (1985). Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 249(5), R638-R641.
- Solcia, E., Vassallo, G., & Sampietro, R. (1967). Endocrine cells in the antro-pyloric mucosa of the stomach. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 81(4), 474-486.
- Stengel, A., Goebel, M., Wang, L., & Taché, Y. (2010). Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: role as regulators of food intake and body weight. *Peptides*, 31(2), 357-369.
- Sternini, C. (2007). Taste receptors in the gastrointestinal tract. IV. Functional implications of bitter taste receptors in gastrointestinal chemosensing. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(2), G457-G461.
- Tanaka, K., Minoura, H., Isobe, T., Yonaha, H., Kawato, H., Wang, D. F., Toyoda, N. (2003). Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2335-2340.
- Teta, D., Bevington, A., Brown, J., Throssell, D., Harris, K. P., & Walls, J. (1999). Effects of acidosis on leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes and on serum leptin in the uraemic rat. *Clinical Science*, 97(3), 363-368.
- Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707-709.
- Tschöp, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407(6806), 908-913.
- Tuncerler, G., Özyurt, G., Uzun, H., Çalan, Ö. G., Küme, T., Dündar, B. N., & Çatli, G. (2019). The Relationship Between Serum Neurotensin Levels and Metabolic Parameters and Eating Behavior in Obese Children. *ESPE Abstracts*, 92.
- Uyar Gazezoğlu., O., (2017). İnsan midesindeki enteroendokrin hücrelerin histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
- Uygun, A., & Arslan, M. (2004). Midenin Mukozal Lezyonları ve Takip Prensipleri.

Güncel Gastroenteroloji. 8(1), 12-20.

Wade, P., & Westfall, J. A. (1985). Ultrastructure of enterochromaffin cells and associated neural and vascular elements in the mouse duodenum. *Cell and tissue research*, 241(3), 557-563.

Wren, A. M., Small, C. J., Abbott, C. R., Dhillo, W. S., Seal, L. J., Cohen, M. A., Ghatei, M. A. (2001). Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*, 50(11), 2540-2547.

Zaki, M., Harrington, L., McCuen, R., Coy, D. H., Arimura, A., & Schubert, M. L. (1996). Somatostatin receptor subtype 2 mediates inhibition of gastrin and histamine secretion from human, dog, and rat antrum. *Gastroenterology*, 111(4), 919-924.



BÖLÜM 8

**YAŞLILARDA EPİLEPSİ VE PSİKOSOSYAL
ETKİLERİ**

Yasemin ŞAHİN YILDIZ¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Bartın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bartın, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-5655-1317

EPİLEPSİ

Epilepsi her yaştan insanı etkileyen tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır (Beghi ve Giussani, 2018; Kandratavicius ve diğerleri, 2014). Yapılan çalışmalarda dünya genelinde oldukça sık görülen bu hastalığın, cinsiyet, yaş ve etnik köken ayrımı yapmadığı ve hastaların eğitim, mesleki ve sosyal faaliyetleri üzerine olumsuz etkileri olan bir halksağlığı problemi olduğu bildirilmiştir (Kocatürk ve Özdemir, 2019). Milyonlarca kişiyi etkileyen bu hastalık önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Epileptik nöbet, beyindeki anormal, aşırı veya senkronize nöronal etkinliğe bağlı olarak geçici belirti ve semptomların ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (Fisher ve diğerleri, 2005).

Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre epilepsi insidans ve prevalansında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerin epilepsi insidans ve prevalansının yüksek gelirli ülkelere göre daha fazla olduğu (Ngugi ve diğerleri, 2011) hatta etkilenen bireylerin %80'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı gösterilmiştir (Espinosa-Jovel, Toledano, Aledo-Serrano, García-Morales ve Gil-Nagel, 2018). Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelerde 20-70/100.000 arasında iken (Sander, 1997) gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100.000 arasındadır. Epilepsi prevalansı ise gelişmiş ülkelerde 6/1000 iken gelişmekte olan ülkelerde ortalama 18.5/1000 olduğu belirlenmiştir (Bittencourt ve diğerleri, 1996).

Uluslararası epilepsi uzmanları tarafından 1960'lı yıllarda ilk kez epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmalarına başlanmıştır (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981, 1989). Son gelişmelerle Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından bu sınıflamalar zaman içinde güncellenmiş (2001, 2006, 2010 ve 2017) ve son olarak 2017'de sınıflama önerileri yayınlanmıştır (Berg ve Cross, 2010; Engel, 2001, 2006; Scheffer ve diğerleri, 2017). Yeni sınıflamaya göre epilepsi; nöbet tipleri (fokal, jeneralize, bilinmeyen), epilepsi tipleri (fokal, jeneralize, jeneralize&fokal, bilinmeyen), epilepsi sendromları, etiyoloji ve komorbiditelerin değerlendirilmesi olarak beş aşamadan oluşmaktadır (Fisher ve diğerleri, 2017; Scheffer ve diğerleri, 2017). ILAE epilepsiyi nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlara yol açan, epileptik nöbetler oluşturmaya kalıcı bir yatkınlığın var olduğu bir beyin hastalığı şeklinde tanımlar. Ayrıca epilepsinin klinik teşhisinde aşağıdaki koşullardan herhangi birinin yeterli olduğu bildirilmiştir (Fisher ve diğerleri, 2014).

- En az iki adet provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet (24 saatten uzun arayla),
- Bir provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet ve sonraki 10 yıl içinde meydana gelen başka provoke olmayan nöbet olasılığı için yüksek riske sa-

hip olmak,

- Epilepsi sendromu teşhisi almış olmak.

Epilepsi tedavisindeki temel dayanak, nöbet kontrolünün sağlanabilmesi için farmakolojik tedavidir (Golyala ve Kwan, 2017). Epilepsi hastalarının ana tedavisi antiepileptik ilaçlardır (AEİ) (Daniel Cardoso-Vera ve diğerleri, 2021). Son zamanlarda çeşitli antiepileptik ilaçların başarılı bir şekilde geliştirilmesine rağmen, daha iyi bir etkinlik ve tolere edilebilirlik için yeni tedavilerin geliştirilmesi önemli hedefler arasındadır (Löscher, 2011).

YAŞLILARDA EPİLEPSİ

Epilepsi; yaşlılarda demans ve inmeden sonra görülen en ciddi üçüncü nörolojik hastalıktır (Lee, 2019). Epilepsi insidans ve prevalansının yaşlılar arasında diğer tüm yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (Verma, Prasad Vaishya, J. Mathew ve Kumar, 2021). Yaşlanan toplumlarda epilepsi insidans ve prevalansının artması olmasıdır ve yeni epilepsi tanısı konmuş bireylerin çoğunun yaşlı erişkinler olduğu bilinmektedir (Lee, 2019). Yaşlı popülasyondaki klinik prezentasyon, etiyojoloji ve farmakolojik tedavi seçimi genç yaş grubundakilerden farklı olabilir. İlerleyen yaşla birlikte mortalite oranı sürekli artış göstermekte olup epilepsinin yaşlılarda mortalitede 2-3 kat artışa neden olduğu bilinmektedir (Verma ve diğerleri, 2021). Yaşlı hastalar genellikle sanıldığından daha sık nöbet geçirirler. Bu popülasyonda nörodejeneratif bozuklukların yüksek prevalansının epilepsi riskini genel popülasyona göre arttığı düşünülmektedir (Sheth, Drazkowski, Sirven, Gidal ve Hermann, 2006).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılık başlangıcını 65 yaş olarak belirlemiş olup; yaşlı olgular 'genç yaşlı' (65-74), 'yaşlı' (75- 84) ve 'ileri yaşlı' (85 ve üzeri) şeklinde sınıflandırılmıştır (Erik ve diğerleri, 2019). Bununla birlikte 65 yaş üstü insanlar, dünya çapında en hızlı büyüyen yaş grubunu temsil ediyor (Sen, Jette, Husain ve Sander, 2020).

Yeni başlangıçlı nöbetlerin yaklaşık %25'i 65 yaş sonrasında başlar. Bu yaş grubunda epilepsi insidansı çocukluk yaş grubuna göre iki kat daha fazla görülürken, 80 yaş üzerinde bu oran üç katıdır (Ghosh ve Jehi, 2014). Serebrovasküler hastalıklar, demans, tümörler ve kafa travmaları yaşlılarda yeni başlangıçlı epilepsiyle ilişkili en yaygın merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluklarıdır. Teknolojideki ilerlemelere rağmen, yaşlı bireylerin dikkate değer çoğunluğunda epilepsinin altta yatan nedeni bilinmemektedir (Lezaic, Roussy, Masson, Jetté ve Keezer, 2020). Yaşlılarda nöbetlerin en sık nedeni serebrovasküler hastalıklardır ve bunu demans, tümörler ve travma izler (Tablo 1).

Tablo 1. Yaşlılarda epilepsi etiyolojisi (Acharya ve Acharya, 2014)

Neden	Sıklık (%)
Serebrovasküler Hastalık	20-50
Demans	10-20
Beyin tümörleri	10-30
Kafa travması	20
Bilinmeyen	20-50

Yaşlılarda nöbet ve epilepsinin nedenleri, klinik belirtileri gençlerden farklıdır (Tablo 2). Yaşla birlikte görülen fizyolojik değişiklikler, antiepileptik ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyebileceğinden, yaşlılarda nöbetleri yönetmek de zordur. Yaşlılıkta epilepsi tanısı ve yönetimi bir aile hekimi, dahiliye uzmanı, geriatrist ve hatta bir nörolog için bile zor olabilir (Ghosh ve Jehi, 2014). Spesifik olmayan özellikler ve kısa süreli semptomlar sebebiyle teşhisin zorlaştırdığı bilinmektedir. Epilepsili yaşlı hastalar genel olarak AEİ'lara olumlu yanıt verir.

Tablo 2. Yaşlılar ve genç yetişkinler arasındaki nöbet özellikleri (Ghosh ve Jehi, 2014)

	Yaşlı (%)	Genç yetişkinler (%)
Aura	33-54	66-76
Hafif, kısa bir kafa karışıklığı şeklinde kendini gösteren nöbet	18	0
Nöbet gelişiminin birden fazla aşaması	24	67
Jeneralize tonik-klonik nöbetler	56	80
Postiktal uyku hali veya tepkisizlik	67	45

Yaşlılarda epilepsi tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken üç önemli husus vardır:

1. Farmakokinetik Parametrelerdeki Değişiklikler
2. Politerapi (Antiepileptik Olmayan ve Antiepileptik İlaçlar Dahil)
3. Advers İlaç Etkilerine Duyarlılık

Yaşlılar için uygun olan AEİ'lar bu hususlar dikkate alınarak seçilmelidir (Lee, 2019). AEİ tedavisinin amacı, epileptik nöbet oluşumunu tamamen önlemektir. AEİ'lerin seçiminde ilacın klinik etkinliği, tolere edilebilirliği, kullanım kolaylığı ve diğer ilaçlar ile etkileşimleri de dikkate alınması gerekmektedir (Kalyani ve Goud, 2017).

Yaşlı olgularda ilk nöbetin tekrar riski diğer popülasyona göre daha fazladır ve ileri yaşlarda ilk nöbetin ardından ilaç tedavisine başlanılmasının daha uygun olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda ilaç tedavisine başlanılmasında ikinci nöbet oluşumunun beklenmesi düşme, kafa travması ve

kırık oluşumunda risk teşkil etmektedir. Bununla birlikte yaşlılarda AEİ'lerin yan etki bakımından çok daha fazla risk taşıdığı unutulmamalıdır. Nöbet nedeni çok iyi belirlendikten sonra AEİ tedavisine başlanılmalıdır. Bu yaş grubunun tedavisinde ilaç seçimi, yan etki ve ilaç etkileşimleri bakımından dikkatli bir şekilde planlama yapılmalıdır. Ek olarak yaşlı bireylerde oluşan ilk nöbet sonrası düşük dozda tek AEİ ile nöbetler kontrol edilebilir (Mas ve diğerleri, 2008).

Epilepsi tedavisinde öncelikle monoterapi tercih edilmelidir. Fakat monoterapi ile nöbetler devam devam ediyorsa politerapiye geçilir (Yel ve Karadakovan, 2021). Yaşlı bireylerde gabapentin, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin ve topiramet ilk seçenek olarak monoterapide kullanılabilir. Düşük dozla başlayıp, kademeli doz artışı yapılmalıdır (Mas ve diğerleri, 2008). Yaşlı hastalarda AEİ'lerin avantajları ve dezavantajları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Yaşlı hastalarda AEİ'lerin avantajları ve dezavantajları

AEİ	Avantajlar	Dezavantajları
Karbamazepin	• Yüksek etkinlik	• Nispeten düşük terapötik indeks, • Enzim indükleyici, • Döküntü
Valproat	• Geniş spektrum, • İntravenöz uygulama, • Hızlı titrasyon	• Kilo artışı, • Ensefalopati, • Titreme
Gabapentin	• Hızlı titrasyon, • Az sayıda yan etki, • İlaç etkileşimi yok	• Sınırlı etkinlik, • Çoklu günlük dozlama, • Renal klirens
Pregabalin	• İlaç etkileşimi yok	• Somnolans, • Kilo artışı
Lamotrijin	• Geniş spektrum, • Bilişsel yan etki yok, • Psikotropik etki	• Döküntü, • Yavaş ve karmaşık titrasyon
Levetirasetam	• Yüksek etkinlik, • Geniş spektrum, • Hızlı titrasyon, • İntravenöz uygulama, • Etkileşim yok, • Bilişsel yan etki yok	• Psikiyatrik disfonksiyon, • Glomerüler filtrasyon hızına göre doz ayarlaması
Okskarbazepin	• Yüksek etkinlik, • Karbamazepinden daha iyi farmakokinetik/yan etki profili	• Döküntü, • Hiponatremi

AEİ	Avantajlar	Dezavantajları
Topiramamat	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek etkinlik, • Geniş spektrum, • Düşük farmakokinetik etkileşimi 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilişsel yan etki, • Kilo kaybı, • Glokom, • Böbrek taşı
Zonizamid	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek etkinlik, • Geniş spektrum, • Düşük farmakokinetik etkileşimi, 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilişsel yan etki, • Kilo kaybı, • Böbrek taşı
Lakozamid	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek etkinlik, • Hızlı titrasyon, • İntravenöz uygulama, • Farmakokinetik etkileşimi yok, 	<ul style="list-style-type: none"> • Baş dönmesi, • Aritmi
Perampanel	<ul style="list-style-type: none"> • Geniş spektrum, • Uzun yarı ömür 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolans, • Baş dönmesi

Yaşlı hastalarda yeni başlangıçlı epilepsi senkop, geçici iskemik atak, geçici global amnezi, metabolik ensefalopati, hızlı göz hareketi uyku davranış bozuklukları ve psikojenik bozukluklar ve diğer durumlarla karıştırılabilir (Tablo 4). Klinik olarak yüksek nöbet şüphesi varlığında hastaya elektroensefalografi (EEG) yapılmalı ve bir nörolog tarafından değerlendirilmelidir (Ghosh ve Jehi, 2014). Ayrıca ayrıntılı bir öykü oldukça önemlidir (Kinay, 2014). Sadece hastadan değil aynı zamanda varsa bir görgü tanısından da ayrıntılı bir öykü alınması gerekmektedir. Bu durum özellikle yaşlılarda önemlidir, çünkü bilişsel bozukluklara sahip olabilirler ve güvenilir bir öykü sağlayamayabilirler. Bununla birlikte yaşlılar genellikle yalnız yaşadıklarından nöbete tanık bulunmayabilir (Acharya ve Acharya, 2014).

Tablo 4. Yaşlılarda yeni başlangıçlı epilepside ayırıcı tanı (Ghosh ve Jehi, 2014)

Klinik durum	Nöbet teşhisini destekleyen belirti ve semptomlar	Nöbet teşhisini dışlatan belirti ve semptomlar
Senkop	<ul style="list-style-type: none"> İnkontinans Yavaş iyileşme Bilinç kaybından hemen sonra anormal motor hareketler 	<ul style="list-style-type: none"> Kısa süreli bilinç kaybı Nöbetin pozisyonel özelliği
Geçici iskemik atak	<ul style="list-style-type: none"> Pozitif motor hareketler (örneğin, ekstremitelerde titreme) Tekrarlayan stereotipik hareketler 	<ul style="list-style-type: none"> Afazinin progresyon göstermemesi Hemiparezi
Geçici global amnezi	<ul style="list-style-type: none"> Ani başlangıç, hafıza kaybı 	<ul style="list-style-type: none"> Daha uzun süre (birkaç saat) Postiktal letarji yok Aura/otomatizm yok Nöbetin motor özelliği yok

Metabolik ensefalopati	Tremor, asteriksiz, miyoklonus Halüsinasyonlar	Metabolik düzensizlikler
Hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu	Nokturnal nöbetler sırasında stereotipik motor belirtiler Dil ısırma İnkontinans	Daha uzun süre (30 dakika) Hasta rüyayı tanımlar Çoğunlukla uykunun ikinci yarısında
Psikojen	Stereotipik hareketler Kısa süreli Düşmeler veya yaralanmalara neden olur	Depresyon, anksiyete Fiziksel veya psikojenik stresörler Seksual sorun öyküsü

Epilepsisi olan bireylerin yaklaşık %50'sinde en az bir komorbid tıbbi bozukluk vardır. Bu komorbiditelerin önemi, epilepsi prognozunu ve yaşam kalitesini etkiledikleri için giderek artmaktadır. Örneğin, psikiyatrik komorbiditeler kötü nöbet sonucu ile ilişkilendirilirken, depresyon düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Epilepsi komorbiditeleri, epilepsili hastaları için önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu hastalarda hangi komorbiditelerin gelişebileceğini anlamak oldukça önemlidir. (Keezer, Sisodiya ve Sander, 2016).

Epilepsili yaşlılarda çoklu ve karmaşık komorbiditeler bulunur. Bu komorbiditeler birbiriyle yakından ilişkilidir ve altı ana (Şekil 1) alana ayrılabilir:

1. Bilişsel Bozukluk
2. Psikososyal Zorluklar
3. Psikiyatrik Komorbidite
4. Nedensel Komorbiditeler
5. İlişkili ve İlişkisiz Sistemik Hastalıklar
6. Farmakolojik Komorbidite

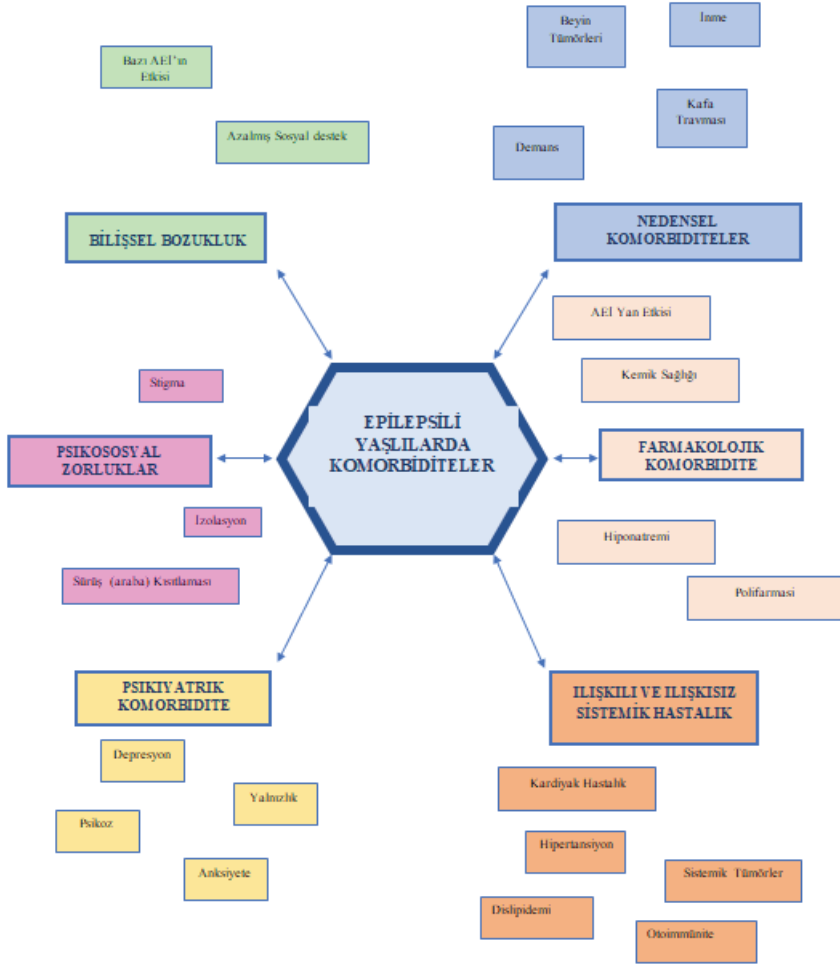
Hasta bakımını optimize etmek, komorbidite ve nöbet kontrolünü hedefleyen holistik bir yaklaşım gerektirir. Çoklu komorbidite ve polifarmasi, ileri yaş gruplarında tanınan zorluklar sunar.

Epilepsili yaşlıların ek sistemik komorbiditelere sahip olma olasılığı daha yüksektir. Bu komorbiditeler onları epilepsiye yatkın hale getirmekle kalmaz, aynı zamanda tedavi seçeneklerini de kısıtlayabilir (Sen ve diğerleri, 2020). Örneğin, epilepsili bireylerde kemik fraktürleri sağlıklı bireylerden daha siktir. Bu durum aşağıdaki maddelerle ilişkilendirilebilir:

- Bu risk artışı çoğunlukla nöbet ilişkili travmalar
- AEİ'lerin santral sinir sistemi (SSS) yan etkilerine bağlı olarak görülen denge güçlükleri, sedasyon, koordinasyon bozukluklarıyla artan travma riski

- Komorbiditeye bağlı fiziksel inaktivite
- AEİ kullanımına bağlı gelişen kemik mineralizasyon bozuklukları

Karbamazepin ve Fenitoin gibi AEİ'ler hipokalsemiyi kötüleştirip epileptik nöbetleri artmasına neden olabilir (Yeni ve Gürses, 2015).



Şekil 1. Epilepsili yaşlılarda komorbiditeler (Sen ve diğerleri, 2020)

EPILEPSİLİ YAŞLILARDA YAŞAM KALİTESİ

Epilepsi kronik seyri ve epileptik nöbetlerin varlığıyla birlikte hastanın yaşam kalitesi ve yaşamdan memnuniyet algısı üzerinde birden fazla etkiye sahiptir (Honari ve diğerleri, 2021). Epilepsili bireylerin sık nöbet geçirme ve nöbet endişeleri yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörler arasındadır. Ne zaman meydana geleceği belli olmayan nöbetler, toplu-

luk içinde nöbet geçirme ihtimali ve nöbetin kazalara sebebiyet vermesi gibi durumlar hastaların kaygı yaşamalarından sorumlu tutulan ve sonuçta yaşam kalitelerini olumsuz olarak etkileyen faktörlerdendir. Ek olarak nöbetlerin şiddetinin de yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir (Özer ve Pınar Bölüktaş, 2018). Ancak nöbet türü ve sayısı epilepsinin hasta üzerindeki etkisini tek başına göstermez. Yaşam kalitesini belirlemede; epilepsili birey fiziksel, duygusal ve sosyal olarak bütüncül olarak değerlendirilmelidir (Mollaoğlu, Durna ve Bolayır, 2015). Epilepside yaşam kalitesinin boyutları;

- Nöbetler ve diğer semptomlar,
- Fiziksel fonksiyonlar,
- Sosyal fonksiyonlar,
- Emosyonel durum,
- Bilişsel durum,
- Uyku/dinlenme,
- Enerji,
- Sağlığı algılama,
- Yaşam memnuniyet algısıyla ilgili fiziksel ve psikososyal alanlardan oluşmaktadır.

Epilepsi; fiziksel, duygusal ve sosyal sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Epilepsili bireylerde azalmış benlik saygısı, artan kaygı ve depresyona bağlı olarak düşük yaşam kalitesi bildirilmiştir (Honari ve diğerleri, 2021). Epilepsi hastalarında kronik stres oldukça yaygın görülür. Epilepsinin ömür boyu süren bir hastalık olması, hastaların sağlıklarını ve özgürlüklerini geri döndürsüz bir şekilde kaybettikleri inancı ve ölüm korkusu stres oluşumuna neden olarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Özer ve Pınar Bölüktaş, 2018).

Gelecek yıllar boyunca yaşam beklentisi uzamaya devam ettikçe ve yaşlı yetişkinlerin nüfusu arttıkça, yaşlı bireylerin tıbbi ihtiyaçlarına tıbbi olarak bakmanın en iyi yolunu anlamanın önemi daha dikkat çekici olacaktır. Epilepsili yaşlılarda optimal bakımın ne olduğunun anlaşılmasında önemli bir konu, tedavinin sadece nöbet sonucu değil, aynı zamanda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel etkisidir (Martin, Vogtle, Gilliam ve Faught, 2003). Epilepsinin etkisi, bireylerin yaş gruplarına bağlı yaşam evrelerine göre farklılıklar göstermektedir. Yaşam deneyimleri yaşla birlikte değişir, yaşlı bireylerin izolasyon yaşamaları daha muhtemeldir. Yaşlılığa bağlı fizyolojik değişiklikler ve araç kullanma yeteneğinin kaybolması gibi nedenlerle yaşlıların kendini harekete geçirme yeteneği azalır. Epilepsi teşhisine ek olarak yaşlanma ile bağlantılı faktörler, epilepsili yaşlı yetişkinlerin

savunmasız bir popülasyon grubu olmasına neden olabilir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte bireylerin enerji düzeyleri düşebilir ve bu durum nöbet varlığıyla şiddetlenebilir. Yapılan çalışmalarda nöbet sıklığının yaşam kalitesini etkilediği sonucuna ulaşılmış olup yaşlı bireyler için daha kötü sonuçlar doğurabileceği bildirilmiştir. Fiziksel hassasiyetin de yaşla birlikte artmasıyla daha fazla yaralanmaya ve komplikasyona yol açabilir. Nöbet sonrası kafa karışıklığı yaşlı erişkinlerde daha uzun sürebilir ve bu durum hastaların günlük aktivitelerinin gerçekleştirilmesi üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Epilepside bakım ve tedavinin iyileştirilmesinde epilepsinin yaşlı bireyleri nasıl etkilediğinin anlaşılması oldukça önemlidir (Baranowski, 2018). Epilepsinin etkisinin anlaşılması ve bakımın iyileştirilmesinde epilepside yaşam kalitesini öngören etkenlerin belirlenmesi gereklidir. Epilepside yaşam kalitesini etkileyen en önemli etkenlerin yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, hastalık süresi, nöbet sıklığı ve AEİ'ların etkisi gibi değişkenler olduğu gösterilmiştir (Tlusta ve diğerleri, 2009).

Epilepside tekrarlayan nöbetler travma, yanık, kırık, kanama gibi durumlara neden olmakta; nöbetlere bağlı olarak zamanla hastalarda bilişsel bozukluk, algılama, dikkat, duygulanım, bellek veya konuşmada sorunlar görülebilmektedir. Bunların sonucu olarak epilepsi hastaları birçok farklı alanda zorluklar yaşar ve hastaların yaşam kaliteleri olumsuz bir şekilde etkilenir. Bu bilgilerden hareketle epilepside yaşam kalitesinin, kişisel iyilik halini de içine alan oldukça geniş bir kavram olduğu düşünülebilir (Özer ve Pınar Bölüktaş, 2018).

Epilepsi, çeşitli sonuçları olan ve hastaların yaşam kaliteleri üzerinde karmaşık etkilere sahip kronik hastalıklardan biridir. Epilepsi yönetiminde hastaların psikososyal sorunları ele alınarak yaşam kalitesinin düşme nedenleri araştırılmalı ve hastaların sosyal işlevselliğini geliştirmeye yönelik uygun müdahalelerde bulunulmalıdır (Tlusta ve diğerleri, 2009).

EPİLEPSİLİ YAŞLILARDA STİGMA

Stigma (damgalama), bireyin istenmeyen veya utanç verici olarak algılanan bir özellik nedeniyle sosyal reddedilmeyle karşı karşıya kaldığı sosyal statü kaybı olarak tanımlanır (Sleeth, Drake, Labiner ve Chong, 2016). Stigmanın ayrımcılığa yol açtığı ve epilepsili kişilerin yüzyıllar boyunca ve birçok kültürde yaşamın birçok alanında önyargılı davranışların hedefi olduğu görülmüştür (de Boer, Mula ve Sander, 2008). Epilepsi hakkında yetersiz bilgi ve farkındalık eksikliği, epilepsili kişilerde sosyal reddedilmenin en önemli nedenlerindedir. Stigma ve ayrımcılık epilepsili bireylerin tedavi süreci ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler, aynı zamanda psikososyal yüküdür (Aksoy ve Büyükbayram, 2022). Birçok kültürde epilepsinin bulaşıcı olduğu düşünülür ve çevredeki insanlar nöbet sırasında epilepsili bireylere yardım etme konusunda isteksizdirler. Bunun bir sonucu olarak epilepsi has-

taları artan yaralanma risklerine (örneğin yanıklar) maruz kalırlar (Newton ve Garcia, 2012).

Epilepsi hastalarında, özellikle yaşlılarda stigmanın etkisinin belirlenmesinde az sayıda araştırma yapılmıştır. Stigmanın özellikle yaşlıları nasıl etkilediğine dair daha iyi bir anlayış geliştirmek, bakım sağlayıcıların destek hizmetlerini bu nüfusa daha iyi uyarlamalarına yardımcı olacaktır (Sleeth ve diğerleri, 2016). Yaşlı bireyler, epilepsiyi kendi kendine yönetmek için daha fazla bilgiye ve psikolojik desteğe ihtiyaç duymaktadır (Wojewodka, McKinlay ve Ridsdale, 2021). Geç başlangıçlı epilepsisi olan yaşlıları, epilepsisi daha erken yaşta başlayan yaşlı insanlarla ve epilepsisi olan genç insanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmanı sonuçları, genç insanların yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu, buna karşın kronik epilepsisi olan yaşlıların stigmadan endişe duyma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdi (May ve diğerleri, 2015). Farklı bir çalışmada ise epilepsili yaşlı bireylerin %70'inden fazlası damgalanmış hissettiği sonucuna ulaşılmıştır (Sleeth ve diğerleri, 2016).

KAYNAKLAR

- Acharya, J. N. ve Acharya, V. J. (2014). Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17, 18–26. doi:10.4103/0972-2327.128645
- Aksoy, M. ve Büyükbayram, Z. (2022). Evaluating the knowledge of and attitudes toward epilepsy among Turkish undergraduate nursing students: A cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior*, 126, 108477. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108477
- Baranowski, C. J. (2018). The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review. *Seizure*, 60, 190–197. doi:10.1016/J.SEIZURE.2018.06.002
- Beghi, E. ve Giussani, G. (2018). Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 51, 216–223. doi:10.1159/000493484
- Berg, A. T. ve Cross, J. H. (2010). Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurology*, 9(5), 459–461. doi:10.1016/S1474-4422(10)70024-7
- Bittencourt, P. R. M., Adamolekun, B., Bharucha, N., Carpio, A., Cossio, O. H., Danesi, M. A., ... Sotelo, J. (1996). Epilepsy in the Tropics: I. Epidemiology, Socioeconomic Risk Factors, and Etiology. *Epilepsia*, 37(11), 1121–1127. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb01035.x
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22(4), 489–501. doi:10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30(4), 389–399. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
- Daniel Cardoso-Vera, J., Elizalde-Velázquez, G. A., Islas-Flores, H., Mejía-García, A., Ortega-Olvera, M. ve Manuel Gómez-Oliván, L. (2021). A review of antiepileptic drugs: Part 1 occurrence, fate in aquatic environments and removal during different treatment technologies. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.145487
- de Boer, H. M., Mula, M. ve Sander, J. W. (2008). The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 12(4), 540–546. doi:10.1016/J.YE-BEH.2007.12.019
- Engel, J. (2001). ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796–803.
- Engel, J. (2006). Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 47(9), 1558–1568. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
- Erik, H. E., Kuzu, A., Aydın, C., Yıldız, M., Keskinçilic, H. G., Şengelen, M. ve Aslan, D. (2019). An Assessment of Selected Aging Related Criteria in the World Health Organization European Region. *Journal of Continuing Medi-*

- cal Education*, 28(1), 17–25. doi:10.17942/sted.378109
- Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I. ve Gil-Nagel, A. (2018). Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 56, 67–72. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.002
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. doi:10.1111/epi.12550
- Fisher, R. S., Cross, J. H., Souza, C. D. ', French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., ... Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542. doi:10.1111/epi.13671
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. ve Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472.
- Ghosh, S. ve Jehi, L. E. (2014). New-onset epilepsy in the elderly: Challenges for the internist. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 81(8), 490–498. doi:10.3949/ccjm.81a.13148
- Golyala, A. ve Kwan, P. (2017). Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*, 44, 147–156. doi:10.1016/J.SEIZURE.2016.11.022
- Honari, B., Homam, S. M., Nabipour, M., Mostafavian, Z., Farajpour, A. ve Sahbaie, N. (2021). Epilepsy and quality of life in Iranian epileptic patients. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 5(1), 1–7. doi:10.1186/S41687-021-00292-3/TABLES/5
- Kalyani, P. ve Goud, M. S. (2017). A Prospective Study to Measure Drug Compliance in Epilepsy Patients. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 10(3), 207–215. doi:10.5530/ijopp.10.3.42
- Kandratavicius, L., Balista, P., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R., Umeoka, E., Garcia-Cairasco, N., ... Leite, J. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1693–1705. doi:10.2147/NDT.S50371
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M. ve Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 15(1), 106–115. doi:10.1016/S1474-4422(15)00225-2
- Kinay, D. (2014). Epilepsy and the Elderly. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*, 29, 60–69. doi:10.5222/otd.suppl.2013.060
- Kocatürk, İ. ve Özdemir, G. (2019). A study on the prevalence of epilepsy in the provincial center of erzurum. *Türk Noroloji Dergisi*, 25(1), 7–11. doi:10.4274/tnd.galenos.2018.72324
- Lee, S. K. (2019). Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid

- Diseases. *Journal of Epilepsy Research*, 9(1), 27. doi:10.14581/JER.19003
- Lezaic, N., Roussy, J., Masson, H., Jetté, N. ve Keezer, M. R. (2020). Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy & Behavior*, 102, 106724. doi:10.1016/J.YEBEH.2019.106724
- Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5), 359–368. doi:10.1016/J.SEIZURE.2011.01.003
- Martin, R., Vogtle, L., Gilliam, F. ve Faught, E. (2003). Health-related quality of life in senior adults with epilepsy: what we know from randomized clinical trials and suggestions for future research. *Epilepsy & Behavior*, 4(6), 626–634. doi:10.1016/J.YEBEH.2003.08.028
- Mas, M. R., Işık, A. T., Karan, M. A., Beğler, T., Akman, Ş. ve Ünal, T. (2008). *Geriatri Cilt-II* (1. bs.). Ankara: Türk Geriatri Vakfı.
- May, T. W., Pfäfflin, M., Brandt, C., Füratsch, N., Schmitz, B., Wandschneider, B., ... Stefan, H. (2015). Epilepsy in the elderly: Restrictions, fears, and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(3), 176–186. doi:10.1111/ANE.12317
- Mollaoğlu, M., Durna, Z. ve Bolayır, E. (2015). Validity and reliability of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for turkey. *Noropsikiyatri Arsivi*, 52(3), 289–295. doi:10.5152/npa.2015.8727
- Newton, C. R. ve Garcia, H. H. (2012). Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*, 380, 1193–1201. www.thelancet.com adresinden erişildi.
- Ngugi, A. K., Kariuki, S. M., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W. ve Newton, C. R. (2011). Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77(10), 1005–1012. doi:10.1212/WNL.0b013e31822cfc90
- Özer, Z. ve Pınar Bölüktaş, R. (2018). Epilepsi Hastalarında Yaşam Kalitesi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs*, 3(3), 176–182.
- Sander, J. W. A. S. (1997). The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia*, 38(5), 614–618. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01148.x
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. doi:10.1111/epi.13709
- Sen, A., Jette, N., Husain, M. ve Sander, J. W. (2020). Epilepsy in older people. *The Lancet*, 395(10225), 735–748. www.thelancet.com adresinden erişildi.
- Sheth, R. D., Drazkowski, J. F., Sirven, J. I., Gidal, B. E. ve Hermann, B. P. (2006). Protracted Ictal Confusion in Elderly Patients. *Archives of Neurology*, 63(4), 529–532. doi:10.1001/ARCHNEUR.63.4.529
- Sleeth, C., Drake, K., Labiner, D. M. ve Chong, J. (2016). Felt and enacted stigma in elderly persons with epilepsy: A qualitative approach. *Epilepsy & Behavior*, 55, 108–112. doi:10.1016/j.yebeh.2015.12.026

- Tlуста, E., Zarubova, J., Simko, J., Hojdikova, H., Salek, S. ve Vlcek, J. (2009). Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in the Czech Republic: How this can influence practice. *Seizure*, 18(2), 85–89. doi:10.1016/J.SEIZURE.2008.06.006
- Verma, A., Prasad Vaishya, G., J. Mathew, D. ve Kumar, A. (2021). Predictors of in-hospital mortality in epilepsy and epileptic seizures in the elderly populace – A cross sectional study from rural India. *Epilepsy Research*, 171, 106564. doi:10.1016/J.EPLEPSYRES.2021.106564
- Wojewodka, G., McKinlay, A. ve Ridsdale, L. (2021). Best care for older people with epilepsy: A scoping review. *Seizure*, 85, 70–89. doi:10.1016/J.SEIZURE.2020.12.007
- Yel, P. ve Karadakovan, A. (2021). Epilepsi Hastalarında Tedaviye Uyum ve Etkileyen Faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 37(3), 223–228.
- Yeni, N. ve Gürses, C. (2015). *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015*.

BÖLÜM 9

FERROPTOZİS MEKANİZMASI VE DİYABETTEKİ ROLÜ

Göktuğ ŞENTÜRK¹

Durmuş HATİPOĞLU²

Tufan KEÇECİ³

1 Arş. Gör. Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Aksaray, Türkiye, goktugsenturk@aksaray.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-2093-1510

2 Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye, drhatip@selcuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3790-7821

3 Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye, tkececi@selcuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-6479-3025

1 GİRİŞ

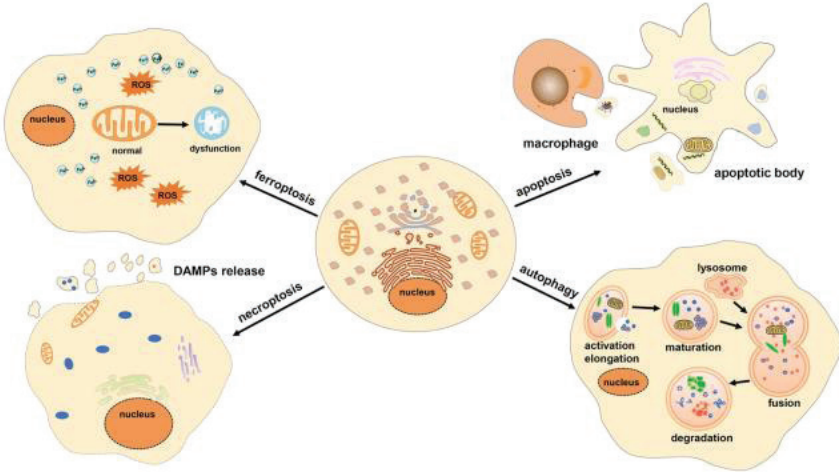
Hücre canlılığının en küçük yapı ve görev birimidir. Aynı zamanda canlılık özelliği gösteren en küçük birim de denilebilir. İç dengenin korunabilmesi amacıyla hücre üretimi devam ederken bir yandan programlı bir şekilde hücre ölümleri gerçekleşmektedir. Gerçekleşen bu hücre ölümlerinin fizyolojik mekanizmaları, çok hücreli organizmalar tarafından gelişme ve morfogenez için, hücre sayısını kontrol etmek gibi normal şartlar altında kullanılmasının yanı sıra savunma stratejisi olarak enfekte, mutasyona uğramış veya hasar görmüş hücreleri uzaklaştırmak amacıyla da kullanılabilir.

İlk olarak düzenli hücre ölümü (RCD) gözlemi 1842’de Karl Vogt’un kurbağalarda ölmekte olan hücreleri fark etmesiyle başlarken RCD araştırmalarındaki artış, ancak 1972’de John Kerr, Andrew Wyllie ve Alastair Currie tarafından “apoptoz” (eski yunanca’da düşmek anlamına gelen) terimi ortaya atıldığında başlamıştır (Kerr, Wyllie, & Currie, 1972). Daha sonra ilk hücre ölümü sınıflandırması 3 farklı başlık altında toplanmıştır. Bu başlıklar I. Sitoplazmik büzülme, nükleer zarda başlayan (marjinalleşme) daha sonra tüm çekirdeği içeren (piknoz) kromatin yoğunlaşması, nükleer parçalanma (karyoreksis), diğer organellerde minimal değişiklikler ve tuhaf bir “kaynama benzeri” süreç ile karakterize edilen morfolojik olarak kalıplaşmış hücre tip I hücre ölümü (apoptoz); II. sitoplazmanın kapsamlı bir vakuolizasyonunu içeren tip II hücre ölümü (otofaji); ve III. ne apoptotik ne de otofajik özellikler sergilemeyen tip III hücre ölümü (nekroz) olarak sıralanmaktadır (Clarke, 1990; Lorenzo Galluzzi et al., 2007; Kerr et al., 1972; Keskin & Hatipoğlu, 2018; Kroemer et al., 2009; Schweichel & Merker, 1973). 2015 yılında Nomenclature Committee on Cell Death (NCCD) toplanarak yeni bir sınıflandırma sunmuştur. NCCD bu sınıflandırmada düzenli hücre ölümü, kazara hücre ölümü olarak iki ana başlık altında hücre ölümlerini toplamış ve programlı hücre ölümünü düzenli hücre ölümünün altında bir alt başlık olarak kullanmıştır (L. Galluzzi et al., 2015; Keskin & Hatipoğlu, 2018). Ferroptoz ise NCCD tarafından 2018’de düzenli hücre ölümü başlığı altında sınıflandırılmıştır (Lorenzo Galluzzi et al., 2018).

Ferroptoz, 2012 yılında Dixon ve arkadaşları tarafından tanımlanan apoptotik olmayan, oksidatif hasarla ilişkili bir RCD’dir (Dixon et al., 2012). Ferroptozise yol açarak hücreyi ölüme götüren mekanizma; demir birikimi, lipid peroksidasyonu ve ardından hücre zarının yırtılması şeklinde basitçe özetlenebilir (Daolin Tang & Guido Kroemer, 2020). Bu mekanizma esnasında biriken demirin oksidasyonu için gerçekleşen fenton reaksiyonu sonucunda reaktif oksijen türleri açığa çıkmaktadır (ROS) (Winterbourn, 1995). Açığa çıkan ROS’un hücre üzerindeki etkileri normal şartlar altında farklı antioksidan mekanizmalarının ayrı yollardan beraber çalışmasıyla (GSH, Coq10, BH4) sınırlandırılmaktadır (Daolin Tang & Guido Kroemer, 2020). Antioksidan mekanizmalarının direkt veya indirekt şekilde engellenmesi so-

nucunda, açığa çıkan ROS zararsız hale getirilememekte ve hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hücreleri ferroptozise sürüklemektedir. (Tarangelo & Dixon, 2019).

Ferroptotik hücre ölümü hücre morfolojisi, metabolizması, genetik aktivasyonlar ve bir takım protein ekspresyonları açısından diğer hücre ölümlerinden ayrılır (Dixon et al., 2012). Morfolojik olarak diğer hücre ölümlerinden ayrımını yapmak gerekir; Ferroptozis şekillenen hücrelerin şekillerinde nekrozise benzer biçim de bir yuvarlaklaşma gözlenmiş olsa da hücre membranının da ruptur veya sitoplazma yada organellerde şişme gözlenmemiştir (Miyake, Murai, Kakuta, Uchiyama, & Nakano, 2020). Ferroptotik hücrelerdeki çekirdekler, apoptozun karakteristik özellikleri olan yoğunlaşma, kromatin marjı, plazma zarı kabarması veya apoptotik cisimlerin oluşumu olmaksızın yapısal bütünlüğünü korur (Dixon et al., 2012; Ke, Tian, Li, Liu, & He, 2016). Ayrıca, otofajik hücrelerden çift zarla çevrili veziküller ve piroptozda gösterilen yoğun kabarcıklanma ve plazma zarı bütünlüğünün kaybı gibi morfolojik özellikler ferroptotik hücrelerde gözlenmez (Liang, Zhang, Yang, & Dong, 2019). En önemli ayırt edici morfolojik özellik, artan membran yoğunluğu ile normalden daha küçük ve kristalleri kaybolmuş olan mitokondridir (Dixon et al., 2012).



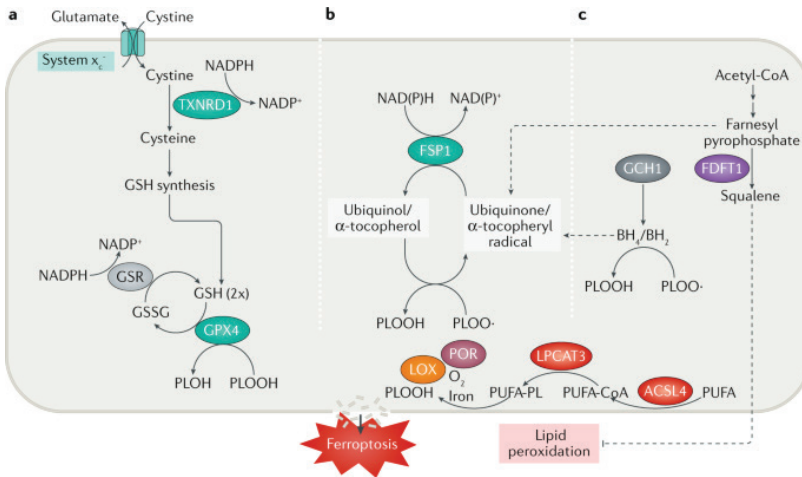
Şekil 1. Ferroptozis, Otofaji, Apoptozis ve Nekroptozisin morfolojik olarak farkları (Ju, Song, & Wang, 2021).

1.1. Ferroptozis Mekanizması

PUFA'lar hücre zarının bileşenidir. PUFA'ların katıldığı inflamasyon, bağışıklık, sinaptik plastisite ve hücre büyüme dahil olmak üzere pek çok fizyolojik süreç bulunmaktadır (Gill & Valivety, 1997). PUFA'nın yapısı,

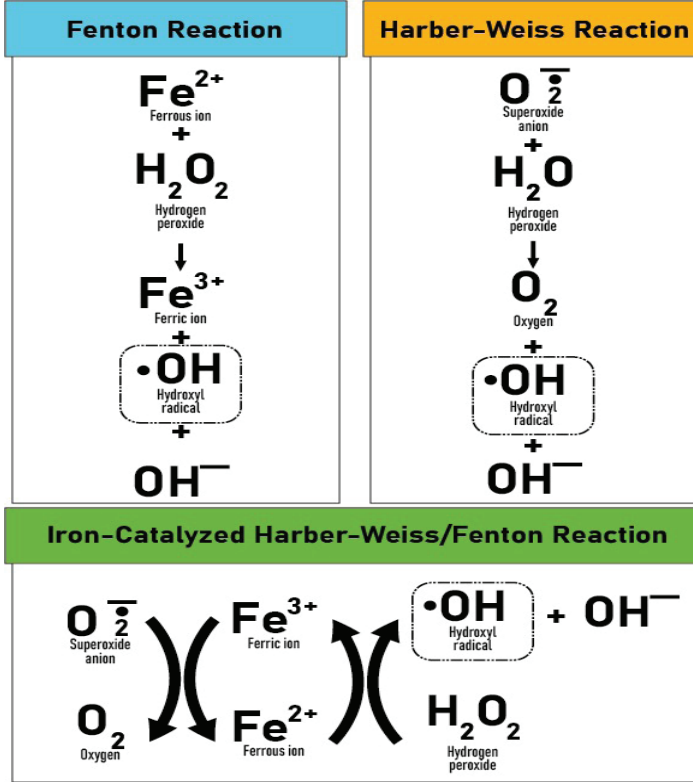
bis-aliklik konumlarındaki zayıf karbon ve hidrojen bağı nedeniyle oksidasyona yatkındır (Porter, Wolf, Yarbro, & Weenen, 1979). Hücre membranında bulunan PUFA'lar ROS'lar için birincil hedeftir normal şartlar altında bu süreç membranın akışkanlığına katkıda bulunmaktadır (Dönmez & Keskin, 2008; Ozgur, Uzilday, Iwata, Koizumi, & Turkan, 2018; Yin, Xu, & Porter, 2011). PUFA'lardaki daha yüksek sayıda çift bağ bulunması oksidasyona karşı duyarlılığını artırmaktadır (Rouzer & Marnett, 2003). Oksidasyona neden olan serbest radikaller aynı molekül içerisinde yer değiştirebilir veya diğer moleküllere geçerek onları da oksitleyebilirler (Frank, 1950). Bu bilgiler ışığında, PUFA'lar ferroptoz sırasında lipid peroksidasyonunun ana substratı olduğu anlaşılmaktadır (Şentürk & Hatipoğlu, 2022).

Lipid peroksidasyonu, ferroptozisin anahtar rollerinden biridir. Lipid peroksidasyon sonucu oluşan lipid peroksitlerin (PL-OOH), ve lipid hidroperoksitlerin, zarın lipid çift tabakasına zarar verme kapasiteleri nedeniyle ferroptozisin anahtar araçları olduğuna inanılmaktadır (Catalá & Díaz, 2016; Keskin & Uluşık, 2019). Ek olarak, lipid peroksitler, Michael alıcıları ve aldehitler gibi nükleik asitlerin ve proteinlerin yapısını ve işlevini değiştirerek, bozunma ürünleri nedeniyle sitoksisite oluşturabilir (Michael M. Gaschler & Stockwell, 2017). Serbest çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) önce membran fosfolipidlerine (örneğin, fosfatidiletanolaminler, PE'ler) esterleştirilmeli ve ardından ferroptotik sinyaller haline gelmek için reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından lipid peroksitlere oksitlenmelidir (Kagan et al., 2017; Keskin, Uluisik, & Altin, 2015). PUFA içeren membran fosfolipitlerinde meydana gelen peroksidasyon, lipitin çift katmanlı yapısının yanı sıra geometrisini de değiştirerek hücre zarlarının yapısını ve nihayetinde dinamiğini bozarak hücreleri ferroptozise sürüklemektedir (Tarangelo & Dixon, 2019) (Şekil 2).



Şekil 2. Ferroptozis Mekanizması (Jiang, Stockwell, & Conrad, 2021)

Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve benzer serbest oksijen radikallerini ayrıca radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijen (1O_2) gibi oksidanlara reaktif oksijen türleri denilmektedir. ROS içerisinde en güçlü reaktif özellikteki radikal ise Fenton ve Haber Weiss reaksiyonu ile oluşan hidroksil radikaldır ($\cdot OH$), (Harris & DeNicola, 2020). Fenton reaksiyonu sonucu oluşan bu radikal ve diğer ROS'lar membran fosfolipidlerini oksitleyerek lipid peroksidleri ortaya çıkarmaktadır (Michael M. Gaschler & Stockwell, 2017). Bu yüzden ferroptosis mekanizmasında ROS oluşumu önemli bir yer tutmaktadır. (Şekil 3)



Şekil 3. Fenton ve Harber-Weiss Reaksiyonu

Biyolojik sistemleri serbest radikal toksisitesinden korumak için, enzimatik ve enzimatik olmayan yollar dahil olmak üzere çeşitli hücrel antioksidan savunma mekanizmaları ROS üretimini kontrol altında tutar (Nordberg & Arnér, 2001).

1.2. Antioksidan Sistemler

1.2.1. GSH ve GPX4

Selenosistein içeren ve glutatyon bağımlı bir enzim olan GPx4 lipid

hidroperoksitlerin lipid alkollere indirgenmesini katalize eder (Chen & Galluzzi, 2018). GPx4, Glutasyon peroksidazlar (GPxs) ailesine ait monomerik bir türdür (Kelner & Montoya, 1998; Keskin, Uluişik, Öznurlu, & Özaydın, 2020; Maiorino et al., 1995). GPx4, serbest formda veya PL'ler gibi lipidlerle kompleks halinde, lipoproteinler gibi proteinlerle veya membranlar içinde peroksitlenmiş lipidleri indirgeyebilen çok işlevli bir proteindir (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). Ferroptozis için önemli olmasının nedeni membran lipidleri içindeki lipid peroksidasyonunu azaltma özelliğinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4). GPx4'ün bu katalitik reaksiyonu, enzim aktif bölgesinin bir oksitlenmiş ve indirgenmiş durum arasında sürekli değiştiği mekanizmasını takip eder. İlk olarak, GPx4 içerisindeki aktif bölge selenolat (Se-H), bir peroksit substratı ile etkiletime girerek selenik aside (Se-OH) oksitlenir. Daha sonra, birinci glutasyon (GSH), selenik asit üreten bir moleküller arası selenilsülfid bağımlı azaltmak için kullanılır; bu, ikinci bir GSH tarafından indirgenerek oksitlenmiş glutasyon (GSSG) oluşturur ve enzimi yeniden oluşturur (Forcina & Dixon, 2019).(Şekil 2)

1.2.2. Sistem Xc-

System xc⁻, hücre içerisine glutasyon (GSH) sentezinin ön maddesi olan sistin alımı yaparken glutamati dışarı çıkaran bir amino asit taşıyıcısıdır. Bir antioksidan tripeptid olarak GSH, lipid hidroperoksiti toksik olmayan bir lipid alkole indirgeyen bir enzim olan GPX4'ün zorunlu bir kofaktörü olarak kullanılır (Dixon et al., 2012). Heterodimerik amino asit taşıyıcı (HAT) ailesine ait olan System Xc⁻ bir hafif zincir alt birimi SLC7A11 (xCT) ve bir ağır zincir alt birimi SLC3A2 şeklinde iki alt birimden oluşur (Koppula, Zhang, Zhuang, & Gan, 2018). Bazı ilaçlar (örn., erastin (Dixon et al., 2012), sorafenib (Louandre et al., 2013; Skouta et al., 2014) veya sülfasalazin (Skouta et al., 2014)) tarafından farmakolojik olarak SLC7A11'in inhibe edilmesi GSH tükenmesine ve ardından GPX4'ün inaktivasyonuna yol açar, böylece lipid peroksidasyonunun aracılık ettiği ferroptotik hücre ölümüne neden olur. Alternatif olarak, GPX4'ün farmakolojik olarak bloke edilmesi (örn., RSL3 (W. S. Yang et al., 2014) veya ML210 (Eaton et al., 2020) ile) veya GPX4 bozulmasının indüklenmesi (örn., FIN56 (Shimada et al., 2016) veya PdPT (L. Yang et al., 2020) ile) ayrıca ferroptozu tetikler. Aynı zamanda fare embriyonik fibroblastlarında Slc7a11 veya Gpx4'ün genetik olarak tükenmesi, ferroptotik hücre ölümüne yol açar (Sato et al., 2005; Seiler et al., 2008). İn vivo olarak, farelerde Slc7a11'in silinmesi veya Gpx4'ün koşullu kaybı da ferroptotik benzeri hasara neden olur (Badgley et al., 2020).

1.2.3. FSP1

GPX4, ferroptozu önleyen birincil düzenleyici olarak kabul edilir, ancak bazı hücre tiplerinde veya hücre dizilerinde, GPX4'ün inhibisyonu, alternatif mekanizmaların varlığını gösteren ferroptozu indüklemeye başarısız olur (Doll et al., 2019; Stockwell et al., 2017). Bu nedenle, bağımsız bir GPX4

yolu aracılığıyla ferroptozu önleyen potansiyel faktörleri ortaya çıkarmak için Doll ve ark. GPX4 kaybını tamamlayan genleri taramak için ferroptozu dirençli bir hücre dizisinden türetilen bir cDNA ekspresyon kütüphanesi oluşturdu (Doll et al., 2019; Doll et al., 2017; Kagan et al., 2017). Bu araştırmacılar, apoptozu indükleyen faktör mitokondri ile ilişkili 2 (AIFM2, FSP1 olarak da bilinir) aşırı ekspresyonunun GPX4 inhibisyonunun neden olduğu ferroptozu büyük ölçüde ortadan kaldırdığını ortaya çıkardı (Doll et al., 2019; Ohiro et al., 2002). (Şekil 2)

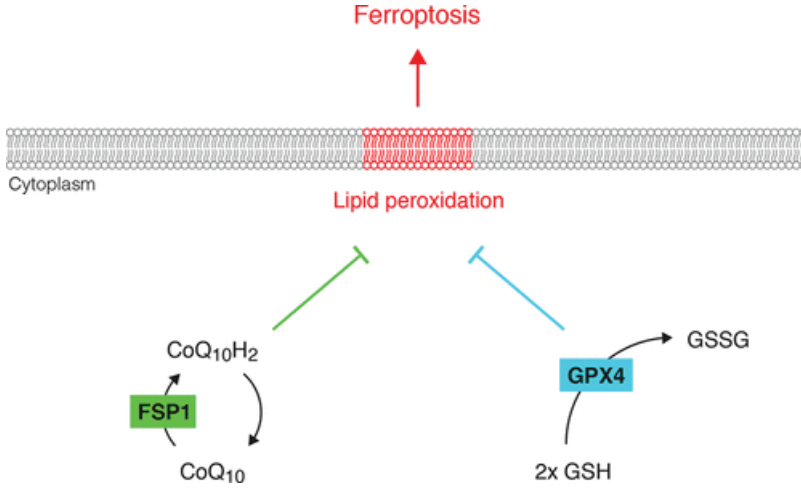
1.2.4. BH4

Dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi tarafından rejenere edilen BH4, lipidleri peroksidasyondan koruyan güçlü bir radikal tutucu antioksidandır (Soula et al., 2020). GCH1-eksprese eden hücreler tarafından BH4/BH2 sentezi lipid yeniden şekillenmesine neden olur ve iki çoklu doymamış yağ asidi kuyruğuna sahip olan fosfolipidlerin tükenmesini seçici olarak önleyerek ferroptozu bastırır (Kraft et al., 2019). Bu nedenle, GCH1-BH4-fosfolipid ekseni, BH4 antioksidanının endojen üretimini, CoQ10 seviyelerini ve iki çoklu doymamış yağ asidi kuyruğu olan olağandışı fosfolipidlerin peroksidasyonunu düzenleyerek, ferroptozisin engellenmesi için önemli bir yolak görevi görür (Kraft et al., 2019). Bu, GPX4/glutasyon sisteminden ayrı olarak BH4'ün antioksidan görevine dayalı olan benzersiz bir ferroptoz koruma mekanizmasıdır. (Şekil 2)

1.2.5. CoQ10

CoQ10, mobil bir lipofilik elektron taşıyıcıdır ve lipitte çözünen antioksidanı endojen olarak sentezleyen türünün tek örneğidir (Crane, 2007). CoQ10, hem mitokondriyal membrandaki solunum zinciri aktivitesi hem de lipidlerin Golgi ve plazma membranlarındaki oksidasyondan korunması için elektron transferi için kritik öneme sahiptir (Kalén ve diğerleri, 1987; Turunen ve diğerleri, 2004). Hücrelerde, CoQ10, mitokondrideki elektron taşıma zincirindeki rolünün merkezinde yer alan bir redoks döngüsüne (tamamen oksitlenmiş ubikinon ve tamamen indirgenmiş ubikinol) uğrar. CoQ10 ayrıca plazma zarında lipofilik serbest radikal süpürücü bir antioksidan görevi görür (Bentinger ve diğerleri, 2007).

Yapılan bazı çalışmalar, lipid peroksidasyonunu ortadan kaldırmak için CoQ10'un FSP1 tarafından lipofilik antioksidan CoQ10-H2'ye dönüştürülmesi gerektiğini buldu. Daha sonra CoQ10-H2, PLOOH'yi ortadan kaldıracı ve böylece lipid peroksidasyonu sonlandırabilir ve ferroptozu inhibe edebilir. FSP1/CoQ10/NAD(P)H yolunun, GSH/GPX4 yoluna giden paralel ve bağımsız bir ferroptozis inhibe edici yol olduğu kabul edilmiş ve FSP1 (iFSP1) inhibitörlerinin, lipid peroksidasyonunu teşvik etme ve ferroptozu dizginleme yeteneğine sahip olduğu kanıtlanmıştır (Doll et al., 2019; Hadian, 2020a). (Şekil 4)



Şekil 4. FSP1 ve GPX4'ün lipid peroksidasyonu baskılayarak ferroptozisi engellemesi (Hadian, 2020b).

Tablo 1. Ferroptosis İndükatörleri

Erastin	sistem Xc- inhibisyonu	(Dixon et al., 2012)
Sorafenib	sistem Xc- inhibisyonu	(Louandre et al., 2013)
Sulfasalazine	sistem Xc- inhibisyonu	(Dixon et al., 2012)
CD8+ T cells	sistem Xc- inhibisyonu	(W. Wang et al., 2019)
RSL3	GPX4 inhibisyonu	(W. S. Yang et al., 2014)
ML162, ML210	GPX4 inhibisyonu	(W. S. Yang et al., 2014)
DPI7, DPI10	GPX4 inhibisyonu	(W. S. Yang et al., 2014)
Artemisinin derivatives	GPX4 inhibisyonu	(Lin et al., 2016)
FIN56	GPX4 inhibisyonu	(Shimada et al., 2016)
FINO2	Demir oksidasyonu ve GPX4 inaktivasyonu	(Michael M Gaschler et al., 2018)
BSO, Ace	GSH seviyesinin düşürülmesi	(W. S. Yang et al., 2014)
Neutrophils	Lipit temelli ROS üretiminin artırılması	(Yee et al., 2020)
Siramesine, Lapatinib	Demir birikiminin artırılması	(Ma, Henson, Chen, & Gibson, 2016)

2. DİYABET

Diabetes mellitus (DM), yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilen bir grup metabolik bozukluğu tanımlar (Dönmez, Keskin, Özsan, Shoshin, & Mehtap, 2020). Diyabetli kişilerde, daha yüksek tıbbi bakım maliyetleri, düşük yaşam kalitesi ve artan mortalite ile sonuçlanan bir dizi ciddi yaşamı tehdit eden sağlık sorunu geliştirme riski vardır (Baena-Diez et al., 2016; Keskin, Dönmez, Kılıçarslan, & Kandır, 2016). Kalıcı olarak yüksek kan şekeri seviyeleri, kalbi, gözleri, böbrekleri ve sinirleri etkileyen çeşitli komplikasyonlara neden olan genel damar hasarına neden olur (Organiza-

tion, 2009; Uluişik, Keskin, & Hatipoğlu, 2019) Diabetes mellitus, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm paydaşların acilen dikkatini çekmesi gereken dört büyük bulaşıcı olmayan hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir; hiperglisemi nedeniyle erken ölüm dünya çapında üçüncü en yüksek risk faktörü olarak görülmektedir (Duncan et al., 2017; Kilincarslan & Dönmez, 2019; Organization, 2016)

Diyabet iki tipte sınıflandırılır: β hücrelerinin tahrip olması nedeniyle insülin sekresyonunun yetersiz olduğu Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve insülin direncinin neden olduğu Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (Galia-Garcia et al., 2020; Saberzadeh-Ardestani et al., 2018; Saygılı & Dönmez, 2021; Uluisik & Keskin, 2017). Her iki tipte, yüksek glikoz düzeylerine sebep olarak SLC7A11 ve SLC3A2L bozulmasına neden olur ve bu durum sistem Xc- işlev bozukluğuna yol açar (Koppula, Zhang, Shi, Li, & Gan, 2017). Mikrovasküler komplikasyonları mevcut olan T2DM hastalarının GSH miktarlarında azalma olduğu gözlenmiştir (Lutchmansingh et al., 2018). Zaman içerisinde bazı önemli araştırmalar glukoz ve demir metabolizması arasındaki ilişkiye odaklanmıştır; yani, demir miktarlarındaki değişimler glikoz regülasyonunu etkileyebilmektedir (Fernández-Real, McClain, & Manco, 2015) ve aynı şekilde glikoz miktarlarındaki değişim demir yüklenmesine neden olarak ferroptozisin tetiklenme ihtimalini ortaya çıkartır (Shu, Lv, Xie, Tang, & Mao, 2019). Aşırı demir yüklenmesi sonucu ortaya çıkan oksidatif stres insülin reseptörlerini duyarsızlaştırarak insülin direncinin oluşmasına neden olabilir (Sung, Song, Jahng, Pantopoulos, & Sweeney, 2019).

ATP'ye oluşan metabolik ihtiyaca yanıt olarak oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP sentezlemek mitokondrinin ana işlevidir (Sazanov, 2015). Bu işlevin yanı sıra farklı görevleri de vardır. Birkaç makromolekülün (lipidler, proteinler ve DNA) öncüleri olarak kullanılan farklı metabolitlerin üretimine katılmak, iyon homeostazını, ROS klirensini, stres tepkisini sürdürmede önemli bir rol oynamak ve çoklu sinyal yollarını entegre etmeye hizmet etmek yan görevlerinden bazılarıdır (Osellame, Blacker, & Duchon, 2012; Spinelli & Haigis, 2018). Mitokondride enerji alımı ve harcaması arasındaki bir dengesizlik, enerji üretiminin solunuma oranının azalmasıyla karakterize bir durum olan mitokondriyal disfonksiyona sebep olur (Kim, Wei, & Sowers, 2008). Bu koşullar altında, besin oksidasyon etkinliği azalır, bu da ATP sentezi/oksijen tüketiminin azalmasına yol açarak O_2^- üretimini arttırır (Shigenaga, Hagen, & Ames, 1994). Aslında, mitokondride ROS birikimi ve mitokondriyal disfonksiyon, insülin direnci ile ilişkilendirilen bir mekanizmadır (Sergi et al., 2019).

Yapılan çalışmalar pankreas β hücrelerinin süperoksit dismutaz (SOD), GSH peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan düzeylerinin normalden daha düşük düzeylerde ifade ettiğini göstermektedir (J. Wang & Wang, 2017). Bu

nedenle, oluşan ROS zararsız hale getiremediğinden daha kolay birikmekte ve pankreas β hücrelerini oksidatif strese karşı hassas hale getirmektedir. ROS birikimi, ferroptozise neden olan önemli belirteçlerden bir tanesidir (Dixon et al., 2012). Yapılan çalışmalar, bazı diyabet komplikasyonlarında, yüksek glikozun demir birikimine neden olduğunu ve farklı yollardan antioksidan kapasiteyi de azalttığını göstermiştir (Cundy, Holden, & Stallworthy, 2021; Wu, Zhao, Yang, Wang, & Chen, 2021). Demir birikiminin fenton reaksiyonuna neden olduğu ve reaksiyon sonucunda ROS oluşturduğu bilinmektedir (Thomas, Mackey, Diaz, & Cox, 2009). Oluşan ROS eğer zararsız hale getirilemezse veya zararsız hale getirilemeyecek kadar fazlaysa hücre membranındaki lipidlerle oksidasyona girerek lipid peroksidasyona neden olmakta ve hücrenin ferroptozise sürüklendiği düşünülmektedir.

2.1. Diyabet Komplikasyonları ve Ferroptosis

2.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde çalışan yetişkinler arasında görme bozukluğuna katkıda bulunan önemli faktörlerdendir. Gelişmekte olan ülkelerde ise diyabetes mellitus prevalansının artmasıyla diyabetik retinopati, bu hastalar arasında büyük endişe kaynağı haline gelmektedir (Rübsam, Parikh, & Fort, 2018). Araştırmalar, retinanın yüksek düzeyde çoklu doymamış yağ asitlerine sahip olduğunu ve diğer dokulara kıyasla en yüksek oksijen alımı ve glikoz oksidasyonu ile birleştiğini ve bunun da retinayı oksidatif strese duyarlı hale getirdiğini belgelemiştir (Du, Miller, & Kern, 2003).

Diyabette ve yüksek glikoz altında, tioredoksin etkileşimli protein (TXNIP) adı verilen, mitokondri dahil bütün organallerde bulunan bir proteinin, retina ve böbrek hücreleri de dahil olmak üzere incelenen çoğu hücrede güçlü bir şekilde indüklendiğini gösterilmiştir (Cheng et al., 2006; Perrone, Devi, Hosoya, Terasaki, & Singh, 2009; Perrone, Devi, Hosoya, Terasaki, & Singh, 2010; Singh, 2013). TXNIP'in çalışma mekanizması antioksidan miktarını azaltmaktan geçer ve bunu bir antioksidan olan tioredoksine (Trx) bağlanıp inhibe ederek yapar. İki çeşit Trx bulunmaktadır: Trx1, sitozol ve çekirdekte bulunurken, Trx2 mitokondriyal izoformdur. Trx'in inhibe edilmesi hücredeki antioksidan miktarını azalttığı için hücresel oksidatif strese ve inflamasyona neden olur (Cheng et al., 2006; Singh, 2013; Yoshihara et al., 2014). Bu nedenle, yüksek glikoz ortamında miktarı artan TXNIP, hücresel redoks stresine, mitokondriyal disfonksiyona ve erken hücre ölümüne neden olur (Devi, Hosoya, Terasaki, & Singh, 2013; Singh, 2013). TXNIP'in artması sonucunda oluşan hücresel ve mitokondriyal stres, GSH dahil olmak üzere antioksidanları tükettiğinden, GPX4 ve diğer redoks enzimlerinin aktivitesi inaktive olur. Sonuç olarak demir birikimine bağlı hücre ölümü ve GPX4 inaktivasyonuna bağlı lipid peroksidasyonu yani ferroptosis oluşur (D. Tang & G. Kroemer, 2020).

2.1.2. Diyabetik Nefropati

Hipergliseminin neden olduğu, diyabetik nefropati (DN), tip 2 diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biri ve kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir (Elmarakby & Sullivan, 2012; Raine, 1993). Tip 2 diyabetin patogenezi diyabetin süresi, oksidatif stresin neden olduğu zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, artmış sitokin Il-6 üretimi ve endotel hücrelerinden tümör nekroz faktörü gibi faktörlerden etkilenen ve enflamasyonun indüklenmesi ile sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır (Control & Group, 1993; Wolf & Ziyadeh, 2007).

Yapılan çalışmalar DN'nin oluşumunda ve gelişiminde ferroptozis'in olabileceğini ortaya koymuştur. Bir retrospektif araştırma, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DN hastalarının böbrek biyopsi sonuçlarının renal tübüler epitel hücrelerinin daha yüksek demir birikimi ve transferrin ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Ferroptozisin indüklenbilmesi için hücre içi demir birikimi önemli faktördür (Zhao et al., 2020). Ayrıca, Wang, Y ve ark. streptozotosin (STZ) ile indükledikleri tip 1 diabetes mellitus modelindeki DN farelerinde, lipid peroksit birikiminin önemli bir belirteci olan ACSL4'ün ekspresyon seviyesi, artmış olduğunu görmüşler. Bununla birlikte redoks homeostazının önemli bir düzenleyicisi olan GPX4'ün ekspresyon seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir. Böylelikle DN hastası olan farelerde ferroptozis belirteçlerini ilk kez göstermişlerdir (Y. Wang et al., 2020). Yukarıdaki çalışmalar, DN'de ferroptozun tipik özellikleri olan aşırı demir yüklenmesi ve lipid peroksit birikimini göstermektedir.

2.1.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetes mellitusta en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlar olarak görülmektedir. 20 yıllık diyabet öyküsü olan hastaların %50'sinin nöropati geliştirdiğine, diyabetik nöropatinin yaklaşık %10'unun anormal duyumlar ve ağrı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Apfel, 1999; Calcutt, 2002)diyabet süresi ile diyabetik nöropati insidansının arasında pozitif bir bağ olduğu ayrıca bu bağın zayıf glisemik kontrol, hiperglisemik-oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile körüklenildiği düşünülmektedir (Vincent, Russell, Low, & Feldman, 2004).

2.1.4. Diyabetik Kardiyomiopati

Diyabetik kardiyomiopati (DCM) gelişiminde hiperglisemi, insülin direnci, artan yağ asidi metabolizması gibi çeşitli faktörlerin birlikte çalıştığı bildirilmiştir (Varga et al., 2015). Yukarıda bahsedilen faktörlerin katılımının yanısıra, proinflamatuvar mediatörlerle birleşen oksidatif stres, diyabetik kardiyomiopati ile bağlantılı biyokimyasal ve yapısal değişikliklerin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Funk, Yurdagul, & Orr, 2012; Woodward, Rumley, Tunstall-Pedoe, & Lowe, 1999). Koroner arter hastalığı ve inme

için Tip 2 diyabet önemli bir risk faktörüdür (Orchard, Costacou, Kretowski, & Nesto, 2006). Diyabet hastalarının kardiyovasküler hastalık risklerinin 2 ila 4 kat daha fazla tespit edilmiş (Ding & Triggler, 2005). Bununla birlikte diyabetle ilişkili ölümlerin yaklaşık %80'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı bildirilmiştir (Winer & Sowers, 2004).

DCM ile ferroptozis arasında bir ilişki olduğunu gösteren önemli kanıtlardan bir tanesi DCM sıçanlarının hücrelerinde demir birikimi olduğu bulunmasıdır (Zou et al., 2017). Oluşan bu demir birikimi ferroptozun ana nedenlerinden ve tipik özelliklerinden biridir. Aynı zamanda, hücre içi demir birikimi değişen derecelerde mitokondriyal hasara neden olarak anormal mitokondriyal yapı (mitokondriyal atrofi, mitokondriyal dış zarın yırtılması, mitokondriyal sırtın kaybolması, vb.), mitokondriyal ROS miktarının ani artışına, mitokondriyal membran potansiyelinde değişime ve hücre ferroptozunun tipik özellikleri olarak kabul edilen mitokondriyal lipid peroksit birikiminin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Gao et al., 2019). Yapılan bir çalışmada diyabetik farelerin kalbindeki mitokondri miktarlarının azaldığını, kristallerin net olmadığını ve mitokondriyal zar potansiyelinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Ek olarak, mitokondride süperoksit dismutaz (SOD2) ve glutatyon peroksidaz 1 (GPX1) ekspresyonu azaldığı ve mitokondriyal ROS seviyesinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir (S. Y. Wang et al., 2020). Kandaki yüksek glikoz durumunda, oksidatif stres ve antioksidan sistemin hasarı DCM'nin temelini oluşturur (Shah & Brownlee, 2016). Yukarıdaki araştırmalar DCM'de demir birikimi, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve GPX1, SOD2 düşüşü gibi önemli ferroptozis belirteçlerini göstermektedir. Bu çalışmalar ferroptozisin DCM sürecine katıldığını düşündürmekle birlikte hala mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır.

3. SONUÇ

Diyabetin günümüzde bulaşıcı olmayan en önemli hastalıklardan biri olmasına rağmen hem komplikasyonlarıyla ilgili hem de oluşum mekanizmasında aydınlatılmamış pek çok nokta vardır. Ferroptozis ile diyabet arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bize ferroptozisin, diyabet mekanizmalarında rol aldığını ve aydınlatılmamış olan noktalar aydınlatılması için yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ferroptozisin diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkması ve gelişmesi ile yakından ilişkili olduğu birçok çalışma gösterilmiş olsa da, hala çözülmemiş birçok sorun vardır ve bu sorunların çözülmesi adına konuyla ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bu çalışmalar esnasında ferroptozisin indükleyici ve inhibitör maddelerinin kullanımını ferroptozisin hala tam olarak açıklanamamış olan mekanizmalarının açıklanabilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Apfel, S. C. (1999). Nerve regeneration in diabetic neuropathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1(1), 3-11.
- Badgley, M. A., Kremer, D. M., Maurer, H. C., DelGiorno, K. E., Lee, H.-J., Purohit, V., . . . Firl, C. E. (2020). Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. *Science*, 368(6486), 85-89.
- Baena-Díez, J. M., Peñafiel, J., Subirana, I., Ramos, R., Elosua, R., Marín-Ibañez, A., . . . Moreno-Iribas, C. (2016). Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care*, 39(11), 1987-1995.
- Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3289-3303.
- Calcutt, N. A. (2002). Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes. *International review of neurobiology*, 50, 205-228.
- Catalá, A., & Díaz, M. (2016). Impact of lipid peroxidation on the physiology and pathophysiology of cell membranes. *Frontiers in physiology*, 7, 423.
- Chen, J. J., & Galluzzi, L. (2018). Fighting resilient cancers with iron. *Trends in cell biology*, 28(2), 77-78.
- Cheng, D. W., Jiang, Y., Shalev, A., Kowluru, R., Crook, E. D., & Singh, L. P. (2006). An analysis of high glucose and glucosamine-induced gene expression and oxidative stress in renal mesangial cells. *Arch Physiol Biochem*, 112(4-5), 189-218. doi:10.1080/13813450601093518
- Clarke, P. G. (1990). Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anatomy and embryology*, 181(3), 195-213.
- Control, D., & Group, C. T. R. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*, 329(14), 977-986.
- Cundy, T., Holden, A., & Stallworthy, E. (2021). Early worsening of diabetic nephropathy in type 2 diabetes after rapid improvement in chronic severe hyperglycemia. *Diabetes Care*, 44(3), e55-e56.
- Devi, T. S., Hosoya, K., Terasaki, T., & Singh, L. P. (2013). Critical role of TXNIP in oxidative stress, DNA damage and retinal pericyte apoptosis under high glucose: implications for diabetic retinopathy. *Exp Cell Res*, 319(7), 1001-1012. doi:10.1016/j.yexcr.2013.01.012
- Ding, H., & Triggle, C. R. (2005). Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium. *Vascular health and risk management*, 1(1), 55.
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., . . . Yang, W. S. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060-1072.
- Doll, S., Freitas, F. P., Shah, R., Aldrovandi, M., da Silva, M. C., Ingold, I., . . . Scheel, C. H. (2019). FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor.

Nature, 575(7784), 693-698.

- Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., . . . Walch, A. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature chemical biology*, 13(1), 91-98.
- Dönmez, N., & Keskin, E. (2008). The effects of aflatoxin and glucomannan on some antioxidants and biochemical parameters in rabbits. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 23(1), 31-35.
- Dönmez, N., Keskin, E., Özsan, M., Shoshin, O. M. A., & Mehtap, B. (2020). The Favorable Effect of Swimming on Some Blood Parameters in Diabetic Rats. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15(1), 31-37.
- Du, Y., Miller, C. M., & Kern, T. (2003). Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(11), 1491-1499.
- Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Cousin, E., Moradi-Lakeh, M., Passos, V. M. d. A., França, E. B., . . . Mokdad, A. H. (2017). The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetology & metabolic syndrome*, 9(1), 1-12.
- Eaton, J. K., Furst, L., Ruberto, R. A., Moosmayer, D., Hilpmann, A., Ryan, M. J., . . . Badock, V. (2020). Selective covalent targeting of GPX4 using masked nitrile-oxide electrophiles. *Nature chemical biology*, 16(5), 497-506.
- Elmarakby, A. A., & Sullivan, J. C. (2012). Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovascular therapeutics*, 30(1), 49-59.
- Fernández-Real, J. M., McClain, D., & Manco, M. (2015). Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38(11), 2169-2176.
- Forcina, G. C., & Dixon, S. J. (2019). GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis. *Proteomics*, 19(18), 1800311.
- Frank, C. E. (1950). Hydrocarbon autoxidation. *Chemical reviews*, 46(1), 155-169.
- Funk, S. D., Yurdagul, A., & Orr, A. W. (2012). Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *International journal of vascular medicine*, 2012.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., . . . Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J. M., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., . . . Kroemer, G. (2015). Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death & Differentiation*, 22(1), 58-73. doi:10.1038/cdd.2014.137
- Galluzzi, L., Maiuri, M., Vitale, I., Zischka, H., Castedo, M., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2007). Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell death and differentiation*, 14(7), 1237.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., . . . Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations

- of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 25(3), 486-541. doi:10.1038/s41418-017-0012-4
- Gao, M., Yi, J., Zhu, J., Minikes, A. M., Monian, P., Thompson, C. B., & Jiang, X. (2019). Role of mitochondria in ferroptosis. *Molecular cell*, 73(2), 354-363. e353.
- Gaschler, M. M., Andia, A. A., Liu, H., Csuka, J. M., Hurlocker, B., Vaiana, C. A., . . . Reznik, E. (2018). FINO2 initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation. *Nature chemical biology*, 14(5), 507-515.
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419-425. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086
- Gill, I., & Valivety, R. (1997). Polyunsaturated fatty acids, part 1: occurrence, biological activities and applications. *Trends in biotechnology*, 15(10), 401-409.
- Hadian, K. (2020a). Ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1) and coenzyme Q10 cooperatively suppress ferroptosis. *Biochemistry*, 59(5), 637-638.
- Hadian, K. (2020b). Ferroptosis Suppressor Protein 1 (FSP1) and Coenzyme Q₁₀ Cooperatively Suppress Ferroptosis. *Biochemistry*, 59(5), 637-638. doi:10.1021/acs.biochem.0c00030
- Harris, I. S., & DeNicola, G. M. (2020). The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends Cell Biol*, 30(6), 440-451. doi:10.1016/j.tcb.2020.03.002
- Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 22(4), 266-282. doi:10.1038/s41580-020-00324-8
- Ju, J., Song, Y.-n., & Wang, K. (2021). Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment. *Aging and disease*, 12(1), 261.
- Kagan, V. E., Mao, G., Qu, F., Angeli, J. P. F., Doll, S., St Croix, C., . . . Ritov, V. B. (2017). Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature chemical biology*, 13(1), 81-90.
- Ke, B., Tian, M., Li, J., Liu, B., & He, G. (2016). Targeting programmed cell death using small-molecule compounds to improve potential cancer therapy. *Medicinal research reviews*, 36(6), 983-1035.
- Kelner, M. J., & Montoya, M. A. (1998). Structural organization of the human selenium-dependent phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase gene (GPX4): chromosomal localization to 19p13. 3. *Biochemical and biophysical research communications*, 249(1), 53-55.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4), 239-257.
- Keskin, E., Dönmez, N., Kılıçarslan, G., & Kandır, S. (2016). Beneficial effect of quercetin on some haematological parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bull Environ Pharmacol Life Sci*, 5, 65-68.
- Keskin, E., & Hatipoğlu, D. (2018). Granzimlerin Apoptotik ve Non-Apoptotik Et-kileri. *Kocatepe Veterinary Journal*, 11(1), 96-103.

- Keskin, E., Uluisik, D., & Altin, M. (2015). Antioxidant effect of L-carnitine in rats fed cholesterol rich diet. *Anim. Vet. Sci*, 3(4), 113-116.
- Keskin, E., & Uluişik, D. (2019). The protective effect of melatonin on plasma lipid profile in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 21(2), 332-336.
- Keskin, E., Uluişik, D., Öznurlu, Y., & Özyaydn, T. (2020). Effects of Coenzyme Q10 on Some Blood Antioxidant System Parameters and Histological Changes in the Pancreas and Aorta of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(2), 192-202.
- Kilincarslan, G., & Dönmez, N. (2019). Effect of Quercetin Administration and Exercise on Plasma Cytokine Levels in Rats with STZ Induced Diabetes. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*, 8, 119-127.
- Kim, J.-a., Wei, Y., & Sowers, J. R. (2008). Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation research*, 102(4), 401-414.
- Koppula, P., Zhang, Y., Shi, J., Li, W., & Gan, B. (2017). The glutamate/cystine antiporter SLC7A11/xCT enhances cancer cell dependency on glucose by exporting glutamate. *Journal of Biological Chemistry*, 292(34), 14240-14249.
- Koppula, P., Zhang, Y., Zhuang, L., & Gan, B. (2018). Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer. *Cancer Communications*, 38(1), 1-13.
- Kraft, V. A., Bezjian, C. T., Pfeiffer, S., Ringelstetter, L., Müller, C., Zandkarimi, F., . . . Kössl, J. (2019). GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS central science*, 6(1), 41-53.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Bachrecke, E., . . . Green, D. (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death & Differentiation*, 16(1), 3-11.
- Liang, C., Zhang, X., Yang, M., & Dong, X. (2019). Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Advanced materials*, 31(51), 1904197.
- Lin, R., Zhang, Z., Chen, L., Zhou, Y., Zou, P., Feng, C., . . . Liang, G. (2016). Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells. *Cancer letters*, 381(1), 165-175.
- Louandre, C., Ezzoukhy, Z., Godin, C., Barbare, J. C., Mazière, J. C., Chauffert, B., & Galmiche, A. (2013). Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib. *International journal of cancer*, 133(7), 1732-1742.
- Lutchmansingh, F. K., Hsu, J. W., Bennett, F. I., Badaloo, A. V., McFarlane-Anderson, N., Gordon-Strachan, G. M., . . . Boyne, M. S. (2018). Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLoS One*, 13(6), e0198626.
- Ma, S., Henson, E., Chen, Y., & Gibson, S. (2016). Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells. *Cell death & disease*, 7(7), e2307-e2307.
- Maiorino, F. M., Brigelius-Flohé, R., Aumann, K., Roveri, A., Schomburg, D., &

- Flohé, L. (1995). [5] Diversity of glutathione peroxidases *Methods in enzymology* (Vol. 252, pp. 38-53): Elsevier.
- Miyake, S., Murai, S., Kakuta, S., Uchiyama, Y., & Nakano, H. (2020). Identification of the hallmarks of necroptosis and ferroptosis by transmission electron microscopy. *Biochemical and biophysical research communications*, 527(3), 839-844.
- Nordberg, J., & Arnér, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287-1312.
- Ohiro, Y., Garkavtsev, I., Kobayashi, S., Sreekumar, K. R., Nantz, R., Higashikubo, B. T., . . . Gius, D. (2002). A novel p53-inducible apoptogenic gene, PRG3, encodes a homologue of the apoptosis-inducing factor (AIF). *FEBS letters*, 524(1-3), 163-171.
- Orchard, T. J., Costacou, T., Kretowski, A., & Nesto, R. W. (2006). Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, 29(11), 2528-2538.
- Organization, W. H. (2009). *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*: World Health Organization.
- Organization, W. H. (2016). *Global report on diabetes: executive summary*.
- Osellame, L. D., Blacker, T. S., & Duchen, M. R. (2012). Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 26(6), 711-723.
- Ozgur, R., Uzilday, B., Iwata, Y., Koizumi, N., & Turkan, I. (2018). Interplay between the unfolded protein response and reactive oxygen species: a dynamic duo. *Journal of experimental botany*, 69(14), 3333-3345.
- Perrone, L., Devi, T. S., Hosoya, K., Terasaki, T., & Singh, L. P. (2009). Thioredoxin interacting protein (TXNIP) induces inflammation through chromatin modification in retinal capillary endothelial cells under diabetic conditions. *J Cell Physiol*, 221(1), 262-272. doi:10.1002/jcp.21852
- Perrone, L., Devi, T. S., Hosoya, K. I., Terasaki, T., & Singh, L. P. (2010). Inhibition of TXNIP expression in vivo blocks early pathologies of diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*, 1(8), e65. doi:10.1038/cddis.2010.42
- Porter, N. A., Wolf, R. A., Yarbrow, E. M., & Weenen, H. (1979). The autoxidation of arachidonic acid: formation of the proposed SRS-A intermediate. *Biochemical and biophysical research communications*, 89(4), 1058-1064.
- Raine, A. (1993). Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia*, 36(10), 1099-1104.
- Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2003). Mechanism of free radical oxygenation of polyunsaturated fatty acids by cyclooxygenases. *Chemical reviews*, 103(6), 2239-2304.
- Rübsam, A., Parikh, S., & Fort, P. E. (2018). Role of inflammation in diabetic retinopathy. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 942.
- Saberzadeh-Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Hajizadeh-Saffar, E., Farhadi, A., Shapiro, A. M. J., . . . Baharvand, H. (2018). Type 1 Diabetes Mellitus:

Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell journal*, 20(3), 294-301. doi:10.22074/cellj.2018.5513

- Sato, H., Shiiya, A., Kimata, M., Maebara, K., Tamba, M., Sakakura, Y., . . . Moriguchi, T. (2005). Redox imbalance in cystine/glutamate transporter-deficient mice. *Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 37423-37429.
- Saygılı, Ü., & Dönmez, N. (2021). The Effect of Curcumin on Some Plasma Cytokine Levels in Experimentally-Induced Diabetic Rats. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 4(1), 57-64.
- Sazanov, L. A. (2015). A giant molecular proton pump: structure and mechanism of respiratory complex I. *Nature reviews Molecular cell biology*, 16(6), 375-388.
- Schweichel, J. U., & Merker, H. J. (1973). The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology*, 7(3), 253-266.
- Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E. K., Culmsee, C., . . . Wurst, W. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent-and AIF-mediated cell death. *Cell metabolism*, 8(3), 237-248.
- Sergi, D., Naumovski, N., Heilbronn, L. K., Abeywardena, M., O'Callaghan, N., Lionetti, L., & Luscombe-Marsh, N. (2019). Mitochondrial (Dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Frontiers in physiology*, 10, 532.
- Shah, M. S., & Brownlee, M. (2016). Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation research*, 118(11), 1808-1829.
- Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(23), 10771-10778.
- Shimada, K., Skouta, R., Kaplan, A., Yang, W. S., Hayano, M., Dixon, S. J., . . . Stockwell, B. R. (2016). Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nature chemical biology*, 12(7), 497-503.
- Shu, T., Lv, Z., Xie, Y., Tang, J., & Mao, X. (2019). Hepcidin as a key iron regulator mediates glucotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction. *Endocrine connections*, 8(3), 150-161.
- Singh, L. P. (2013). Thioredoxin Interacting Protein (TXNIP) and Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol*, 4. doi:10.4172/2155-9570.1000287
- Skouta, R., Dixon, S. J., Wang, J., Dunn, D. E., Orman, M., Shimada, K., . . . Linkermann, A. (2014). Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *Journal of the American Chemical Society*, 136(12), 4551-4556.
- Soula, M., Weber, R. A., Zilka, O., Alwaseem, H., La, K., Yen, F., . . . Birsoy, K. (2020). Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nature chemical biology*, 16(12), 1351-1360.
- Spinelli, J. B., & Haigis, M. C. (2018). The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nature cell biology*, 20(7), 745-754.

- Stockwell, B. R., Angeli, J. P. F., Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., Dixon, S. J., . . . Kagan, V. E. (2017). Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, *171*(2), 273-285.
- Sung, H. K., Song, E., Jahng, J. W. S., Pantopoulos, K., & Sweeney, G. (2019). Iron induces insulin resistance in cardiomyocytes via regulation of oxidative stress. *Scientific reports*, *9*(1), 1-13.
- Şentürk, G., & Hatipoğlu, D. (2022). Ferroptosis ve Nörodejeneratif Hastalıklar. *FARKLI BİLİM ALANLARINDA GÜNCEL FARMAKOTERAPİK ÇALIŞMALAR*, *1*(1), 67-96.
- Tang, D., & Kroemer, G. (2020). Ferroptosis. *Curr Biol*, *30*(21), R1292-r1297. doi:10.1016/j.cub.2020.09.068
- Tang, D., & Kroemer, G. (2020). Ferroptosis. *Current Biology*, *30*(21), R1292-R1297.
- Tarangelo, A., & Dixon, S. J. (2019). Lipid metabolism and ferroptosis *Ferroptosis in Health and Disease* (pp. 1-26): Springer.
- Thomas, C., Mackey, M. M., Diaz, A. A., & Cox, D. P. (2009). Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases associated with iron accumulation. *Redox Report*, *14*(3), 102-108.
- Uluşık, D., & Keskin, E. (2017). The effects of coenzyme Q10 on inflammation markers in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Scientiae Veterinariae*, *45*, 1-5.
- Uluşık, D., Keskin, E., & Hatipoğlu, D. (2019). A study on effect of melatonin in dyslipidemia caused by experimentally diabetes. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, *21*(1), 117-121.
- Varga, Z. V., Giricz, Z., Liaudet, L., Haskó, G., Ferdinandy, P., & Pacher, P. (2015). Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1852*(2), 232-242.
- Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P., & Feldman, E. L. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*, *25*(4), 612-628.
- Wang, J., & Wang, H. (2017). Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2017*.
- Wang, S. Y., Zhu, S., Wu, J., Zhang, M., Xu, Y., Xu, W., . . . Liu, J. (2020). Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine*, *98*(2), 245-261.
- Wang, W., Green, M., Choi, J. E., Gijón, M., Kennedy, P. D., Johnson, J. K., . . . Sell, A. (2019). CD8+ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature*, *569*(7755), 270-274.
- Wang, Y., Bi, R., Quan, F., Cao, Q., Lin, Y., Yue, C., . . . Zhang, D. (2020). Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy. *European journal of pharmacology*, *888*, 173574.
- Winer, N., & Sowers, J. R. (2004). Epidemiology of diabetes. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *44*(4), 397-405.

- Winterbourn, C. C. (1995). Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicology letters*, 82, 969-974.
- Wolf, G., & Ziyadeh, F. N. (2007). Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiology*, 106(2), p26-p31.
- Woodward, M., Rumley, A., Tunstall-Pedoe, H., & Lowe, G. D. (1999). Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *British journal of haematology*, 104(2), 246-257.
- Wu, Y., Zhao, Y., Yang, H.-z., Wang, Y.-j., & Chen, Y. (2021). HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose. *Bioscience reports*, 41(2).
- Yang, L., Chen, X., Yang, Q., Chen, J., Huang, Q., Yao, L., . . . Tang, D. (2020). Broad spectrum deubiquitinase inhibition induces both apoptosis and ferroptosis in cancer cells. *Frontiers in Oncology*, 10, 949.
- Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., . . . Clish, C. B. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 156(1-2), 317-331.
- Yee, P. P., Wei, Y., Kim, S.-Y., Lu, T., Chih, S. Y., Lawson, C., . . . Thamburaj, K. (2020). Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression. *Nature communications*, 11(1), 1-22.
- Yin, H., Xu, L., & Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical reviews*, 111(10), 5944-5972.
- Yoshihara, E., Masaki, S., Matsuo, Y., Chen, Z., Tian, H., & Yodoi, J. (2014). Thio-redoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol*, 4, 514. doi:10.3389/fimmu.2013.00514
- Zhao, L., Zou, Y., Zhang, J., Zhang, R., Ren, H., Li, L., . . . Liu, F. (2020). Serum transferrin predicts end-stage Renal Disease in Type 2 Diabetes Mellitus patients. *International journal of medical sciences*, 17(14), 2113.
- Zou, C., Liu, X., Xie, R., Bao, Y., Jin, Q., Jia, X., . . . Liu, R. (2017). Deferiprone attenuates inflammation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 486(4), 930-936.

BÖLÜM 10

HALLUKS VALGUSDA TANI VE TEDAVİ¹

Yasin GÜLER²

1 T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Dr.Yasin Güler (Uzmanlık Tezi Kaynak Olarak Kullanılmıştır.) Tez Danışmanı: Op.Dr.Cem Dinçay Büyükkurt
2 Uz.Dr. Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği ORCID: 0000-0002-1543-9556

GİRİŞ

Carl HUETER tarafından tanımlanmış olan Halluks Valgus (HV) terimi başparmağın laterale, 1.metatarsın da mediale deviye olarak karakterize olduğu statik subluksasyon olarak tanımlanmıştır. Bilhassa juvenil hastalarda HV deformitesi eklem yüzünün MTP (Metatarsofalageal) eklemden subluksasyon olmaksızın laterale deviye olmasından kaynaklanır.(1)

HV deformitesi ayrıca kontrakte aşıl tendon, ciddi pes planus, serebral palsi veya serebrovasküler olay gibi jeneralize nöromuskuler hastalıklar veya posterior tibial tendonun kopması sonucu kazanılan arka ayak deformitesi gibi anormal ayak patolojileriyle ilişkili olabilir. Aynı zamanda romatoid artrit (RA) gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarla da ilişkili olabilir.

GENEL BİLGİLER

1. PATOANATOMİ:

Metatarsal başlara hiçbir kas yapışmadığı için özellikle dar ayakkabılar olmak üzere dış güçlerce kolayca yaralanabilir. Metatarslar stabilize olup mediale subluksasyon olmaya başlayınca , MTP eklem civarındaki tendonlarda laterale doğru yönelir. Daha önce eklemi stabilize etme görevi olan kaslar, bu sefer longitudinal aksa göre lateral yönde itici etkileri olduğu için 1.sırayı deforme edici özelliğindedir. Plantar aponevroz ve Windlass Mekanizması 1.sıra stabilitesine belirgin katkı sağlarken, HV'un progresyonuyla birlikte stabilize edici etkileri azalır.(2) HV deformitesi geliştikçe MTP eklem lateral tarafındaki yumuşak dokular kontrakte olurken medial taraftaki yumuşak dokular atenuasyon olur.(3)

Metatarsal baş, proksimal falanksın laterale deviye olması ile medial yöne doğru itilir, böylece transverse metatarsal ligament ve addüktör hallucis ile bağlı sesamoidler artarak ekspoze olurlar. Metatarsal baş, sesamoidler üzerinde deviye olmaya devam ettikçe, sesamoidleri stabilize eden crista erode olur. Bu lezyonlar, 1. metatarsın yüzeyini görmek için çaba sarfetmedikçe zor görülür. Sesamoidler 1.metatars başının altında kayarsa halluks yavaş yavaş pronasyona gelir. Bu dinamik eklem deformitesi oluştuğunda medial eminens sıklıkla çıkıntılı hal alır.(3)

Halluks ve 1. MTP eklem hareket sırasında güç aktarımında önemli role sahiptir. Plantar aponevrozda bu süreç sırasında 1.metatarsı fleksiyona getirerek halluksu ağırlık transfer edilirken kilit rol oynar. Halluks MTP eklemden dorsifleksiyona getirilirken, 1.metatars deprese olur. 1.metatars başı altındaki yük artarken medial longitudinal arkın stabilizasyonunu artırır. Bazı iyatrojenik veya kazanılmış patolojik durumlar 1.MTP eklem ve halluksun yük taşıma özelliklerini eksiltir. Bunun sonucunda yük ön ayağın lateral tarafına 2. ve 3. metatarsal başın altına transfer olur. Bu laterale yük aktarımı sonucunda transfer metatarsalji ve küçük parmak deformiteleri oluşur.(3)



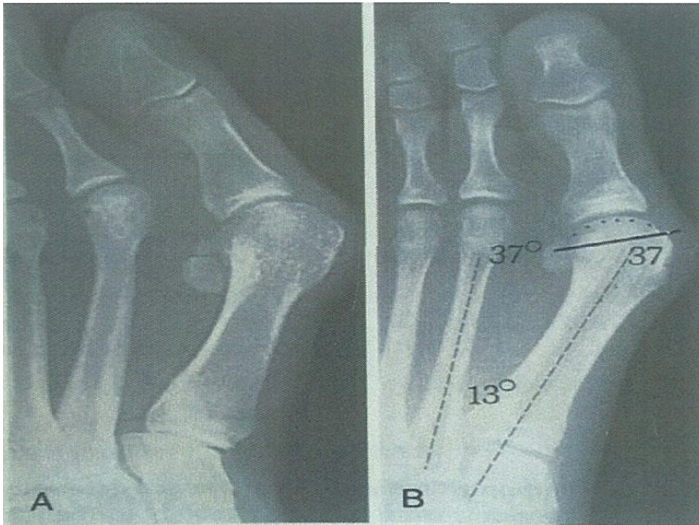
A

B

Şekil 1: A, *Plantar aponevrozun medialden görünümü* B, *Yapışma yerinin 1.metatarsdaki stabilize edici etkisi.*

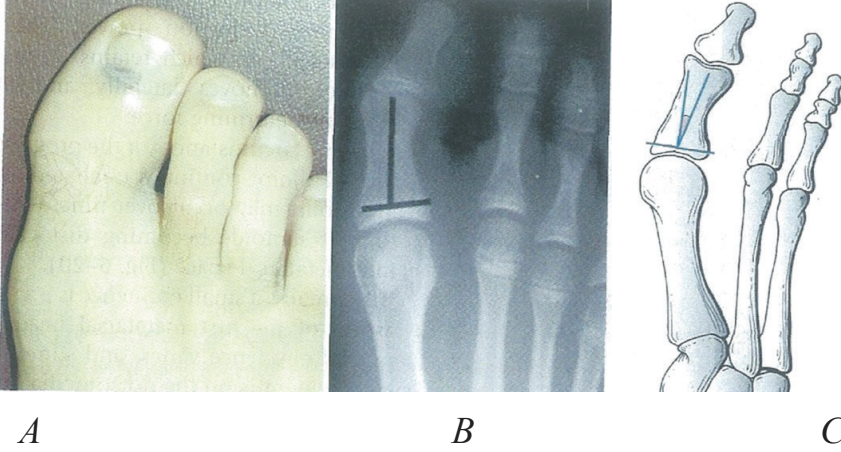
2. PATOFİZYOLOJİ:

HV deformitesi en iyi öncelikle deformitenin olduğu 1.MTP ve MTC eklemin muayene edilmesiyle anlaşılır. Birçok stabil MTP eklem düz eklem yüzüne sahipken aksine instabil eklemlerin çoğunda ise yuvarlak eklem yüzü görülür. Ayrıca Okuda ve ark. yuvarlak metatarsal baş ile HV'un ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.(4) Aynı şekilde congruent MTP eklemi, incongruent veya sublukse eklem göre daha stabildir. Stabil kalma eğiliminde olan congruent eklem göre sublukse olmaya başlayan eklemde zamanla deformite de gelişir.



Şekil 2: A, *Subluxe MTP eklem ile birlikte olan HV deformitesi.* B, *Congruent MTP eklem (distal metatarsal artiküler açı -DMAA-, 37 derece; halluks valgus açısı, 37 derece) ile birlikte olan orta metatarsus adduktus.*

Distal metatarsal artiküler yüzeyi 10-15 dereceden fazla laterale deviyeye olan ve çıkıntılı medial eminensiya sahip olan bir ayakta eklem congruent ve stabil olsa bile belirgin HV deformitesi görülebilir. Bazı durumlarda, MTP eklem alignmenti normal iken proksimal falanks ve Halluks Valgus Interfalangeus deformitesi valgus deformitesine sebep olur.(3)

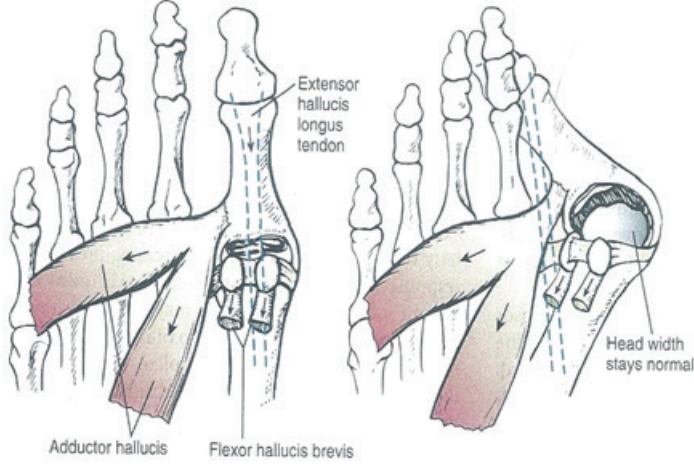


Şekil 3: *Halluks Valgus Interfalangeus A, Klinik B, Radyografik C, Şematik görünümleri*

1.metatars başına hiçbir kas yapışmaz, dolayısıyla pozisyonu proksimal falanksın pozisyonu tarafından belirlenir. 1.metatarsın medial-lateral hareketi büyük oranda proksimal falanksın pozisyonu tarafından kontrol edilirken, hareketin ortaya çıkabilmesi için metatarsokuneiform eklemde belirgin ölçüde hareketliliği gerekmektedir. Bu eklemde yatay oryantasyonu IMA'nın artışına direnç göstermeye meyilli iken oblik oryantasyonu ise daha az stabil bir eklem hali gösterir. (3)

HV, deformitenin doğasına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Temel deformitenin çıkıntılı medial eminans(bunion) olduğu congruent HV deformitesi, ayakkabı içinde baskı sonucu ağrılı bursa ve çıkıntı civarında kutanöz sinirin ezilmesi ile sonuçlanır. Metatarsofalangeal eklem stabildir ve çoğunlukla erişkinde deformite ilerlemez. (3)

Inkongruent veya sublukse Halluks Valgus deformitesinde genellikle ilerleme olur. Proksimal falanks metatars başı karşısında laterale doğru gitkiçe, metatars başına basınç uygular ve onu mediale iter; sonuç olarak intermetatarsal açı artar. Bu süreç devam ettikçe medial eklem kapsülü ilerleyici olarak bollaşır, uzar. Lateral eklem kapsülü kontrakte olur. (3)



Şekil 4: Halluks Valgus deformitesinin patofizyolojisi. Normalde metatars başı bağ ve tendonlardan oluşan yapı ile sağlamlaştırılmasıyla eklem stabilite sağlanmaktadır. Proksimal falanksın laterale kaymasının uyguladığı kuvvet ile metatars başı mediale kayar. Bunun sonucunda medial kapsüler yapılarda gevşeme, lateralde ise kontraksiyon olur.

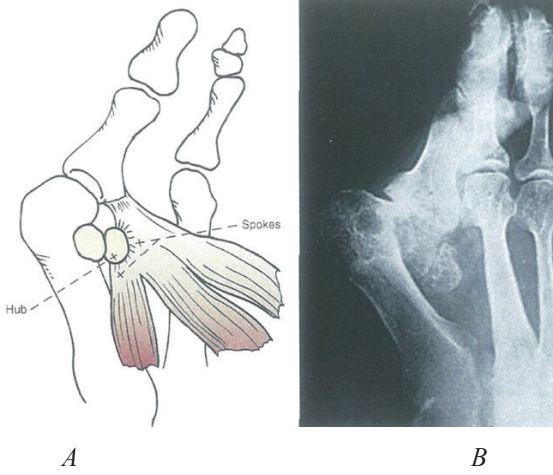
Bu deformite oluşurken, addüktör hallucis kası insersiyosu ve transverse metatarsal ligament tarafından laterale yapıştırılan sesamoid askı, metatarsal baş mediale hareket ettikçe yerinde kalır ve böylece medial eklem kapsülüne basınç yaratır. Medial eklem kapsülünün en zayıf kısmı, addüktör hallucis tendonunun hemen üstündedir ve kronik basınç etkisiyle kapsülün bu kısmı dayanıksız hale gelir. Sonuç olarak abdüktör hallucis mediale deviyeye olan metatarsal başın altına doğru yavaş yavaş kayar. Bu süreç yavaşça devam ettikçe metatars başın altında bulunan ve normalde sesamoidlerin stabilizasyonuna yardım eden crista atrofiye gider.(3)

Abdüktör hallucis 1.metatars başın altına kaydığında iki olay meydana gelir. İlk olarak, intrinsik kaslar artık metatarsofalangeal eklemi stabilize etmezler. Ancak deformitenin artmasına etki ederler. İkinci olarak; abdüktör hallucis metatarsal başın altına doğru döndükçe proksimal falanksı bağlı olduğu için, uzunlamasına aks doğrultusunda döndürür ve değişen derecelerde pronasyonuna sebep olur. Halluks valgus deformitesi arttıkça pronasyon derecesi de artar. Bu anormal rotasyon sebebiyle interfalangeal eklem medial tarafında kallus oluşur. Sonuç olarak, metatarsofalangeal eklem daha az stabil olunca halluks daha az yük taşır, vücut ağırlığı ön ayakta daha laterale taşınmış olur. Buna bağlı olarak 2.-3. veya her iki metatars başı altında kallus oluşur. Artmış basınç ayrıca kapsülit veya 2.MTP eklem instabilitesi ile deviasyonuna sebep olabilir.(3)

Ciddi HV deformitesinde, medial hood ligamenti ve kapsül gerildikçe

ekstensor hallucis longus laterale yer değiştirir. Sonuç olarak, ekstensor hallucis kontrakte olduğunda sadece parmağa ekstansiyon yönünde değil, aynı zamanda adduksiyon yönünde de etki eder, dolayısıyla deformite agreve olur. Adduktor hallucis tendonu plantare migre olunca sahip olduğu abduksiyon gücünü kaybeder. Sesamoidlerle ilişkisi devam eden Fleksor Hallucis Longus Tendonu laterale yönelir ve dinamik deforme edici bir hal alır.(3)

Bazı nadir durumlarda, eğer MTP eklem ilerleyici deformitesi kesilmeksizin devam ederse, belki de zamanla MTP eklem çıkığı meydana gelir ve tibial-fibular sesamoidler intermetatarsal aralığa disloke olabilir.(3)



Şekil 5: A, Şematik olarak ciddi halluks valgus. B, Ciddi son dönem halluks valgusta MTP eklem çıkığı ve sesamoid mekanizmanın birinci aralığa göçü.

Normalde 1. metatarsal başın medial tarafında küçük bir eminans vardır. Medial eminensin boyutu çeşitlilik göstermekle birlikte, genişlemenin çoğu başın dorsomedial tarafındadır ve dolayısıyla AP radiografilerde görülmeyebilir. Medial eminens proksimal falanksın laterale migre olmasıyla gelişir fakat medial 1. metatars başının yeni bir kemik formasyonu veya hipertrofisi ile karakterize değildir.(3)

HV deformitesi geliştikçe metatarsal başın mediale deviasyonu gerçekleşir ve ayakkabı içindeki basınç etkisiyle semptomatik bir hal alır. Geniş yumuşak ayakkabı veya terlik-sandalet giyenlerde medial eminens genişlemesi nedeniyle rahatsızlık oluşmazken, sıkı veya yüksek topuklu ayakkabılar giyenlerde oluşur. Zaman zaman enflame veya kalınlaşmış bursa problemleri agreve eder. Nadir olarak, çoğunlukla yaşlı hastalarda medial eminens cildi üzerinde problemler görülebilir. Ayrıca eklem medial tarafından doğan ve eklem kapsülünü erode eden ganglion HV cerrahi tamirini daha güç hale getirir.(3)

Taraklı ön ayağa sahip olan ağır HV vakalarında 1. metatarsal baş artık sesamoid askı içerisinde bulunmadığından mediale deviyeye olarak yer değiştir-

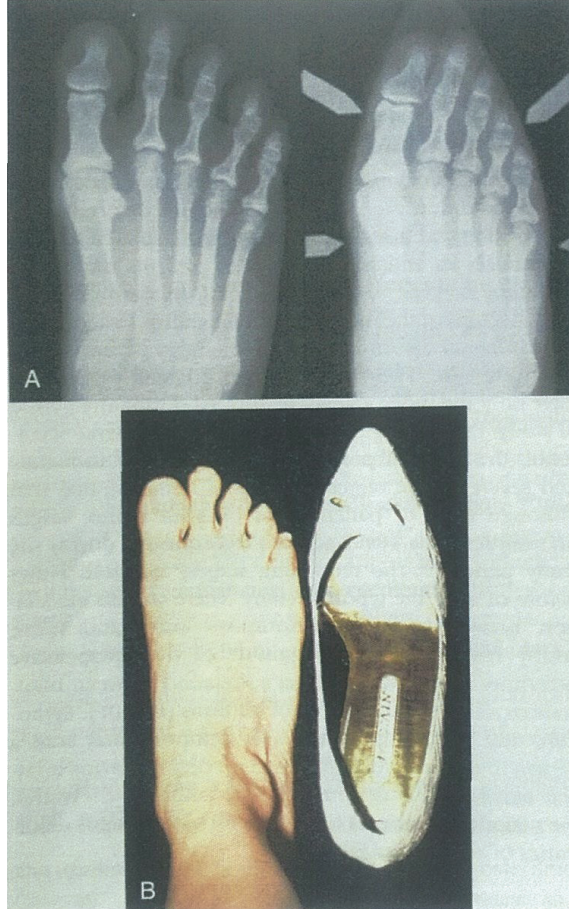
tirir. Ortadaki metatarslar stabil tarsometatarsal eklemler sayesinde yayılmazlar. Bazen 5.metatars yetersiz stabiliteye bağlı olarak laterale sürüklenip taraklı ayak görünümüne sebep olur.(3)

Halluks laterale kaydıkça, küçük parmaklar; özellikle 2.parmak artan basınç altında kalır. Bu basınç karşılığında 2.MTP eklem stabil kalırsa büyük parmak 2.parmağın altına veya bazı durumlarda üstüne sürüklenebilir. Bazı durumlarda da 2.MTP eklem subluksasyonu veya komplet dislokasyonu görülebilir. Bazen ise ikinci MTP eklemi etkileyen bir subluksasyon olmasından ziyade halluksun dış basıncı etkisiyle küçük parmaklar laterale deviye olur.

3.DEMOGRAFİ:

A-Cinsiyet:

Birçok çalışmaya göre kadınlarda giydikleri ayakkabılar daha az fizyolojik olduğundan dolayı HV'a gidiş oranı daha fazladır.



Şekil 6: A, Sol da normal ayak, sağda modaaya uygun ayakkabı içindeki ayak. B, Ayakkabı ve ayağın fotoğrafı.

B- Bilateralite:

Farklı boyutlarda deformiteler olabilmesine ve bu boyut farkı ve semptomlar yüzünden hasta tek taraftan şikayetçi olsa bile bilateral görülme sıklığı daha fazladır. Aile öyküsü ve bilateral bunion ilişkilidir.

C- Kullanılan Dominant El:

Populasyonun %90'ı sağlak olmakla birlikte bunun ayak dominansına ve HV deformite artışına etkisi bilinmemektedir.

D- Meydana Gelme Sıklığı:

Myerson'un çalışmasına göre toplumun %2-%4'ünde HV gelişiyor.

4.ETYOLOJİ:

A-Ekstrinsik Sebepler:

1-Ayakkabı:

Halluks Valgus ayakkabı giyenlerde daha sık görülmekle birlikte giymeyenlerde de görülebilmektedir. Lam Sim-Fook ve Hodgson'un yapmış olduğu çalışmalarda ayakkabı giyen bireylerin %33'ünde herhangi bir derece Halluks valgusa rastlanırken giymeyenlerde herhangi bir derece halluks valgus görülme oranı %1.9 dur.(5) Bu çalışmayı destekler nitelikte olan bir bulguda Japon toplumunun 1970'lerden itibaren batı tarzı ayakkabı giyme alışkanlığı edinmesiyle birlikte rahat ayakkabı giyme dönemlerinde olduğundan çok daha sık halluks valgus görülmesidir. Yine ayakkabı giymeyen Afrika Yerlilerinden Belçika Kongo'su, Yeni Gine ve Güney Afrika'da yaygın halluks valgus deformitesi gösterilememiştir.(6)

Dar ve topuklu ayakkabı giyimi etyolojide suçlanmakla birlikte bu tarzı benimseyen herkesde deformitenin ortaya çıkmayışı bazı intrinsik faktörleri de akla getirmektedir. (5) Bu intrinsik faktörler uygun olmayan ayakkabı giyiminde deformiteyi hızlandırmakla birlikte uygun ayakkabı giyenlerde de deformiteye sebep olmaktadır. Nadir görülen konjenital halluks valgus ve juvenil halluks valgus vakalarına ise bu intrinsik faktörlerin sebep olduğu gösterilmektedir.(7)

B- İntinsik Sebepler:

1- Heredite:

Jonhston'un 1958 yılında tek aileye dayandırarak yaptığı çalışmada halluks valgusun kısmi penetrasyon gösteren otozomal dominant geçişli bir hastalık olduğu ifade edilmiştir.(7) Hardy ve Clapham'in 91 hastalı serisinde %63 hastada pozitif aile öyküsü söz konusudur.(8) Coughlin de aile hikayesi olanlarda halluks valgusun erken başladığını ifade etmiştir.(7)

2- Pes planus:

Pes planusun halluks valgus gelişimine olan etkisi tartışmalı bir konudur. Mann ve Coughlin, HV bulunan yetişkin hastaların çok az bir kısmında ileri derece pes planus olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak nöromusküler rahatsızlıklarla birlikte seyreden pes planuslar dışında halluks valgus gelişimine minimal etkisi olduğu kanısına varmışlardır.(5,7) Hohman ise halluks valgusun daima pes planus zemininde olduğunu savunmuştur. Diğer bazı yazarlar da pes planusun pronasyonda bulunan ayakta gelişmeye meyilli olduğunu belirtmişlerdir. Pes planuslularda halluks valgus deformitesi daha hızlı ilerler.(7)

3- Metatarsus primus varus:

Sıklıkla 1. ve 2. metatars arasındaki açının halluks valguslularda artmış olduğu 1925'te Truslow tarafından belirtilmiştir. Lapidus; 1. Metatars diafizi ve başında görülen abduksiyon ve medial rotasyona bağlı olarak başparmakta valgus defromitesi ve medial rotasyon olduğunu söylemiştir. Medial kuneiformun distal eklem yüzünün distal, lateral ve posteriora eğiminden dolayı 1.metatarsın pozisyon değiştirdiğini belirtmiştir.(7)

Metatarsus primus varus, juvenil tip halluks valgusla erişkin tip halluks valgusla olduğundan çok daha sıklıkla ilişkilidir. Yetişkinlerde halluks valgusa sekonder olduğu düşünülürken genç yaşlarda halluks valgus gelişimi için predispozan faktördür.(7)

4- Birinci metatarsın uzunluğu:

Juvenil halluks valgusta hastaların %30'unda 1.metatars uzun, %30'unda kısa ve %40'ında 2.metatarsla aynı uzunlukta bulunmuştur. Coughlin, yaptığı çalışmada uzun 1.metatarsı olanlarda HV açısını yaklaşık 5 derece fazla bulmuştur.(7)

5- Metatarsoküneiform eklemde hipermobilité:

İlk olarak 1928'de Morton ayakta 1.sıranın fazla hareketliliğini gündeme getirmiştir. Daha sonra Lapidus 1.metatarsoküneiform eklem hipermobilitésinin halluks valgusa predispozan faktör olduğunu öne sürmüştür.(9) Birinci parmak hipermobilitésinin halluks valgusa neden olduğu belirtilip tedavi edilse bile bu durum kantitaif olarak belirtilemediği için preop ve post op mobilite miktarı hakkında bir kanıt sunulamamıştır.

Fizik muayenede MTK eklemde normalden daha fazla hareketlilik saptanması ve 2.MTK eklemde patoloji olmaksızın 2.metatars başı altında semptomatik diffüz kallus varlığı olmasıyla bahsedilir. Ancak bu kallus oluşumu 35 derece üzerindeki HV vakalarında 1.metatars başının tam olarak yük taşınamaması sebebiyle 2.metatars başı altında oluşan kallusla karıştırılmamalıdır. Stabil bir eklemeye göre hareketli MTK eklemde halluks valgusla daha ilişkili olduğu düşünülmektedir.(7)

Mann ve Coughlin HV'lu hastalardaki bariz birinci parmak hiper-mobilitésinin oranını %5 olarak vermektedirler.(7)

6-Bağ laksitesi:

Carl ve arkadaşları juvenil hasta gruplarında fizik muayene ile saptanabilen %69 generalize laksisite belirtmişlerdir ve bağ laksitesini bir çok başka yaygın gibi etyolojik bir neden olarak kabul etmişlerdir.(7)

7- Aşil kontraktürü:

Normalde Morton tarafından 15° olarak belirlenen ayak dorsifleksiyonu aşil kontraktürü sebebiyle kısıtlanırsa HV gelişiminin kolaylaşabileceği Coughlin ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Ayağın eksternal rotasyona zorlanması veya ayağın medial sınır boyunca yuvarlanma hareketi oluşması sonucu oluşan tekrarlayıcı strese bağlı olarak halluks valgus gelişme riski ortaya çıkar.(7)

8- Diğer Faktörler:

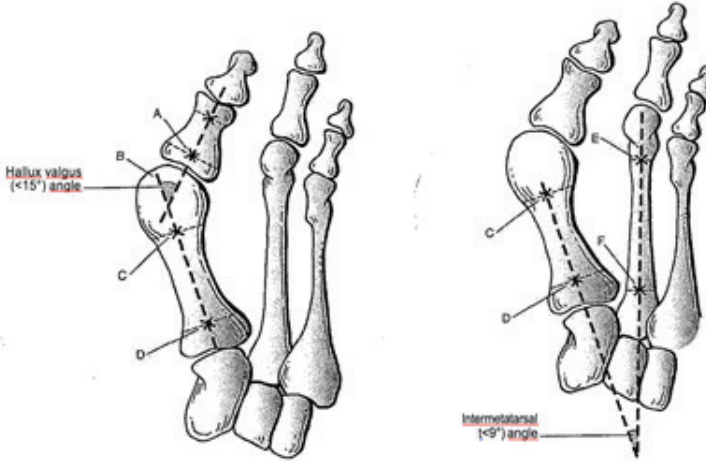
İkinci parmağın amputasyonu ve 2.metatars başı rezeksiyonu sonrası 1.parmağa sağlanan muhtemel desteğin kaybı söz konusu olduğundan halluks valgus gelişir.(7)

Romatoid artrit veya gut gibi 1.metatarsofalangeal eklem tutulumu yapan hastalıklarda ligament stabilitesinin bozulması sonucu halluks valgus gelişebilir.(10) Birinci metatarsofalangeal eklem kapsülünün medialinden kaynaklanan ve ganglion oluşumuna sebep olan kistik dejenerasyon halluks valgus ortaya çıkmasına sebep olabilir.(7) Serebral palsi, serebrovasküler olay ve ayağın postpoliomyelitik parezisinde halluks valgus deformitesine rastlanır. (10)

5. RADYOLOJİK VE ANATOMİK DEĞERLENDİRME:

A- Halluks Valgus Açısı:

Ayakta basarak çekilen AP grafide, birinci metatarsla proksimal falanks akslarının çizilip aradaki açının ölçülmesiyle bulunur. Bu akslar çizilirken 1. metatars ve proksimal falanksın distal ve proksimal metafizlerinin lateral ve medial korteksleri arası mesafenin tam orta noktaları alınarak çizilir. Normalde 15°'yi geçmez, hafif deformitenin 20°'ye kadar olabileceği kabul edilirken, orta deformite için 20°-40°, ağır deformite için ise 40°'den fazla açı değerleri söz konusudur.(7)



Şekil 7- Halluks Valgus açısı. İşaretler proksimal falanks ve birinci metatars middiafizyel bölgesinde medial ve lateral kortekslerden eşit mesafeye konulur. A ve B noktalarından çizilen hat ile proksimal falanksın uzun eksenini belirleriz, C ve D noktalarından çizilen hat ile birinci metatarsın uzun eksenini belirleriz. Birinci metatarsın (CD hattı) ve proksimal falanksın (AB hattı) diafizyel eksenlerinin kesişmesi ile oluşan halluks valgus açısıdır.

Birinci-İkinci metatars arası açı. Mid-diafizyel referans noktaları birinci ve ikinci metatarsın proksimal ve distal mid-diafizyel bölümünde medial ve lateral kortekslerden eşit mesafede işaretlenir. Hem birinci (CD hattı) hem de ikinci metatars (EF hattı) için uzun eksenler çizilir. Bu iki eksenin kesişimi birinci-ikinci metatarslar arası açıdır.

B- İntermetatarsal Açı:

Ayakta basarak AP çekilen grafide, birinci ve ikinci metatarsların distal ve proksimal metafizyel bölgelerindeki medial ve lateral korteksler arası mesafenin tam orta noktaları alınarak çizilir. Normali 9° 'den az iken, 9° - 11° hafif deformite, 11° - 16° orta deformite ve 16° 'nın üstünde ağır deformite olarak kabul edilir.(7)

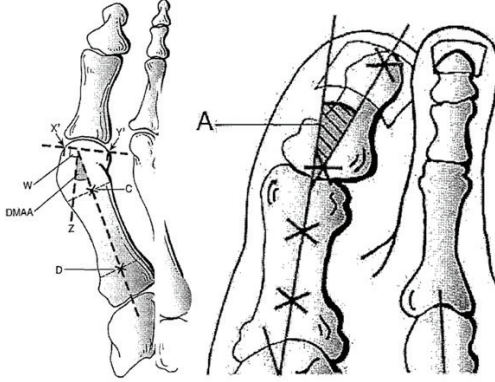
C- Distal Metatarsal Artiküler Açı (DMAA):

Basarak ayakta AP grafide, distal metatarsal eklem yüzünün metatars uzun eksenine olan ilişkisini verir. Birinci metatarsın eklem yüzünün en dış ve en iç noktalarına işaret konulur. Bu iki noktayı birbirine birleştiren çizgi eklem lateral eğimini verir. Bu artiküler hatta, ayrı dik bir çizgi çizilir. Bu çizgi ile birinci metatars uzun aksı arasındaki açı DMAA'dır. Normali 6° ve altıdır.(7)

D- Halluks Valgus İnterfalangeus:

Halluksun proksimal ve distal falankslarındaki ilişkide proksimal falank-

sın bazisinin eklem yüzüne dik çizilen çizgi 10° 'den fazla laterale deviye olmaz. Bu çizgi proksimal falanksa geçerken 10° 'den fazla laterale deviye olursa halluks valgus interfalangeus deformitesine sebep olur. Sorto ve ark. (11) Halluks valgus ve Halluks valgus interfalangeus arasında ters bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.



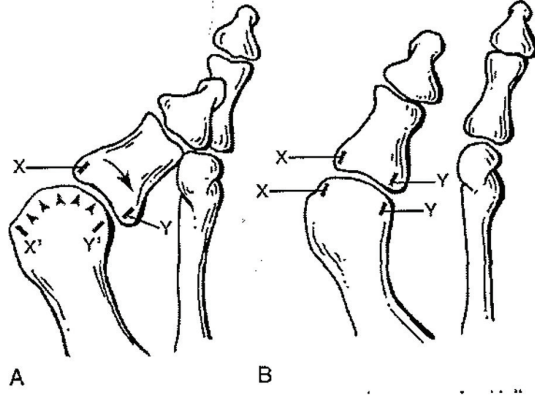
Şekil 8: Distal metatarsal artiküler açı (DMAA). Birinci metatars distal eklem yüzü ile birinci metatars uzunlamasına eksenindeki ilişkiyi tanımlar. Distal falanks eksenini ile proksimal falanks uzunlamasına ekseninin kesişimi halluks valgus interfalangeal açıdır.

E- Birinci metatarsokuneiform eklem (MTC) Uyumu:

Metatarsokuneiform eklem hem genişlemiş 1-2 intermetatarsal açı hem de artmış halluks valgus açısı için anahtar faktördür. Metatarsokuneiform eklem oryantasyon ve fleksibiliteside gelişen deformite de önemli rol oynar. 1. Metatarsin proksimal eklem yüzü, 1. kuneiformun distal artiküler yüzüyle eklenir. Bu eliptik konkav eklem yüzü transverse (koronal) planda oryante olur ve hareketlidir. Normalde bu eklem mediale deviye olur, fakat bazı vakalarda belli derecelerde medial inklinasyona sahiptir ki; bunun instabilite ile sonuçlandığı düşünülür. Ewald (12) ve Bernsten (13) eklem oblik olarak yönlendiğinde, 1. metatarsin mediale meylettğini ve HV deformitesinin çok daha fazla olduğunu belirtirler. Metatarsokuneiform eklem çeşitlerinden düz olanın mı, eğimli olanın mı yoksa oblik olanın mı artmış olan 1-2 intermetatarsal açıyla ilişkili olduğu tartışmalıdır.

F- Birinci metatarsofalangeal eklem uyumu:

AP ayakta basarak çekilen grafide, proksimal falanksın bazisi ile birinci metatars başındaki eklem yüzleri arasındaki ilişki incelenerek belirlenir. Falanks ve metatars başındaki eklem yüzlerinin en iç ve dış noktaları işaretlenir. Uyumsuz, sublukse deformitelerde proksimal falankslardaki noktalar karşılıklarına gelen metatars başındaki noktalara göre laterale migre olurlar. Uyumlu deformitelerde noktalar karşılıklıdır.



Şekil:9 Uyuma karşı subluksasyon. A, Subluksasyonla (uyumsuz eklem) birlikte olan HV. B, Sublukse olmayan (uyumlu) metatarsofalangeal eklem ile birlikte olan HV.

G- Medial Eminens:

HV'un anahtar komponentlerinden bir tanesi medial eminensin boyutudur. Bu çıkıntı yeri çoğunlukla ağrının ve ayakkabıya bağlı rahatsızlığın odaklandığı yerdir.(14) 1.metatarsin diafizinin medial sınırından çizilen çizgi ile medial eminensin en geniş yerinden buna çizilen dik çizgi aracılığıyla boyutu ölçülür.

6. SINIFLANDIRMA:

Mann ve Coughlin' in önerdiği sınıflandırma da deformite üçe ayrılmıştır.(3)

A- Hafif Bunion Deformitesi:

HV açısı 20° 'den az olmakla birlikte deformiteyi oluşturan etkenlerden biri halluks valgus interfalangeustur. 1.metatarsofalangeal eklem uyumludur ve intermetatarsal açı 11° 'den azdır. Dorsomedial keskin sırta sahip ağrılı medial çıkıntıdan yakınan bu hastaların radyografilerinde sesamoidlerin çoğunlukla anatomik pozisyonda olduğu görülür ancak; bazen fibular sesamoidin subluksasyonu da mevcuttur.(3)

B- Orta Bunion Deformitesi:

Orta bunion deformitesinde eğer distal metatarsal artiküler açı anormal değilse, genellikle 1.metatarsofalangeal eklemden subluksasyon görülür. HV deformitesi 21° - 40° arasındadır. Başparmak 2.parmağa bir miktar basınç uygulayabilir. Başparmakta pronasyon mevcuttur. Fibuler sesamoid %75-%100 arasında subluksedir. Intermetatarsal açı da 11° - 18° arasındadır.(3)

C- Ağır Bunion Deformitesi:

Baş parmağın 40°'den fazla lateral deviasyonu mevcut olup, çoğu kez 2.parmakta 1.parmağa göre üste veya alta yer değiştirmeye sonlanır. Baş parmak orta derece prone pozisyonundadır. 1.metatarsfalangeal eklemdaki fonksiyonel kayıp nedeniyle 2.metatars başının plantar yüzünde ağırlı bir transfer lezyon gelişebilir. Radyografik incelemelerde 1.metatarsfalangeal eklemda önemli derecede subluksasyon ve fibular sesamoidde %100 lateral subluksasyon görülür. İntermetatarsal açı da 16°- 18°'den fazladır.(3)

7. FİZİK MUAYENE:

HV değerlendirilmesinde hastanın ana şikayeti iyice sorgulanıp belirlenmelidir. Ana şikayet hastaların çoğunda ayak başparmağı medialinde ağrıdır. İkinci bir şikayet sebebi ise 2.metatars başı altında yer alan keratozdur. Bir diğer sık rastlanan durum da metatarsaljidir. Nispeten daha ılımlı şikayetler ise; interdigital nöromalar, küçük parmak deformiteleri, nasırlar ve kaluslardır. Hastanın günlük aktivite düzeyi, atletik durumu, mesleği, giydiği ayakkabı tarzı, ameliyatı kabul etme gerekçeleri kayıt altına alınmalıdır.(7)

Hasta ayaktaiken yürüyüşü, duruşu inspekte edilmeli ve bu esnada ayak baş parmağındaki ve diğer küçük parmaklarda var olabilecek deformiteler ile birlikte ayağın kemerleri ve arka ayak gözlenmelidir. Özellikle halluksda ki pronasyon miktarı değerlendirilmelidir.(7)

MTP eklemde aktif ve pasif hareket açıklığı, hasta oturur pozisyonda iken, ayağın plantar yüzü ve proksimal falanksın iç aksı mihenk noktası alınarak yerleştirilen açı ölçeği ile ölçülür. Nötral pozisyon 0° olarak tespit edilip, bu noktaya göre plantar ve dorsal fleksiyon ölçülür. 45 yaş üzerindeki erişkinlerde 1.MTP eklemdaki ortalama pasif eklem hareket açıklığı 67° dorsifleksiyon ve 20° plantar fleksiyonun toplamıyla 87° olarak bildirilmiştir. Birinci MTP eklemda sinovit, krepitasyon ve ağırlı noktaların varlığı dikkatlice palpe edilerek belirlenmelidir. Medial çıkıntının dorsomedial kütanoz sinir üzerindeki muhtemel irritasyon etkileri palpe edilerek aranmalıdır.(7)

1.MTP eklem nazikçe dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon yaptırılırken, ne kadar düzelme sağlanabildiğini görmek için deformite elle redükte edilmeye çalışılır. 1.metatarsoküneiform(MTC) eklemde mobilitesi de muayene edilir. Bu muayenede 1.MTP eklem bir elin baş ve işaret parmakları arasına alınırken diğer elle 2.MTP eklem aynı şekilde tutulur. 1.metatars dorsomedial ve plantar lateral yönlerde hareket ettirilir. Daha sonra bunun aynısı diğer ayakta yapılarak karşılaştırılır. Mann ve Coughlin'in serisinde HV'lu hastalarda patolojik I.MTC hiper mobilitesi %5'in altında bulunmuştur. (7)

8. TEDAVİ:

HV'un tedavisinde öncelikle, cerrahimi yoksa konservatif yöntemleremi başvurulacağı belirlenmelidir. İlk etapta cerrahinin hasta üzerindeki muhtemel olumsuz etkileri göz önünde bulundurularak konservatif yöntemler denenmelidir. Buna rağmen deformitenin çok şiddetli, ağrının ve dolayısıyla hasta memnuniyetsizliğinin çok olduğu ve konservatif tedavilerin etkisiz kalacağı düşüncesi hakimse doğrudan cerrahi kararı da alınabilir. Cerrahi kararı, hastanın işlerini rahat bir şekilde yerine getirebilmesi durumunda isteğine göre ertelenebilir. Deformitenin ilerlemesini önlemek amacıyla cerrahi uygulaması halluks valgustaki endikasyonlardan biri değildir. Hastanın asıl şikayeti, mesleği, sosyal aktiviteleri ve hobileri tedavi kararı alırken göz önünde bulundurulacak en önemli faktörlerdir. En önemlisi ise hastanın beklentilerinin ne olduğu ve uygulanacak tedavi yöntemiyle hastanın beklentilerinin ne kadar karşılanacağıdır. (15)

A- Konservatif Tedavi:

Konservatif tedavi bunionu olan pek çok hastada semptomları rahatlatmak için yeterli olacaktır. Klinik semptom veren hafif deformitelerin ne kadar progrese olduğunu takip edebilmek için periyodik olarak muayene ve grafilerle takip edilmelidirler. Pes planusu veya fleksible flatfoot deformitesi olanlarda orteز kullanımı tedaviye yardımcıdır.(7)

Ayakkabı seçimi medialdeki çıkıntıda baskıyı azaltacak tarzda olmalıdır. Yumuşak geniş tabanlı ve yüzeyide yumuşak deriden imal edilmiş ayakkabılar semptomları ciddi derecede azaltır. Bunyon üzerindeki bası noktalarının giderilmesi de faydalıdır. Ciddi deformitelere rağmen cerrahi tedaviyi tercih etmeyenlerde özel yapım ayakkabılar faydalı olabilir. Gece atelleri, bunyon yastıkçıları, bunyon destekleri ve diğer ticari aletler de semptomların giderilmesinde fayda sağlayabilir. Ayakkabı modifikasyonu ağrılı bunyonlu hastalarda semptomatik düzelmeyi sağlayacak en önemli etmendir.(7)

Deformitenin ilerlemesini önlediği halen tam olarak net olmayan orteز kullanımı ayakkabı içinde yer işgal ettiği için hastaya rahatsızlık verebilir. Ayrıca medial çıkıntı üzerine basınç yapabileceği için semptomları azaltmak yerine arttırabilir.. Durman ve ark. post op orteز kullanımını önerirken Canale ve ark. post op orteز önermemişlerdir. Kilmartin ve ark. ise orteز kullanan hastalarda H V açısının arttığını tespit etmiş ve orteز kullanımının deformitenin ilerlemesini durdurmadığını belirtmiştir.(7)

Konservatif tedavi ile deformitede ilerleme olması ve semptomların hafiflememesi durumunda cerrahi tedavi planlanmalıdır. HV çok hızlı ilerleyen bir hastalık olmayıp genellikle zamana yayılarak oluşur. Cerrahi kararı kozmetik sebeplerle alınabilmekle birlikte asıl cerrahi endikasyonları ağrı ve rahatsızlık hissi verir.(7)

Bağ laksisitesi, hiperelastisite ve nörolojik bozukluklar gibi nüks ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda cerrahi çok acil olmayıp konservatif tedavi denenebilir. Cerrahi kararı verirken ameliyatın titizlikle planlanması post op nüks ihtimalini azaltır.(7)

B- Cerrahi Tedavi:

1-Karar verme:

Cerrahi tedaviye karar vermeden önce her deformitenin aynı olmadığını bilmesi gerekir. Geçmişte her türlü HV deformitesi için cerrahlar tarafından aynı tip cerrahi prosedürler uygulanmaktaydı. Deformite değerlendirilirken bir çok değişik faktör göz önüne alınmalıdır. Eğer bu değişik faktörler göz önünde bulundurulmaksızın tüm hastalarda aynı tipte cerrahi teknik uygulanırsa tatmin edici sonuç alma oranı düşecektir.(7)

HV için cerrahiye karar verme aşamasında; hastanın temel şikayeti, mesleği ve sportif aktivite düzeyi, fizik muayene bulguları, radyolojik değerlendirme bulguları, ayağın nörovasküler durumu, hastanın beklentileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlerden hastanın beklentileri dışındakiler objektif olarak değerlendirilebilir. Cerrahi işlem uygulanacak hastaların çoğu ameliyatın sonucu hakkında yeterli bilgiye sahip değildirler ve dolayısıyla beklentileri konusunda bilinçsizdirler. Hastaların büyük bir kısmı, daha önce sahip oldukları aktivite yeteneklerine ameliyat sonrasında sahip olamayacaklarını bilmedikleri için memnuniyetsiz olabilirler. Bu hastalar post operatif dönemde muhtemel komplikasyonlardan eklem sertliği, ağrı, bir miktar deformitenin devam etmesi gibi konular hakkında bilgilendirilmelidir. Bazı bayanlar ameliyat sonrası moda uygun topuklu ayakkabıları rahatlıkla giyebileceklerini beklemektedirler, dolayısıyla ameliyat sonrası memnuniyetsiz olabilirler. Coughlin ve ark.nın 300'ün üzerinde hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların 1/3'ünün HV ameliyatını istediği tarzda ayakkabı giymek için olduğunu ve bunların da ancak 2/3'ünün istediği sonuca ulaştığını belirtmişlerdir.(7)

Ameliyat sonrası dönemde memnuniyetsizliğe bağlı problemin büyük olabileceği bir diğer hasta grubu da hayatlarını ayakları üzerinde yaptıkları aktiviteyle kazanan sporcular, dansçılar ve bunun gibi mesleği olan profesyonellerdir. Eğer yapılacak ameliyat hastanın mesleki yeteneklerinin zarar görmesine sebep olarsa ameliyattan kaçınılmalıdır.

Literatürde HV deformitesini düzeltmek için 100'den fazla cerrahi teknik tanımlanmış olmakla birlikte bu tekniklerin hiç biri tüm deformiteleri düzeltmek için yeterli değildir. Tedavideki primer amaç deformitenin anatomik olarak düzeltilmesi ve uzun dönemde tatmin edici sonuçlar elde edilmesidir. HV'un cerrahi tedavisinde ideal olan; MTP eklem anatomik dizilimi sağlanırken, MTP eklem kompleksinin normal biyomekanizmasının ve yük transfe-

rindeki işlevinin bozulmadan devam etmesidir. Metatars uzunluğunun aşırı kısalması veya metatars başında dorsal deplasmana neden olan teknikler avasküler nekroza neden olurlar.(7)

Mann ve Coughlin tarafından tedavi planlamasında tanımlanmış bir algoritma mevcuttur. Buna göre deformitenin radyolojik özelliklerine göre üç ana gruba ayrılır: uyumlu eklem , uyumsuz(sublukse) eklem, artroz gelişmiş eklem. Hiçbir algoritma herşeyi kapsayamaz, ancak bu algoritma cerrahi değerlendirmelerin kategorize edilmesine yardımcı olmaktadır. Bu algoritma kullanılırken cerrah ilk önce eklem uyumlu olup olmadığına bakmalıdır. Uyumlu bir eklemi olan halluks valgusta uygulanacak cerrahi yöntemin uyumunu bozmamalıdır. Uyumlu eklem sahip olan hastaların çoğunda medial çıkıntı üzerinde ağrı yakınması vardır. Uyumlu eklem sahip hafif deformitelerde, distal metatarsal osteotomi gibi, eklem dışı cerrahi teknikler tercih edilir; çünkü yumuşak dokuya yapılacak bir girişim uyumlu eklemi uyumsuz hale getirebilir. Uyumlu eklemi olan hastalarda **Chevron girişimi, Distal yumuşak doku girişimi, Medial çıkıntının eksizyonu ile birlikte Akin girişimi** teknikleriyle tatminkar sonuçlar elde edilir.

Uyumsuz bir metatarsofalangeal eklem varlığında proksimal falanks metatars başı üzerinde laterale sublukse durumdadır. Bu durumda proksimal falanksı metatars başına oturabilecek bir teknik gereklidir. Deformitenin şiddeti değişkenlik gösterdiğinden seçilecek yöntem buna göre belirlenir. Coughlin deformiteyi hafif, orta ve ağır olarak üçe ayırır.(7) Hafif deformitede HV açısı 20°'den ve intermetatarsal açıda 11°'den azdır. Coughlinin bu durumda önerdiği teknikler şunlardır: **60 yaşından gençlerde Chevron girişimi, Proksimal metatarsal osteotomi ile birlikte veya olmaksızın distal yumuşak doku girişimi, Mitchell girişimi.**

Orta şiddette deformitelerde HV açısı 40°'nin altındadır ve IM açısı 13°'nin üzerindedir. Bu durumda Proksimal metatarsal osteotomilerle birlikte distal yumuşak doku girişimi, Mitchell girişimi, Scarf prosedürü(midshaft osteotomi) teknikleri önerilir.

Orta deformitelerin tedavisinde, yüksek dereceli grupta genellikle yeterli düzelme sağlayamayabileceğinden, Chevron prosedürü önerilmez. Daha düşük dereceli orta deformite grubunda başarılı sonuçlar sağlayabileceğinden dolayı ise kullanılabilir.

Ağır deformitelerde HV açısı 40°'den, IM açı ise 20°'den fazladır. **Proksimal metatarsal osteotomi ile birlikte distal yumuşak doku prosedürleri, Scarf prosedürü, 1.MTP eklem artrodezi** önerilir. Ciddi deformitelerde düzeltme miktarı yetersiz olduğu için, distal osteotomiler (Mitchell, Chevron) önerilmez.(7)

Birinci metatarsokuneiform eklem hiper MOBİLİTESİ sebebiyle oluşan HV deformitelerinde metatarsokuneiform eklem artrodezi ile birlikte distal yu-

muşak doku girişimi önerilir. Metatarsofalangeal eklemden yoğun artroz olduğu durumlarda uygun dizilimi sağlamaya yönelik girişimler eklemden sertlik ve ağrıyla sonuçlanacağından dolayı metatarsofalangeal eklem artrodezi yapmak daha uygundur. Sonuçta deformitenin nüks etmediği ağrısız, stabil bir sonuç elde edilir. Ayakta fazla kalmayan olgularda protez kullanılabilir fakat zamana karşı dayanıksızdırlar ve sonuçta revizyon gerekir. Aktif ve spor aktivitesi yüksek hastalarda protezler kontrendikedir.

2-Cerrahi girişimler:

Halluks valgusun 100' den fazla bildirilen cerrahi tedavisi mevcuttur. Bunların en sık kullanılan belli başlılarına değinilecektir.

3-Keller girişimi:

Proksimal falanksın yaklaşık 1/3'ünün rezeke edildiği kompleks olmayan bir ameliyattır. Yapılan girişimle dekomprese edilen eklem sayesinde yumuşak doku yapılarında gerginlik azaltılmış olur ve böylece deformite düzeltilmeye çalışılır. Geçmişte çok sık kullanılmış olan bu teknikte bazı kısıtlamalar mevcuttur. İntermetatarsal açıda düzelme sağlanamayan bu teknikte nüks de sıktır.(16) Birinci sıra fonksiyonlarının belirgin oranda azaldığı bu teknikle ilgili Donley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre birinci parmakta plantar fleksiyon gücü %40 oranında azalmaktadır.(17) Olguların %20-%40'ında 1.metatars dışındaki metatarslarda aşırı yüklenmeye bağlı transfer metatarsalji görülür.(18) Başarısız olmuş Keller girişiminin düzeltilmesi ilave yumuşak doku gevşetmeleri gerektirir ve çoğunlukla da hasta memnuniyetsizliği ile sonuçlanır.(19) Genel olarak MTF eklem füzyonu en iyi seçenek olmakla birlikte azalmış kemik stoğu ve kısalık gelişmiş olması zorluk derecesini arttırır. Bir diğer seçenek de interpozisyon artroplastisidir.

4-Distal yumuşak doku girişimi:

Birinci dorsal web üzerinden girilerek yapılan insizyon sonrası m.ad- duktör hallucis tendonu ve lateral sesamoid asıcı ligament olarak da adlandırılan lateral eklem kapsülü gevşetilmelidir. Bu girişimle laterale sublukse olan sesamoidlerin birinci metatars başı altındaki oluklarına redukte olması sağlanır. Halluks varus deformitesine sebep olabileceği için lateral kollateral ligament gevşetilmez ve intakt bırakılır. Bunyon eksizyonu sonrası eklem kapsulu plike edilir.

Mann ve Coughlin yaptıkları çalışmada distal yumuşak doku girişimi sonrası HV açısının ortalama 14.8°, IMA'nın ise 5.2° azalmakta olduğunu, %11 oranında ise halluks varus geliştiğini tespit etmişlerdir.(5) İntermetatarsal açının 15°nin üzerinde olduğu olgularda distal yumuşak doku girişimi anlamlı oranlarda başarısız olmaktadır.(20) Yumuşak doku girişimi HV deformitesinin düzeltilmesinde önemli olmakla birlikte tek başına yeterliliği sorgulanmalıdır.

5- Birinci metatars osteotomileri:

Osteotomileri distal ve proksimal olarak ele alabiliriz. Distal osteotomiler daha sıklıkla hafif ve orta deformitelerde tercih edilirken, artmış intermetatarsal açıyı düzeltmede daha etkili olan proksimal metatarsal osteotomiler ise orta ve ağır deformitelerde tercih edilir. Distal osteotomilerde genellikle daha az invaziv olan girişimler yeterli olabileceğinden iyileşme süreleri daha kısadır. Scarf ve Ludloff gibi orta diafiz popüler girişimler de mevcuttur. (21) Birinci metatars osteotomisi için seçilen teknik uygulama ve gerektiğinde revize edilebilme açısından kolay olmalıdır. Transfer metatarsaljiden kaçınmak için 1.metatars uzunluğu korunmalıdır. Seçilen teknik HV, IMA ve DMAA tümünü düzeltebilecek nitelikte olmalıdır. Cerrahi işlem sırasında metatars başının dolaşımı mümkün olduğunca korunmalıdır ve uzun dönem takiplerde nüks düşük olmalıdır.(21)

6- Distal metatars osteotomileri:

a. Wilson girişimi:

Metatars başının laterale ve proksimale kaymasını sağlayan distal medialden proksimal laterale yapılan oblik metafizyel bir osteotomi şeklidir. Bu teknikte HV açısı ve IMA'da düzelle sağlanabilir.

b. Mitchell osteotomisi:

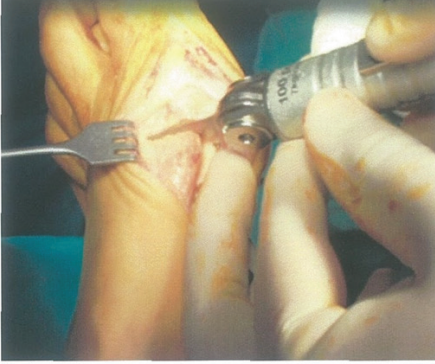
Bu teknik metatars boynundan lateral kortekste bir basamak kalacak şekilde uygulanan ikili bir osteotomiden oluşur ve bu basamak metatars başı üzerine oturtulmaya çalışılır. Başa yakın parça laterale ve plantara doğru deplase edilir. Takiben drillenmiş olan deliklerden geçirilen suturle tespit edilir. Bu teknikte başarı oranı %90 civarındadır.(22) Mitchell osteotomisinin önerildiği kriterler 15° 'ye kadar olan intermetatarsal açı ve 35° 'ye kadar olan HV açısıdır. Basamak oluşturmak için yapılan kemik kesisi sebebiyle birinci metatars kısalığı gelişebilir. 1.metatars kısalığı, osteotomi sebebiyle gelişen instabiliteye bağlı oluşan dorsal malunionla birleşince transfer metatarsalji görülebilmektedir.(23)

c. Distal chevron osteotomisi:

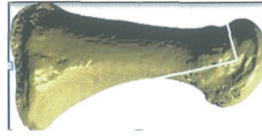
Metatars boynunun V şeklinde osteotomize edildiği bu teknikte başa yakın fragman laterale deplase edilir. Kısalık gelişiminin minimal olduğu bu girişimde ayrıca dorsifleksiyona karşı da stabilite mevcuttur. Chevron osteotomisi hafif ve orta şiddette deformiteler için önerilmektedir. Transfer metatarsaljinin minimal olduğu açı sınırları intermetatarsal için 4° ila 8° , HV için ise 11° ila 18° değerlerinde yapılan cerrahilerin sonucundadır. Bu teknik en sık olarak DMAA'nın normal olduğu uyumlu olmayan deformiteler de önerilmektedir. Ayrıca bu teknikte DMAA'nın artmış olduğu olgularda medial tabanlı bir kamanın çıkartılmasıyla metatars başının mediale rotasyonu sağlanabilir.(24) Tekniğin bu şekliyle adın biplanar chevron osteotomisi denir.

d. Modifiye chevron osteotomisi:

Kesinin apeksi eklemin en az 1 cm proksimalinde ve osteotominin plantar ayağı dorsal ayağının ortalama iki katı olacak şekilde ayarlanır. Chevronun apeksi longitudinal metatarsal aksın dorsalinde kalır ve aradaki açı 70° - 80° aralığında olmalıdır.



• Osteotomi



Şekil 10: Uzun Plantar Bacaklı Modifiye Chevron Osteotomisi.

7- Diafizyel osteotomiler:

İntermetatarsal açının 14° - 20° arasında olduğu olgularda diafizyel osteotomiler tercih edilir. Bu osteotomilerle diafizin longitudinal ayrılması ve intermetatarsal açığı düzeltmek için metatarsın translasyon (Scarf) veya rotasyonu (Ludloff) sağlanabilir. Bu girişimleri takiben sıklıkla medial kapsül plikasyonu yapılır.

a. Modifiye ludloff osteotomisi:

Metatarsoküneiform eklemin 2mm distalinde dorsal korteksten plantar kortekse doğru distalden inferiora uzanan bir osteotomi şeklindedir. Yapılan osteotomi ile metatarsın uzun aksına doğru 30° 'lik bir açı oluşmaktadır. Takiben distal parça proksimal parça üzerinde laterale kaydırılarak 2 adet vida ile tutturulur. Bunu yaparken osteotominin bir miktar daha açlandırılması ile metatars başının plantar yöne doğru deplase edilmesi de mümkündür. Böylelikle metatars başının dorsale açılması ve 2. metatars üzerine fazla basınç yüklenmesinin önüne geçilmiş olur.

b. Scarf osteotomisi:

Lateralden geçerken plantar yönde eğimlenen ve diafiz uzunluğu boyunca yapılan longitudinal osteotomide plantar deplasman da mümkündür. Osteotomi sonrası metatars başı ve plantar kortikal parçalar laterale translase edilir ve osteotomi hattı 2 adet vida ile tespit edilir. Metatars başının translasyonuna dayalı olan bu teknikte kısalık DMAA artışının önüne geçilmiş olur. (22) İntermetatarsal açının 18° - 20° kadar çıktığı olgularda scarf osteotomisi

önerilmektedir.(23) Osteotomiye AKiN teknigiyle proksimal falanks mudahalesi de eklenerek düzeltici etki arttırılabilir.(21)

8. Bazal osteotomiler:

Bu tekniklerde osteotominin yüksek yerleşimi nedeniyle daha uzun bir manivela kolu vardır ve dolayısıyla düzeltici kuvvetleri fazladır. Açık kama, kapalı kama, kresenterik ve bazal chevron şeklindeki bu osteotomilere genellikle bir distal yumuşak doku prosedürü eklenmektedir.

a. Proksimal kama osteotomisi:

Açık kama osteotomisi grefte ihtiyaç duyar ve uzamaya sebep olur. Medialdeki yapıları gerdiği için bu teknikte sertlik gelişme riski yüksektir. Kapalı kama osteotomisini uygulamak daha basit olmasına rağmen anlamlı kısalığa sebep olmaktadır.(18)

b. Kresentik osteotomi:

Metatarsoküneiform eklem 1cm distalinden kresentik şekilli bir testere ile konkavite proksimale bakacak şekilde dorsal bir insizyonu takiben yapılan osteotomidir. Osteotomiyi takiben metatars gövdesi laterale döndürülerek osteotomi hattı lag vidası veya Kirschner telleri ile tespit edilir. Metatars kısalığı gelişmesi önlenir. HV ve IMA açılarının düzeltilmesi açısından %90'a varan memnuniyet bildirilmiştir.(25) İnstabilite ve malunion sebebiyle transfer metatarsalji olabilir.(21)

c. Proksimal chevron osteotomisi:

Kresentik osteotomiye göre hem daha kolay, hem de daha stabildir. Transfer metatarsaljiye daha az sebep olduğu bildirilmektedir.(25) Metatars medialinden proksimal tabanlı, V şeklinde bir osteotomi yapılır. Metatars gövdesi kesinin inferior bacağı üzerinde laterale döndürülür ve eksize edilmiş olan medial çıkıntı greft olarak kesinin süperior bacağına yerleştirilir.

9. Artrodezler:

a. Birinci metatarsofalangeal eklem artrodezi:

Metatarsofalangeal eklemden şiddetli artroz bulgularının olduğu ve romatoid artritle hastalarda endike olan bir tekniktir. Çok ağrılı ya da başarısız cerrahi girişimleri takiben tekrarlayan deformitelerde, nöromusküler hastalıklara sekonder gelişen HV deformitesinde, kısmen de yaşlı hastalarda uygulanır.

b. Birinci tarsometatarsal eklem artrodezi (lapisus prosediri):

Yaygın ligamentöz laksiteyle birlikte birinci tarsometatarsal eklemden hiper mobilitesi olan hastalarda, distal yumuşak doku girişimiyle birlikte uygulanır. Mann ve Coughlin'e göre bu girişimin sıklığı %3-%5 arasındadır.(9)

Hipermobilite tanısı daha çok klinik olarak konabilen ve kantifiye edilmesi çok fazla mümkün olmayan bir özelliktir. Bu teknik aynı zamanda birinci ve ikinci tarsometatarsal eklemden dejeneratif değişiklikler varlığında ve intermetatarsal açının 20°'den fazla olduğu ağır deformitelerde endikedir. Girişimin kontrendike olduğu durumlar, birinci metatars bazisindeki epifizin halen açık olduğu adolesanlar, birinci metatarsında kısalık olan veya birinci metatarsofalangeal eklemden dejeneratif değişiklikleri olan hastalardır. Girişimin teknik olarak zor ve iyileşme süresinin uzun olduğu bu yöntemde morbidite oranı da metatars osteotomilerine göre daha yüksektir.(26) Kısalığa sebep olan bu teknikte mümkün olduğunca az kemik rezekle edilmelidir.

9. KOMPLİKASYONLAR

A- Yumuşak doku problemleri: Enfeksiyon, gecikmiş yara iyileşmesi, cilt soyulması, skar dokusu, baş parmağın parestizileri, geç dönemde yara açılması.

B- Metatars Şaftını Etkileyen Komplikasyonlar: Kısalık gelişmesi, dorsifleksiyon, plantar fleksiyon, birinci metatarsın aşırı valgusu (lateral deviasyon), birinci metatarsda non-union.

C- Metatars Başını Etkileyen Komplikasyonlar: Medial çıkıntının aşırı eksizyonu, deplasman, avasküler nekroz.

D- Proksimal Falanks Etkileyen Faktörler: Nonunion, malunion, avasküler nekroz, fleksör hallucis longus tendonunda yapışıklık, metatarsofalangeal eklemden bozulma, instabilite.

E- Birinci Metatarsofalangeal Eklem Kapsülü İle İlgili Komplikasyonlar

F- Sesamoidlerle ilgili komplikasyonlar

G- Nüks

KAYNAKLAR:

- 1- **Coughlin MJ, Carlson RE.** Treatment of hallux valgus with an increased distal metatarsal articular angle: evaluation of double and triple first ray osteotomies, *Foot&Ankle Int* 1999; 20 : 762-770.
- 2- **Sarrafian S:** *Anatomy of The Foot and Ankle*, Philadelphia, 1983, JB Lippincott, pp 81-86
- 3- **Coughlin MJ, Charles L. Saltzman, Robert B.Anderson.** *Mann's Surgery Of The Foot and Ankle* 2014 Vol.1, 155-321, Ninth Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia
- 4-**Okuda R, Kinoshita M, Yasuda T, et al:** The shape of lateral edge of the first metatarsal head as a risk factor for recurrence of hallux valgus, *J Bone Joint Surgery Am* 2007;89:2163-2172
- 5- **Mann RA, Coughlin MJ.** Hallux valgus etiology, anatomy, treatment and surgical considerations. *Clin Orthop.* 1981; 157: 31-41.
- 6- **Thompson FM, Coughlin MJ.** The high price of high-fashion footwear. *J Bone Joint Surg.* 1994; 76(A): 1586-1593.
- 7-**Coughlin M.J., Mann R.A.,Saltzman C.L..** *Surgery of the foot and ankle.* 2007. Vol 1, 183-362, 8th edition, Mosby Elsevier, Philadelphia
- 8-**Hardy RH, Clapham JCR:** Observations on hallux valgus, *J Bone Joint Surg (Br).*1951;33:376-391.
- 9-**Coughlin MJ:** Hallux valgus and first ray mobility. A prospective study. *I Bone Joint Surg Am* 2007;89:1887-1898.
- 10- **Giannetras NJ.** *Foot disorders.* 2nd ed. Philadelphia:Lea & Febinger; 1973.
- 11- **Sorto LA 5r, Balding MG, Weil LS, Smith SD:** Halluks abductus intephalangeus. Etiology, x-ray evaluation and treatment. 1975, *J Am Podiatr Med Assoc* 1992; 82 : 85-97.
- 12- **Ewald P:** Die actologie des Hallux valgus, *Dtsch Ztschr Chir* 1912; 114 : 90-103
- 13-**Bernsten A:** De l'hallux valgus, contribution a son etologie et a son traitment, *Rev Orthop* 1930; 17 : 101-111.
- 14- **Coughlin MJ, Jones CP:** Hallux valgus : demographics, etiology, and radiographic assesment, *Foot&Ankle Int* 2007; 28 : 759-777
- 15- **Dogan A, Uzumcugil O, Akman YE.** Halluks valgus. *Totbid Dergisi.* 2007; Cilt 6, Sayi 3-4: 88-94.
- 16- **Zembsch A, Trnka HJ, Ritschl P.** Correction of hallux valgus: metatarsal osteotomy versus excision arthroplasty. *Clin Orthop.* 2000; 376: 183-194.
- 17- **Donley BG, Vaughn RA, Stephenson KA, Richardson EG.** Keller resection arthroplasty for treatment of hallux valgus deformity: increased correction with fibular sesamoidectomy. *Foot Ankle Int* 2002; 23:699-703.
- 18- **Schneider W, Knahr K.** Keller procedure and Chevron osteotomy in hallux

valgus: five-year results Of different surgical philosophies in comparable collectives. *Foot Ankle Int* 2002; 23 : 321-329.

- 19- **Machacek F, Easley ME, Gruber F, Ritschl P.** *J Bone Joint Surg* but. 2004; 86:1131-1138.
- 20- **Torkki M, Malmivaara A, Seitsalo S.** Surgery vs Orthosis vs watchful waiting for halluks valgus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2472-2480. 109
- 21- **Robinson AHN, Limber JP.** Modern concepts in the treatment of hallux valgus. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2005; 87-B: 1038-45. 107
- 22- **Blum ML.** The modified Mitchell osteotomy-bunionectomy: indications and technical considerations. *Foot Ankle Int* 1994; 15 : 103-106.
- 23- **Hawkins FB, Mitchell CL, I-fedrick CW.** Correction of hallux valgus by metatarsal osteotomy. *I Bone Joint Surg (Am)* 1945; 27-A: 387-394.
- 24- **Nery C, Barroco R, Ressio C.** Biplanar chevron osteotomy. *Foot Ankle Int* 2002;23:792-798.
- 25- **Markbreiter LA, Thompson FM.** Proximal metatarsal osteotomy in hallu x valgus correction: a comparison of crescentik and chevron procedures. *Foot Ankle Int.* 1997; 18:71-76.
- 26- **Sangeorzan BJ, Hansen ST Jr.** Modified Lapidus procedure for hallux valgus. *Foot Ankle* 1989; 9 : 262-266.



BÖLÜM 11

AROMATİK BİTKİLERİN KANALI ETİ KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

*Sakine DALĞA¹
Mükremin ÖLMEZ²*

1 Uzman Veteriner Hekim Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars, Türkiye. ORCID: 0000-0002-2034-3911, E-mail: sakinedalga.76@gmail.com
2 Dr. Öğr. Üyesi Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Besleme Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye. ORCID: 0000-0002-5003-3383, E-mail: mükremin.olmez@hotmail.com

1. Giriş

Tıbbi ve aromatik bitkilerin bilinen en eski kayıtlarının Milattan önce 5000’li yıllarda Mezopotamya medeniyetine dayandığı bilinmektedir. İlk zamanlardan beri tıbbi aromatik bitkiler insanların hem temel besin kaynakları hem de ilk ilaçları olmuştur. Bu bitkilerden hangilerinin tüketilebileceği, hangilerinin şifa verici (tıbbi) veya zehirli olabileceği deneme yanılma yöntemi ile öğrenilmiştir (Karasu ve Öztürk, 2014; Bayraktar ve ark, 2017; Avan, 2021). Doğadan toplanan veya kültür yolu ile üretilen tıbbi aromatik bitkilerden basit yöntemlerle esas etkili maddeleri ayrıştırılmıştır. Tıbbi aromatik bitkilerin etkileri etken maddelerine göre değişmekle birlikte bu bitkilerden elde edilen birçok uçucu yağın, karminatif (gaz giderici), koloretik (safra salgılanmasını arttıran maddeler), sedatif (yatıştırıcı, sakinleştirici), antispazmodik (spazm çözücü), antimikrobiyal, ve diüretik (idrara söktürücü) gibi etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Korukluoğlu ve ark, 2006; Karasu ve Öztürk, 2014). Bu bitkilerin bir kısmı günümüzde de doğadan toplanırken bir kısmı ise kültüre alınmış üretimi yapılmaktadır. Bugün hala bu bitkiler ilaç, kozmetik, sanayi, boya, tekstil ve baharat gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Koyuncu ve ark, 2008; Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011; Acıbuca ve Budak, 2018).

İnsan ve hayvan hastalıklarının tedavisi amacıyla kullanılan bitkiler ‘Tıbbi bitkiler’ olarak, kokulu olan bitkiler ise ‘Aromatik bitkiler’ olarak isimlendirilmektedir. Bugün dünyada sistematikçiler tarafından tanımı yapılmış yaklaşık olarak 500 bin adet tıbbi aromatik bitki bulunduğu bildirilmektedir. Tıbbi aromatik bitkilerden tıbbi amaçlar için yaklaşık 20 bin adet kullanılabildiği, yine bu bitkilerden ekonomik amaçlı olarak ticaretinin yapıldığı yaklaşık 500’e yakın türün olduğu bildirilmektedir (Koyuncu ve ark, 2008; Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011; Yıldıztekin ve ark, 2019). Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)’nün dünya üretim verilerine göre, bitki türleri bakımından zengin olan Hindistan ve Çin gibi ülkelerin tıbbi ve aromatik bitkilerin üretiminde önde olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde de doğadan toplanan tıbbi ve aromatik bitkilerden iç ve dış ticareti yapılan 347 türün olduğu bilinmektedir (Bayraktar ve ark, 2017; Acıbuca ve Budak, 2018; Avan, 2021). Dünya’da ve Türkiye’de çoğunlukla yetiştirilen ve kullanılan tıbbi aromatik bitkiler aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Bu derlemenin amacı kanatlı rasyonlarında doğal katkı maddesi olarak kullanılan tıbbi aromatik bitkilerin kanatlı eti kalitesi üzerine olan etkilerini ve önemini yapılan bilimsel araştırmalar ışığında açıklamaktır.

Tablo 1. *Dünya’da ve Türkiye’de çoğunlukla yetiştirilen ve kullanılan tıbbi aromatik bitkiler*

Aloe vera L. Burm.	Aloe vera	(Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011)
Asparagus spp.	Kuşkonmaz	(Karasu ve Öztürk, 2014; Avan, 2021)
Carthamus tinctorius L.	Aspir	(Gümüş ve Küçükersan, 2016)
Chlorophytum borivilianum Santapau	Musli	(Çiftçi ve ark, 2005; Arslan ve ark, 2015)
Coleus forskohlii Briq	Yaprak güzeli çiçeği – Kolyoz çiçeği	(Avan, 2021)
Dianthus caryophyllus L.	Karanfil	(Burt ve Reinders, 2003)
Humulus lupulus L.	Şerbetçiotu	(Arslan ve ark, 2015; Avan, 2021)
Lavandula spp.	Lavanta	(Yıldıztekin ve ark, 2019)
Mentha piperita L.	Nane	(Christaki ve ark, 2012)
Ocimum sanctum L.	Tulsi, Kutsal Fesleğen	(Avan, 2021)
Papaver somniferum L	Haşhaş	(Karasu ve Öztürk,2014)
Pimpinella anisum L.	Anason	(Çiftçi ve ark, 2005)
Rauwolfia serpentina L.	Yılan kökü	(Şengezer ve Güngör, 2008)
Rosa spp.	Gül	(Arslan ve ark, 2015)
Rosmarinus officinalis L.	Biberiye	(Avan, 2021)
Salvia officinalis L.	Adaçayı	(Yıldıztekin ve ark, 2019)
Sesamum indicum Linn.	Susam	(Acıbuca ve Budak, 2018)
Withania somnifera L.	Kış kirazı – Zehirli beктаşı üzümü	(Saroj ve ark, 2012)

2. Aromatik Bitkilerin Kanatlı Beslemede Kullanımı

Hayvan beslemede hayvanların sağlığını korumak, performansı artırmak, elde edilen hayvansal ürünlerin kalitesini, miktarını olumlu etkileyebilmek için farklı özellikte olan yem katkı maddeleri kullanılmaktadır. Yapay kimyasal yem katkı maddelerinin verimi arttırmak amacıyla kullanılmaları sonucu hayvanlarda ve insanlarda çeşitli problemler meydana gelmektedir. Kullanılan bu yem katkı maddelerinden özellikle antibiyotikler hayvanları hastalıklardan korumak ve verimi arttırmak amacıyla hayvan yemlerine sıklıkla katılmaktaydı (Ertaş ve ark, 2005; Şimşek ve ark, 2005; Şengezer ve Güngör, 2008). Hayvan yemlerinde bu şekilde devamlı antibiyotik kullanımının sonucunda, hayvanlarda ve dolayısıyla bu hayvanlardan elde edilmiş ürünleri tüketen insanlarda antibiyotiğe direnci yüksek mikroorganizma suşlarının oluştuğu bildirilmiştir. Oluşan riske karşı pek çok ülkede yem katkı maddesi olarak antibiyotiklerin kullanımı yasaklanmıştır. Tüm bu nedenlerden ötürü antibiyotiklere alternatif olabilmesi adına doğal yem katkı

maddelerinin araştırılmasına ve geliştirilmesine yönelik çalışmalar artmıştır (Ölmez ve Yörük, 2021). Araştırmacılar doğal yem katkı maddelerinin bakterileri öldürebilen (bakterisidal), hayvanların sindirim sistemini geliştirebilen, hayvanların büyüme gücünü olumlu etkileyebilen, antioksidan özellikte olması gerektiğini bildirmektedirler. Bu özellikleri sağlayabilen maddeler arasında prebiyotikler, probiyotikler, organik asitler ve enzimler dışında çeşitli aromatik bitkilerin de bulunduğu bildirilmiştir. Bu özellikleri taşıdığı bilinen en iyi tıbbi aromatik bitkiler kekik, biberiye, adaçayı, anason ve nane'dir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011; Christaki ve ark, 2012; Acıbuca ve Budak, 2018). Yapılan çalışmalarda, tıbbi aromatik bitkiler ve ekstraktlarının hayvanlarda performansı olumlu etkilediği, bu bitkilerin güçlü antimikrobiyel ve antioksidan etkilerinin olduğu dolayısıyla bu bitkilerin yem katkı maddesi olarak antibiyotiklerin yerine kullanılabilmesi düşüncesi güçlenmiştir (Önenç ve Açıkgöz, 2005; Koyuncu ve ark, 2008; Bilgin ve Kocabağlı, 2010; Gürsoy, 2021).

Kanatlı rasyonlarında yem katkı maddesi olarak kullanılan tıbbi aromatik bitkilerin kullanılan kısmı, bitkinin türü, bitkinin aktif madde içeriği, bu aktif maddelerin elde edilme yöntemleri ve yeme katılma şekli gibi farklı şartlarda kullanılmasının kanatlıların verimlerini farklı etkilediği bildirilmektedir. Bu amaçla kullanılan tıbbi aromatik bitkilerden elde edilen ekstraktların ve uçucu yağların etlik piliçlerde gösterdiği başlıca etkileri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (Lee ve ark, 2003; Jamroz ve ark, 2005; Çetin ve Göçmen, 2013);

- ✓ Hastalık etmeni olan mikroorganizmaların sindirim sistemine yerleşmelerini engellediği
- ✓ İmmün (bağışıklık) sistemi güçlendirdiği,
- ✓ Sindirim sistemi enzimlerinin etkilerini artırdığı
- ✓ Yemin lezzetini iyileştirdiği
- ✓ Yemden yararlanmayı arttırdığı
- ✓ Ölüm oranını azalttığı
- ✓ Karkas kalitesini yükselttiği
- ✓ Et kalitesini (pH, etin su tutma kapasitesi, etin rengi, pişirme kaybı, nemi, etin yağ asidi kompozisyonu vs.) olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Çiftçi ve ark, 2005; Saçıldı ve Öztürk, 2012; Karasu ve Öztürk, 2014). Tıbbi aromatik bitkilerin kullanılan kısımları, bu bitkilerin aktif maddeleri ve etki şekillerine Tablo 2'de değinilmiştir.

Tablo 2. Tıbbi aromatik bitkilerin kullanılan kısımları bu bitkilerin aktif maddeleri ve etki şekilleri (Şengezer ve Güngör, 2008; Adıyaman ve Ayhan 2010; Karasu ve Öztürk, 2014; Çelik ve Ayran 2020).

Bitki Adı	Kullanılan Kısım	Aktif Madde	Etki Şekli
Adaçayı	Yaprak	Cineole	Sindirimi uyarıcı, antiseptik
Anason	Tohum	Anothole	Sindirim uyarıcı
Biberiye	Yaprak	Cineole	Sindirim sistemi uyarıcı, antiseptik
Defne	Yaprak	Cineole	İştah artırıcı, sindirimi uyarıcı, antiseptik
Karabiber	Meyve	Piberine	Sindirim sistemi uyarıcı
Karanfil	Çiçek	Eugenol	İştah artırıcı, sindirim uyarıcı, antiseptik
Kekik	Tüm Bitki	Thmol, Carvacrol	Sindirim uyarıcı, antioksidan, antiseptik
Kimyon	Kimyon Tohum	Cuminaldehyde	Sindirim uyarıcı
Kişniş	Yaprak - Tohum	Linalol	İştah artırıcı, sindirim uyarıcı
Maydanoz	Yaprak	Apiol	İştah artırıcı, sindirim uyarıcı, antiseptik
Nane	Yaprak	Menthol	İştah artırıcı, sindirim uyarıcı, antiseptik
Sarımsak	Soğan	Alicin	Sindirim uyarıcı, antiseptik
Tarçın	Kabul	Cinnamaldehyde	İştah artırıcı, sindirim uyarıcı, antiseptik
Zencefil	Rhizoma	Zingorole	Sindirim uyarıcı

Araştırmacılar antimikrobiyel etkilere sahip tıbbi aromatik bitkilerden tarçın, kekik, karanfil, sarımsak ve biberiye'den elde ettikleri ekstraktların Salmonella, Escherichia coli (E.coli), Clostridium gibi patojen mikroorganizmaların gelişimini durdurduğunu çeşitli çalışmalar ile belirlemişlerdir (Ross ve ark, 2001; Griggs ve Jacob, (2005). Yine Çiftçi ve ark, (2005), yaptıkları çalışmada etlik piliçlerde antibiyotiğe alternatif olarak anason kullanmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar en iyi yemden yararlanmanın 400 mg/kg ve en yüksek canlı ağırlığın ise anason yağı verilen gruptan elde edildiğini, doğal büyütme faktörü olarak anason yağının kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

In vivo şartlarda yapılan bir çalışmada limon, soğan ve tarçının taze yapraklarından elde edilen bitki ekstraktlarının uygun konsantrasyonlarda ve yeterli düzeyde kullanılmasının bazı kanatlı parazitlerine (*Tetratrichomonas*

gallinarum, *Histomonas meleagridis*) karşı kullanılabileceği bildirilmiştir (Zenner ve ark, 2003). Yine yapılan diğer bir çalışmada araştırmacılar kekikte bulunan karvakrol ve timol'ün sindirim sistemini uyarıcı etki gösterdiğini, yemden yararlanmayı pozitif yönde etkilediğini ve sindirim sisteminde mevcut patojen mikroorganizmaları yok ederek canlı ağırlık artışını olumlu etkilediğini bildirmişlerdir (Ertaş ve ark, 2005).

Jamroz ve ark, (2005), yaptıkları bir çalışmada rasyona katılan tarçın (cinnamaldehyd), karabiber (capsaicin) ve kekikten (karvakrol) oluşan bitkisel ekstraktın etlik piliçlerin canlı ağırlık artışında önemli bir etkisinin olmadığını ancak yemden yararlanma oranını %2 ile %4.2 arasında arttığı bildirilmiştir. Ayrıca bağırsakta bulunan *Clostridium perfringes*, *E.coli*, mantar popülasyonunu azalttığı, *Lactobacillus spp.* popülasyonunu arttırdığını ve bununla birlikte pankreas ile bağırsak duvarındaki lipaz aktivitesini yükselttiğini bildirmişlerdir.

Şahin ve ark, (2020), yaptıkları çalışmada çeşitli oranlarda bitkisel ekstrakt karışımının (sarımsak, tarçın, nane, kimyon, rezene, anason) broyler rasyonlarına ilave edilmesinin broylerde karkas performans parametreleri ve bir takım iç organ ağırlıklarına etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonunda bitkisel ekstrakt karışımı ilavesinin performans ve kesim parametreleri üzerine anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bitkisel ekstrakt karışımının performans değerleri üzerine etki göstermemesinin, karışımın aktif moleküllerinden ve uygulama dozundan kaynaklanabileceğini bu sebeple farklı dönemlerde farklı dozlarda hayvanlar üzerindeki etkilerinin incelenmesinin faydalı olabileceği kanaatine vardıklarını bildirmişlerdir.

Halle ve ark, (2004), etlik piliç yemlerine farklı düzeylerde kekik esansiyel yağı katılmasının veya kekik ilavesinin, karkas özelliklerini etkilediğini belirtmişlerdir. Ancak araştırmacılar bu maddelerin yeme katılmasıyla günlük yem tüketiminin azaldığını ve esansiyel yağın, yemden yararlanmayı önemli düzeyde iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Yine yapılan başka bir çalışmada rasyonda yeşil çay ekstraktının kullanılmasının karkas ağırlığı, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma gibi özellikleri iyileştirdiği, et rengi üzerine olumlu etkileri olduğu ve koliform bakteri sayısını azalttığı bildirilmiştir (Erener ve ark, 2011).

Araştırmacılar farekulağı, defne, kekik ve karanfil bitkisinin iki varyetesi üzerinde yaptıkları incelemede, bitkilerin esansiyel yağlarını *E. Coli* üzerinde denemişlerdir. Kekik ve farekulağının iki varyetesinin güçlü bakterisidal ve bakteriyostatik etkiye sahip olduğunu, defne ve karanfilin ise bunları takip ettiğini bildirmişlerdir (Burt ve Reinders, 2003).

2.1. Aromatik Bitkilerin Kanatlı Eti Kalitesi Üzerine Etkileri

Kanatlı etlerinde, etin kalite özellikleri başlıca etin PH'sı, etin su tut-

ma kapasitesi, etin rengi, pişirme kaybı, nemi, etin yağ asidi kompozisyonu, kuru madde, kas lifleri arasında homojenize olmuş yağ, gevreklik, kül, protein, etin kolesterol düzeyi ve raf ömrü gibi faktörlerle belirlenmektedir. Özellikle kanatlı etleri birden fazla çift bağ içeren yani çoklu doymamış yağ asitlerince zengin olduklarından lipit oksidasyonuna karşı oldukça hassastırlar. Lipit oksidasyonu hayvansal ürünlerin raf ömrünü sınırlandıran önemli bir faktördür. Lipit oksidasyonu ilk olarak etin membran fosfolipitlerinde birden fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinde başlamaktadır. Bu olay etin buzdolabında saklanması, etin işlenmesi ve pişirilmesi sırasında meydana gelen en önemli sorunlardan biri olup, etin besin değerinin kaybına, renginin ve tadının bozulmasıyla birlikte raf ömrünün kısalmasına sebep olmaktadır (Tang ve ark, 2001; Botsoglou ve ark, 2003; Şahin ve ark, 2020). Bu durum kanatlı etlerinde çeşitli sentetik ve doğal antioksidan maddeler ile önlenmeye çalışılmıştır (Syed, 2019). Bu amaçla hayvan beslemede uzun süre doğal antioksidan olan C ve E vitaminlerinin yanı sıra trihydroxybutyrophene (THBP), tertiary butylhydroquinone (TBHQ), butil hidroksi toluent (BHT), propilen glikol (PG), nordihydroguaiaretic acid (NDGA), butillendirilmiş hidroksi anisol (BHA) ve etoksiquin gibi sentetik antioksidanlar kullanılmıştır. Ancak araştırmalar bu maddelerin hem hayvan sağlığı hem de insan sağlığı için toksik, kanserojenik ve mutajenik etkileri olduğunu bildirmişlerdir (Tang ve ark, 2001; Botsoglou ve ark, 2003; Satılmış, 2019). Tüm bu sebeplerden ötürü alternatif yem katkı maddelerine yönelik çalışmalar artmış ve bu çalışmalar sonucunda tıbbi aromatik bitkilerin ve bu bitkilerin ekstratlarının doğal antioksidan olarak kullanılmasının kanatlı eti kalitesi üzerinde olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir (Cengiz, 2018; Satılmış, 2019; Şahin ve ark, 2020). Tıbbi aromatik bitkiler antioksidan özellikleri sayesinde güvenilir, kalıntı bırakmayan, düşük kolesterollü hayvansal ürünlerin elde edilmesini sağlayan ve bu ürünlerde oksidatif bozulmayı yavaşlatabilen bitkilerdir. Bu bitkilerde antioksidan özelliğin bitkilerin yapısında bulunan hidroksil gruplardan meydana geldiği bildirilmiştir (Shaidi ve ark, 1992; Satılmış, 2019). Hayvansal ürünlerdeki lipit oksidasyonunu geciktirmek amacı ile sentetik antioksidanlara eşit olan ya da onlardan daha yüksek bir aktiviteye sahip olan kekik, biberiye, sarımsak, adaçayı, nane ve üzüm çekirdeği gibi tıbbi aromatik bitkiler ve ekstratları bileşimlerinde bulunan fenolik bileşikler sayesinde doğal antioksidan olarak kullanılmaya başlanmıştır (Salary ve ark, 2014; Karadağoğlu ve ark, 2020; Ölmez ve ark, 2021).

Karadağoğlu ve ark, (2020), yaptıkları çalışmada üzüm çekirdeği ekstresi ile beslenen etlik piliçlerin göğüs etinin serum biyokimyasal ve lipit profilindeki yağ asidi kompozisyonundaki değişikliklerini araştırmışlardır. Çalışmada kontrol grubu bazal rasyonla diğer gruplar bazal rasyonlara ilave 100, 200 ve 400 ppm üzüm çekirdeği ekstresi ile beslenilmiştir. 100 ppm ÜÇE ile takviye edilmiş rasyonlarla beslenen etlik piliçlerin göğüs etinde

tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) seviyelerinin daha yüksek olduğu, ancak kontrol rasyonları veya 400 ppm ÜÇE katkılı rasyonlarla beslenen etlik piliçlerde çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ÜÇE (100, 200 veya 400 ppm) ile beslenen etlik piliçlerin göğüs etinde araşidonik asit, eikosapentaenoik asit, α -linolenik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi esansiyel yağ asitlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada etlik piliçlerde 400 ppm'ye kadar ÜÇE takviyesinin serum biyokimyasal ve lipit düzeylerini iyileştirebileceği ayrıca göğüs etinin yağ asidi bileşimini değişen derecelerde iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Yapılan bir araştırmada etlik piliç karma yemlerine doğal antioksidan olarak meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*) katılmıştır. Çalışmada meyan kökü katılan yemler ile beslenen etlik piliçlerde karkas özellikleri, besi performansı, göğüs ve but etinin besin madde içeriği, etin raf ömrü ve et kalitesi incelenmiştir. Etlik piliçler farklı düzeylerde meyan kökü ilave edilen 4 ayrı karma yem ile 6 hafta boyunca beslenmiştir. Çalışmada alınan but örnekleri incelendiğinde TBA (tiyobarbitürikasit sayısı) sonuçlarının önemsiz olduğu ancak meyan kökü katkılı gruplarda peroksit değerinin kontrol grubundan daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada yapılan mikrobiyel analizlere göre depolama süresinin uzaması ile kontrol grubundaki mikrobiyolojik yükün meyan kökü katkısı kullanılan diğer gruplara göre önemli derecede yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Meyan kökü kullanılan gruplarda but etinin mikrobiyolojik yükünün önemli derecede düştüğü bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda etlik piliç rasyonlarında meyan kökünün, doğal antioksidan olarak karkas kalitesini ve yenilebilir iç organ ağırlıklarını etkilemeden etin raf ömrünü arttırmak amacıyla etlik piliç karma yemlerine katılabileceği bildirilmiştir (Satılmış, 2019).

Botsoglou ve ark, (2002), tavuklarda yaptıkları çalışmada mercanköşk esansiyel yağının et ve abdominal yağda antioksidatif etki gösterdiğini, bu etkinin doza bağlı olarak değiştiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada karvakrol ve timol'in de rasyona katılmasının tavuk etinde antioksidan rol gösterdiği bildirilmiştir. Dorman ve ark, (1995), yaptıkları çalışmada limon nanesi, sardunya, misk cevizi, kekik ve yabancı mercanköşk bitkilerinden elde edilen yağların antioksidatif özelliklerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda misk cevizi bitkisinden elde edilen yağın civcivlerin karaciğerinde antioksidatif özellik gösterdiğini, yabancı mercanköşk, kekik, limon nanesi ve misk cevizi bitkilerinden elde edilen yağların ise tavuk kaslarında antioksidatif özellik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kaplan, (2018), sıcak stresi altında yetiştirilen bıldırcınların yemlerine bitkisel ekstrakt karışımı ilave edilmesinin et kalitesi ve performans üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, 28. ve 42. günlerde hayvanlar kesilerek karkas randımanı, sıcak ve soğuk karkas ağırlıkları, et rengi, etin raf ömrü ve etin

su tutma kapasitesi belirlenmiştir. Çalışma sonucunda sıcak stres şartlarında yetiştirilen bıldırcınların rasyonlarına bitkisel ekstrakt karışımının ilave edilmesinin söz konusu olan parametreler üzerine yararlı bir etkisi tespit edilmediği bildirilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada rezene ve biberiye uçucu yağ karmasının bıldırcınlarda et lipid oksidasyonu ve performans üzerine etkileri araştırılmış ve bıldırcın rasyonlarına katılan bu karışımın et rengi, MDA (malondialdehit düzeyi) ve göğüs, but pH değerine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Araştırmada (200 mg/kg rezene ve 200 mg/kg biberiye uçucu yağı) ilavesinin et rengi değerlerini etkilediği, biberiye ve rezene uçucu yağının kombine kullanımının ise 15. gün MDA düzeyini kontrol grubuna göre önemli derecede iyileştirdiği bildirilmiştir (Cengiz, 2018). Yeşilbağ ve ark, (2009), yaptıkları çalışmada antioksidan aktivitesi yüksek olan biberiye ve biberiye uçucu yağını etlik piliç rasyonlarına katıp et ürününde oksidatif bozulmayı değerlendirmişlerdir. Çalışmada biberiye ve biberiye uçucu yağının antioksidan aktivitesinin güçlü olduğu ve piliç etlerinde oksidasyonu yavaşlatarak etin raf ömrünü uzattığı tespit edilmiştir.

Kim ve ark, (2009), yaptıkları çalışmada etlik piliç rasyonlarına farklı seviyelerde sarımsak ve sarımsak kabuğu ilave ederek etin fiziko-kimyasal özellikleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada sarımsak ve sarımsak kabuğu katılan yemler ile beslenen tavukların uyluk kasında yüksek protein içeriği ve düşük yağ içeriği tespit edilmiştir. Sarımsak ilavesi yapılan gruplarda kan kolesterol düzeylerinin düşük olduğu, yüksek düzeyde sarımsak ilavesinin doymuş yağ asidini azalttığı ve doymamış yağ asidi düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmada elde ettikleri veriler ışığında sarımsak takviyesi yapılan rasyonla beslenen tavuklardan elde ettikleri but etinin daha iyi doku ve lezzete sahip olduğunu, etlik piliç rasyonlarına sarımsak ilavesinin lipid seviyesini düzelttiğini ve et kalitesini arttırdığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada rasyona sarımsak ilavesinin etin kalitesini ve etin lezzetini arttırdığı ayrıca etin depolama süresince ette oluşan oksidasyonu azalttığı tespit edilmiştir (Onibi ve ark, 2009).

Ölmez ve ark. (2021), etlik piliçlerin beslemesinde artan düzeylerde yaban mersini ekstraktı ilavesinin göğüs ve uyluk kaslarının yağ asidi kompozisyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada %2 yaban mersini ekstraktı ile beslenen etlik piliçlerin göğüs ve but etlerindeki çeşitli yağ asitlerinin konsantrasyonunun iyileştiği bildirilmiştir.

3. Sonuç

İnsanların sağlıklı ve dengeli bir yaşam sürdürebilmeleri için besleme açısından risk içermeyen, güvenilir besin maddelerinin tüketilmesi gerekmektedir. Özellikle hayvansal ürünlerde ihmal edilebilir seviyede kimyasal yan ürünlere sahip 'kaliteli' et ve et ürünleri endişeleri devam ettirmektedir.

Son araştırmalar bu tür sağlık risklerinin doğal antioksidanların kullanımıyla minimuma indirilebileceğini göstermiştir. Antioksidan etkilere y6nelik yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmesinden dolayı hayvan beslemede doğal yem katkı maddesi olarak tıbbi ve aromatik bitkilerin 6nemi her geçen g6n artmaktadır. Antioksidan bileşenlerin pişmiş ette kimyasal toksinlerin oluşumunu engellemesi, etin lezzetini arttırması ve raf 6mr6n6n6 uzatması et kalitesini iyileştirdiğinin g6stergelerindedir. İşlenmiş etlerde zararlı bileşiklerin oluşumunu azaltmak veya tamamen engellemek için gerekli olan doğal antioksidanların d6zey ve t6rlerini belirlemek amacıyla daha fazla araştırma yapılmasına gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Acıbuca ve Budak D.B. (2018). Dünya’da ve Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 33(1), 37-44.
- 2) Adıyaman, E. ve Ayhan, V. (2010). Etlik piliçlerin beslenmesinde aromatik bitkilerin kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 51(1).
- 3) Arslan, N., Baydar, H., Kızıl, S., Karık, Ü., Şekeroğlu, N., ve Gümüşçü, A. (2015). Tıbbi aromatik bitkiler üretiminde değişimler ve yeni arayışlar. *Türkiye Ziraat Mühendisliği VIII. Teknik Kongresi*, 12, 16.
- 4) Avan, M. (2021). Türkiye’de ve Dünya’da görülen önemli tıbbi ve aromatik bitkiler, özellikleri ve hastalıkları üzerine araştırmalar. *Uluslararası Doğu Anadolu Fen Mühendislik ve Tasarım Dergisi*, 3(1), 129-156.
- 5) Bayraktar, Ö. V., Öztürk, G., Arslan, D. (2017). Türkiye’de bazı tıbbi ve aromatik bitkilerin üretimi ve pazarlamasındaki gelişmelerin değerlendirilmesi. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 26(2), 216-229.
- 6) Bilgin, A. ve Kocabağlı, N. (2010). Etlik piliç beslemede esansiyel yağların kullanımı. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 36(1), 75-82.
- 7) Botsoglou, N. A., Florou-Paneri, P., Christaki, E., Fletouris, D. J., & Spais, A.B. (2002). Effect of dietary oregano essential oil on performance of chickens and on iron-induced lipid oxidation of breast, thigh and abdominal fat tissues. *British Poultry Science*, 43(2), 223-230.
- 8) Botsoglou, N.A., Grigoropoulou, S.H., Botsoglou, E., Govaris, A., & Papa-georgiou, G. (2003). The effects of dietary oregano essential oil and α -tocopheryl acetate on lipid oxidation in raw and cooked turkey during refrigerated storage. *Meat Science*, 65(3), 1193-1200.
- 9) Burt, S.A., Reinders, R.D. (2003). Antibacterial activity of selected plant essential oils against escherichia coli O157: H7. *Letters In Applied Microbiology*, 36(3), 162-167.
- 10) Cengiz, Ş.Ş. (2018). Biberiye ve rezene uçucu yağ karışımının bıldırcınlarda performans ve et lipid oksidasyonu üzerine etkileri. *Van Veterinary Journal*, 29(1), 39-46.
- 11) Christaki, E., Bonos, E., Giannenas, I., Florou-Paneri, P. (2012). Aromatic plants as a source of bioactive compounds. *Agriculture*, 2(3), 228-243.
- 12) Çelik, S.A. ve Ayrın, İ. (2020). Antioksidan kaynağı olarak bazı tıbbi ve aromatik bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13(2), 115-125.
- 13) Çetin, M. ve Göçmen, M. (2013). Kanatlı hayvanların beslenmesinde antibiyotiklere alternatif olarak kekik (thyme) kullanmanın etkileri. *Harran Tarım Ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 17(3), 35-40.
- 14) Çiftçi, M., Guler, T., Dalkiliç, B., Ertas, O.N. (2005). The effect of anise oil (pimpinella anisum l.) on broiler performance. *International Journal Of*

- Poultry Science*, 4(11), 851-855.
- 15) Dorman, H.J.D., Deans, S.G., Noble, R.C., Surai, P. (1995). Evaluation in vitro of plant essential oils as natural antioxidants. *Journal Of Essential Oil Research* 7(6): 645–651.
 - 16) Erener, G., Ocak, N., Altop, A., Cankaya, S., Aksoy, H. M., Ozturk, E. (2011). Growth performance, meat quality and caecal coliform bacteria count of broiler chicks fed diet with green tea extract. *Asian-Australasian Journal Of Animal Sciences*, 24(8), 1128-1135.
 - 17) Ertaş, O.N., Güler, T., Çiftçi, M., Dalkılıç, B. ve Şimşek, G. (2005). The effect of an essential oil mix derived from oregano, clove and anise on broiler performance. *International Journal Of Poultry Science*, 4 (11), 879-884.
 - 18) Faydaoğlu, E. ve Sürücüoğlu, M.S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu University Journal Of Forestry Faculty*, 11(1), 52-67.
 - 19) Griggs, J.P. and Jacob, J.P. (2005). Alternatives to antibiotics for organic poultry production. *Journal Of Applied Poultry Research*, 14:750- 756.
 - 20) Gümüş, E., ve Küçükersan, S. (2016). Ruminantların beslenmesinde aspir kullanımı. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 56(1).
 - 21) Gürsoy, E. (2021). Bitkisel ekstraktların hayvan beslemede kullanımı. *Kadiri Uygulamalı Bilimler Fakültesi Dergisi*, 1(1), 71-79.
 - 22) Halle, I., Thomann, R., Bauermann, U., Henning, M., Köhler, P. (2004). Effects of a graded supplementation of herbs and essential oils in broiler feed on growth and carcass traits. *Landbauforschung Volkenrode*, 54, 219-229.
 - 23) Jamroz, D., Wiliczekiewicz, A., Wertelecki, T., Orda, J., Skorupin'ska, J. (2005). Use of active substances of plant origin in chicken diets based on maize and locally grown cereals. *British Poultry Science*, 46(4): 485–498.
 - 24) Kaplan, C. (2018). *Sıcak stresi altında yetiştirilen bıldırcınların rasyonlarına bitkisel ekstrakt karışımı ilavesinin büyüme performansı ve et kalitesi üzerine etkileri* (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
 - 25) Karadağoğlu, Ö., Şahin, T., Ölmez, M., Yakan, A., & Özsoy, B. (2020). Changes in serum biochemical and lipid profile, and fatty acid composition of breast meat of broiler chickens fed supplemental grape seed extract. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 44(2), 182-190.
 - 26) Karasu, K. ve Öztürk, E. (2014). Tıbbi ve aromatik bitkilerin kanatlılarda antioksidan ve antimikrobiyal etkileri. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 1(Özel Sayı-2), 1766-1772.
 - 27) Kim, Y.J., Jin, S.K., & Yang, H.S. (2009). Effect of dietary garlic bulb and husk on the physicochemical properties of chicken meat. *Poultry Science*, 88(2), 398-405.
 - 28) Korukluoğlu, M., İrkin, R. ve Sertel, S. (2006). Salmonella ve Shigella tür-

- lerinin gelişmesini engelleyen tıbbi bitkiler ve esansiyel yağlar. *Gıda*, 31(6).
- 29) Koyuncu, İ., Yıldırım, İ. ve Duranoğlu, S. (2008). Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal özellikleri. *Türkiye*, 10, 913-916.
- 30) Lee, K.W., Everts, H., Kappert, H. J., Frehner, M., Losa, R. ve Beynen, A.C. (2003). Effects of dietary essential oil components on growth performance, digestive enzymes and lipid metabolism in female broiler chickens. *British Poultry Science*, 44(3), 450-457.
- 31) Onibi, G.E, Adebisi, O.E. ve Fajemisin, A.N. (2009). Etlik piliçlerin sarımsak (*Allium sativum*) takviyesine performans ve et kalitesi açısından tepkisi. *Afrika Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 4 (5), 511-517.
- 32) Ölmez M., ve Yörük M. (2021). Effects of pennyroyal (*Mentha pulegium* L.) dietary supplementation on performance, carcass quality, biochemical parameters and duodenal histomorphology of broilers. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 72(3), 3213-3222.
- 33) Ölmez, M., Işık, S. A., Şahin, T., & Yörük, M. A. (2021). The effects of Pennyroyal (*Mentha pulegium* L.) on performance, carcass and meat quality in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 68(4), 343-348.
- 34) Ölmez, M., Şahin, T., Karadağoğlu, Ö., Yörük, M. A., Kara, K., & Dalğa, S. (2021). Growth performance, carcass characteristics, and fatty acid composition of breast and thigh meat of broiler chickens fed gradually increasing levels of supplemental blueberry extract. *Tropical Animal Health and Production*, 53(1), 1-8.
- 35) Önenç, S. ve Açıkgöz, Z. (2005). Aromatik bitkilerin hayvansal ürünlerde antioksidan etkileri. *Hayvansal Üretim*, 46(1).
- 36) Ross, Z.M., O'gara, E.A., Hill, D.J., Sleightholme, H.V. ve Maslin, D.J. (2001). Antimicrobial properties of garlic oil against human enteric bacteria: evaluation of methodologies and comparisons with garlic oil sulfides and garlic powder. *Applied And Environmental Microbiology*, 67(1), 475-480.
- 37) Saçıldı, E., Öztürk, E. (2012). Kümes hayvanları rasyonlarında tıbbi aromatik bitkilerin kullanımı. *Uluslararası Türk Ve Akraba Topluluklar Zootekni Kongresi*.
- 38) Salary, J., Sahebi-Ala, F., Kalantar, M., & Matin, H.R.H. (2014). In ovo injection of vitamin E on post-hatch immunological parameters and broiler chicken performance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4, S616-S619.
- 39) Saroj, A., Kumar, A., Qamar, N., Alam, M., Singh, H. N., & Khaliq, A. (2012). First report of wet rot of *Withania somnifera* caused by *Choanephora cucurbitarum* in India. *Plant disease*, 96(2), 293-293.
- 40) Satılmış, A.S. (2019). *Etlik piliç karma yemlerinde meyan kökü kullanımının performans, karkas özellikleri ve et kalitesi üzerine etkileri* (Master's thesis,

Fen Bilimleri Enstitüsü).

- 41) Syed, B. (2019). Evaluation of the influence of a phytogetic feed additive on carcass traits in broilers compared to an antibiotic growth promoter. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 12(11), 8-12.
- 42) Şahin, T., Sural, T., Ölmez, M., ve Karadağoğlu, Ö. (2020). Bitkisel ekstraktlarının broylerlerde performansı, karkas randımanı ve bazı iç ağırlıkları üzerine etkisi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 91 (2), 137-146.
- 43) Şengezer, E., Güngör, T. (2008). Esansiyel yağlar ve hayvanlar üzerindeki etkileri (Derleme). *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 48(2), 101-110.
- 44) Şimşek, Ü.G., Güler, T., Çiftçi, M., Ertaş, O.N., Dalkılıç, B. (2005). Esans yağ karışımının (kekik, karanfil ve anason) broylerlerde canlı ağırlık, karkas ve etlerin duyuşal özellikleri üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(2), 1-5.
- 45) Tang, S., Kerry, J.P., Sheehan, D., Buckley, D.J., & Morrissey, P.A. (2001). Antioxidative effect of added tea catechins on susceptibility of cooked red meat, poultry and fish patties to lipid oxidation. *Food research international*, 34(8), 651-657.
- 46) Yeşilbağ, D., Eren, M. ve Ağel, E. (2009). Biberiye (*Rosmarinus Officinalis*) aromatik bitki ve uçucu yağının broyler rasyonlarında kullanımı.
- 47) Yıldıztekin, M., Ulusoy, H. ve Tuna, A.L. (2019). Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin yetiştiriciliği ve sürdürülebilir gelişimi. In *4 Th International Symposium On Innovative Approaches In Engineering And Natural Sciences*, (Vol. 4, No. 6, Pp. 481-484).
- 48) Zenner, L., Callait, M. P., Granier, C., Chauve, C. (2003). In vitro effect of essential oils from cinnamomum aromaticum, citrus limon and allium sativum on two intestinal flagellates of poultry, tetratrichomonas gallinarum and histomonas meleagridis. *Parasite*, 10(2), 153-157.

BÖLÜM 12

ORTODONTİK TEDAVİLERİN ÜST FARİNGEAL HAVAYOLUNA ETKİSİ

Aleyna GÜLYOKUŞ¹

Merve KURNAZ²

Emine ULUĞ KAYGISIZ³

1 Araştırma Görevlisi, Ortodonti Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Gazi Üniversitesi

2 Dr. Öğretim Üyesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul Kent Üniversitesi

3 Profesör Doktor, Ortodonti Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Gazi Üniversitesi Serbest Ortodontist

Havayolunun Önemi

Faringeal havayolu, havanın burundan akciğerlere kadar geçmesine izin vererek solunumu sağlamanın yanında vokalizasyon ve yutma gibi fizyolojik süreçlere de katkı sağlar (Schwab ve Goldberg, 1998). Solunum esnasında havayolunun açık tutulması gerekirken yutkunurken kapanması gerekmektedir. Üst havayolunun açık kalması için lümeni genişletmek üzere 20'den fazla kasın aktif bir şekilde kasılması gerekmektedir (Fouke, Teeter ve Strohl, 1986) .

Bu kaslar dört grupta incelenebilir:

- Yumuşak damağı düzenleyen kaslar (tensor palatini, tensor veli palatini kasları)
- Dil hareketlerini düzenleyen kaslar (genioglossus, geniohyoid, hyoglossus, styloglossus kasları)
- Hyoid kemik ile ilişkili kaslar (hyoglossus, genioglossus, digastric, geniohyoid, sternohyoid kasları)
- Posterolateral faringeal kaslar (palatoglossus ve faringeal konstrüktör kaslar)

Bu kasların tümü üst havayolu açıklığını düzenlemek için kompleks bir şekilde kasılır ve gevşer (Schwab ve Goldberg, 1998).

Havayolunun mukoza tabakası, üst havayolundaki havanın nemini artırarak ventilasyon sırasında aşırı nem kaybını önler. Dış ortam vücut sıcaklığından neredeyse her zaman daha soğuk olduğu için artmış damarlanma ve burun konkaları gibi yapılar solunan havayı ısıtır. Havayolları, enfeksiyonlara karşı bir bariyerdir. Bunu herhangi bir istilacı patojenin erişimini önleyen mukozaya bağlı lenfoid doku içeren zengin bir lenfatik sistem sayesinde yapar (Ball ve Padalia, 2020).

Lenfoid doku ile foliküller içeren ve mukoza kabartılarından oluşan faringeal tonsiller, nazofarinksin tavanı ile arka duvarını birleştiren eğimli yüzeyde bulunmaktadır. Adenoid vejetasyon, nazofaringeal tonsilin hipertrofisi sonucunda gelişir. Bireylerde ağız solunumu görülmesinin nedenlerinden biri de adenoid dokunun yumuşak damağın posterior kısmına ya da posterior nasal koanaya kadar uzanarak burundan nazofarinkse hava geçişine engel olmasıdır (Odar, 1978, s.58-68). Ağızdan nefes almanın sonucu vücuda burun yoluyla getirilen havanın ağızdan giren havadan farklı olmasıdır. Sadece burun havayı filtreleyebilir, ısıtabilir, nemlendirebilir ve nemini alabilir. Ayrıca, her burun deliğı bağımsız ve sinerjik olarak çalışır. Burun ve sinüs mukoza zarları tarafından az miktarda nitrik oksit yapılır. Nitrik oksit bakteriler ve virüsler için öldürücüdür ve ayrıca akciğerlerdeki oksijen emilimini %10'dan %25'e çıkardığı bilinmektedir. Burun içinden nefes

almak kan dolaşımını, kandaki oksijen ve karbondioksit seviyelerini arttırır, nefes hızını yavaşlatır ve genel akciğer hacmini iyileştirir, bunun sonucunda ağızdan nefes almaya göre neredeyse iki kat daha fazla direnç sağlar (Swift, Campbell ve Mckown, 1988). Burun direncini yeterli tutmak çok önemlidir. Hipoksemi (kandaki düşük oksijen seviyeleri), hiperkarbi (kandaki yüksek karbondioksit seviyeleri) ve sadece 24 saatlik burun tıkanıklığından sonra hipoventilasyon ve bireyi ağızdan nefes almaya zorlayan raporlar vardır. Oksijenasyon değişiklikleri, havayolu tıkanıklığının sistemik sonuçlarının temelidir. Alışkanlıkla ağızdan nefes alan, burun tıkanıklığına atfedilebilen yetişkinlerin uyku bozuklukları ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olma olasılığı daha yüksektir (Sano M, Sano S, Oka, Yoshino ve Kato, 2013). Obstrüktif uyku apnesi (OUA) olan hastalarda çeşitli sebeplere bağlı olarak üst havayolunda tıkanıklık ya da kritik darlık bulunmaktadır. Bu hastalar sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu yüksek tansiyona sahiptirler. Abartılı negatif intratorasik basınç sol ventrikül yükünü daha da artırır, kardiyak out-putu azaltır ve kalp yetmezliğinin ilerlemesine neden olabilir. Aralıklı hipoksi ve postapneik reoksijenasyon, ateroskleroz ve sonuç olarak koroner arter hastalığı ve iskemik kardiyomiyopatiye ilerleyebilen vasküler endotel hasarına neden olur, ancak ilerleme mekanizmaları henüz tam olarak açıklanmamıştır. Ayrıca kronik OUA, hipoksi ile karakterizedir ve kalp yetmezliğinde bulunduğu ölüm riskinde artışa neden olmaktadır (Kasai, 2012). OUA patofizyolojisi üst havayolu anatomisinde bozukluklar nedeniyle dar faringeal havayolu, üst havayolu kas doku kompanzasyon bozukluğu sonucu uyku sırasında zayıf kas yanıtı, solunum kontrolünde yetersizlik, düşük arousal eşiği sayılabilir (Sertaç Arslan, 'OSAS Tanım ve Risk Faktörleri Fizyopatoloji' 2017). Kalp yetmezliği, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı, sanayileşmiş ülkelerde önemli ölüm nedenleri olmaya devam ettiğinden, OSA'nın araştırılması, etiyolojilerin tanımlanması, gelişimini ve ilerlemesini önlemek için vurgulanmıştır (Kasai, 2012). Ayrıca ağız solunumu istirahatte dudak yetersizliği, daha yüksek düzeyde plak ve dişeti iltihabi seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli plak birikimi ve kötü ağız hijyeni sonucunda, gingivitis dişeti cebine ilerleyebilir ve kemik kaybı oluşabilir.

Orofarinksin ön yüzünde bulunan dil kökünün posterior yüzündeki yapı lenfoid doku olarak adlandırılmaktadır. Boğaz bölgesindeki yapılarla ilişkisi ve lokalizasyonu nedeniyle lingual tonsil dil pozisyonunda değişikliğe neden olabilmektedir. Orofarinksin lateral duvarlarını meydana getiren palatofaringeal ve palatoglossal plikalar arasında bulunan tonsiller fossa içerisinde palatin tonsilleri barındırır. Palatin tonsiller; prepubertal dönemde maksimum boyutlarına (2 cm) erişir, pubertal dönemde ise atrofiye uğrayarak normal yetişkin boyutlarına dönerler. Palatin tonsiller büyük boyutlara ulaştıkları zaman orofaringeal bölgede tıkanıklık oluşturabilirler. Bu tıkanıklık ise dilin daha ileride konumlanmasına ve mandibulanın saat yönünde rotasyonuna sebep olabilmektedir (Tourné, 1991).

Ortodontik Tedavilerin Üst Havayolu Boyutları Üzerine Etkileri

Ortodontik tedavi ile bireyler sağlıklı bir oklüzyona ve çiğneme fonksiyonuna sahip olmaktadır. Ortodontik tedavilerin dişler, çeneler ve yumuşak dokular üzerindeki etkileri nedeniyle üst solunum sistemi gibi yakın anatomik yapıları da etkilemektedir. Hyoid kemik, farinks bölgesi ve dil en çok etkilenen anatomik yapılarıdır (Canan ve Aksoy, 2009). Farklı maloklüzyonların çeşitli tedavi alternatifleri ve faringeal havayoluna etkileri aşağıda derlenmiştir:

1. Çekimli Sabit Ortodontik Tedaviler ile Üst Havayolunda Meydana Gelen Değişiklikler

Ortodontik tedaviyle yapılan değişiklikler havayolu ile yakınlığından dolayı, birçok çalışmada maloklüzyonların tedavilerinin havayolu ile ilişkisi araştırılmıştır. Calvin S. Case tarafından yazılan 1911 makalesi “Çekimli Sabit Tedavi Tartışması” olarak bilinen tartışmayı başlatmıştır. Ortodontik tedavide diş çekim oranı; 1950’lerde vakaların %10’u iken takip eden on yılda bu oran günümüzdeki oran olan %30’a düşmüş 1980’lerde tekrar artış gösterip %50’ye yükselmiştir (Konstantonis, Anthopoulou ve Makou, 2013). Yumuşak doku dengesi iyi olan ve orta derecede çapraşıklığı olan hastalar için ve ayrıca mandibulanın saat yönünün tersi yönünde hareketi beklendiğinde minimum ankraj mekaniği istenebilir. Çekim yapılan boşluğun mezial hareketle kapatılması; molar dişleri dil pozisyonu üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olan arkın daha dar bir bölümüne taşır. Bu nedenle çekimli tedavinin kesici, molar ve yumuşak dokular üzerindeki etkilerinin araştırılması oldukça önemlidir. Dilin pozisyonunun etkilenmesi, üst solunum yolu anatomisinde, özellikle de orofarinkste değişikliğe neden olabilir. Dil kökü, orofarinksin ön duvarını oluşturduğundan dilin konumu üst solunum yolu için önemli bir faktör olarak kabul edilir. Mevcut kanıtlar, maksimum ankraj mekaniği ile çekimli tedavinin dilin uzunluğunun ve yüksekliğinin hafifçe azalmasına ve yumuşak damağa karşı daha geri çekilmiş bir pozisyona neden olabileceğini göstermektedir. Bu hareket bir adaptasyona neden olur ve üst solunum yolunun daralmasına yol açabilir (Germec-Cakan, Taner ve Akan, 2011).

Valiathan, El, Hans ve Paloma (2010) dört premolar çekimli ortalama 13,5 yıl yaşında olan yaş ve cinsiyet uyumlu çekimli olmayan kontrol grubunu karşılaştırarak, çekimli sabit tedavinin orofaringeal boyutları etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır. Benzer şekilde Stefanovic, El, Chenin, Glisic ve Palomo (2013) ortalama yaşları 12,9 yıl olan çekimli sabit tedavi gören ve yaş-cinsiyet uyumlu çekimsiz sabit tedavi gören hastalarda faringeal havayolunda meydana gelen değişiklikleri KIBT ile karşılaştırdıkları çalışma-

larının sonucunda, dört premolar çekimli sabit tedavinin faringeal havayolu hacmini veya minimum aksiyel kesitsel alanı etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Çekimli tedavilerde hyoid konumu üzerindeki etkisi ve bu hareketin üst solunum yolu boyutları üzerindeki etkisi konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Çekimli sabit tedavinin üst havayolunda değişime neden olmamasının bir başka açıklaması da kesici diş retraksiyonu sonrası üst havayollarında daralmadan sonra gözlenen hyoid kemiğin posterior ve inferior yöndeki hareketidir. Wang, Jia, Anderson, Wang ve Lin (2012), hyoid kemik pozisyonundaki bu değişikliğin, dilin faringeal havayoluna girmesini önleyen bir adaptasyon olduğunu bildirmiştir. Buna karşın, Shannon (2012), moderate ankraj mekaniği kullanarak dört premolar çekimli ve çekimli olmayan sabit tedavi uygulanan ortalama 13,5 yaşındaki 88 bireyde hyoid pozisyonundaki 3 boyutlu değişiklikleri değerlendirdiklerinde, hyoid pozisyonunda çekimli vakalarda önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Farklı sonuçlar bildirilmesi çalışmalara dahil edilen bireylerin yaşlarının farklı olmasına, her iki cinsiyetin beraber değerlendirilmesine ve metodolojik farklılıklara bağlı olabilir.

2. Sınıf II Maloklüzyon Tedavisi ile Üst Havayolu Boyutlarında Meydana Gelen Değişiklikler

Büyüme ve gelişim dönemindeki mandibular retrognati kaynaklı Sınıf II maloklüzyonların tedavisi, sıklıkla mandibulanın fonksiyon ve pozisyonunu değiştirerek belli bir kas grubunun kuvvetini dentisyon aracılığı ile bazal kemik kaidesine yönlendiren fonksiyonel apareylerle gerçekleştirilmektedir (Chen, Will ve Niederman, 2002). Fonksiyonel apareyler, hareketli ve sabit olmak üzere iki çeşittir. En sık kullanılan sabit fonksiyonel apareyler Herbst, Jasper Jumper, Forsus iken hareketli fonksiyonel apareyler ise Bionatör, Aktivatör, Twin-Blok, Frankel II'dir (Özel ve Aksoy, 2011). Hastada maksiller gelişim fazlalığına bağlı Sınıf II maloklüzyon tedavisi için üst çeneye headgear uygulanırken; mandibular retrognati ve maksiller prognati kombinasyonundan kaynaklanan bir problem varlığında ise tek başına çeşitli fonksiyonel apareyler veya headgear ile kombinasyonu ile tedavi gerçekleştirilebilir (Graber LW, 2017, s.319-352).

Resrepo, Santamaría, Peláez ve Tapias (2011), yaptıkları araştırmada, prepubertal dönemde, Klammt apareyi veya Bionatör ile tedavi edilen mandibular retrognatik Sınıf II maloklüzyonu olan çocuklarda havayolu boyutlarındaki değişimi değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Adenoid dokunun bulunduğu boşlukta havayolu boyutlarında anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir. Adenoid doku, bu çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşlarında hala büyümenin zirvesinde olmasına rağmen nazofarinkteki ölçümlerin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Han, Choi, Chung, Kim JY ve Kim KH (2014), iskeletsel

Sınıf II maloklüzyona sahip adölesan bireylerde fonksiyonel aparey tedavisinden sonra faringeal havayolu boyutlarında meydana gelen kısa süreli ve 6 yıllık uzun süreli değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında; orofaringeal havayolu boyutlarında bir artış olduğunu ve bu değişikliklerin büyümenin tamamlanmasından sonra bile korunduğunu tespit etmişlerdir.

Kinzing vd. (2011) fonksiyonel mandibular ilerletme ve Herbst apareyinin posterior havayolu boşluğu derinliği üzerindeki etkileri arasında farklılık tespit etmemişlerdir. Yazarlar, sabit apereylerle Sınıf II maloklüzyonun tedavisinin uyku apnesini engelleyebileceği hipotezi öne sürülebileceğini vurgulamışlardır.

Oliveira vd. (2020) güncel bir çalışmada Herbst apareyinin iskeletsel Sınıf II maloklüzyona sahip 42 hastada üst solunum yolunun hacmi üzerine etkilerini incelemek için Herbst tedavisi öncesi ve tedaviden yaklaşık bir yıl sonra elde edilen KIBT görüntülerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonunda yazarlar, Herbst apareyi vasıtasıyla gerçekleşen mandibular ilerletmenin, orofarinksin hacmini önemli ölçüde arttırdığını, ancak burun boşluğunda ve nazofarinkste önemli hacimsel değişikliklere sebep olmadığını belirtmişlerdir.

Jena, Singh ve Utreja (2013), retrognatik mandibulaya sahip iskeletsel Sınıf II maloklüzyonlu bireylerde faringeal havayolu boyutlarının iyileştirilmesinde Twin-Blok ve Mandibular Protraksiyon Apareyi-IV'ün (MPA-IV) etkili olmadığı hipotezini test ettikleri çalışmalarında; yaşları 8 ile 14 yıl arasında değişen 83 hastayı dört gruba ayırmışlardır. Her iki tedavi grubunu Sınıf I ve II kontrol grupları ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda hem Twin Blok hem de MPA-IV'ün, retrognatik alt çeneleri olan iskeletsel Sınıf 2 anomalisi olan hastalarda orofarinksin derinliğinin iyileştirilmesinde etkili olduğunu, ancak Twin Blok apareyinin kullanımı ile orofarinksin derinliğindeki artışın anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Twin Blok tedavisi, ayrıca hipofaringeal havayolu boyutunun da iyileştirilmesinde etkili olmuştur.

Entrenas vd. (2019), Sınıf II anomalisi olan hastalarda Twin Blok tedavisi sonrası üst havayolundaki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, hem nazofarinks hem de orofarinks havayolu boyutlarında anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir. Çalışmada, Twin Blok tedavisi ile ağız solunumu yapan bireylerde solunum kalitesinin geliştirilebileceği yorumuna gidilmiştir.

Göymen, Mourad ve Güleç (2019) Sınıf II maloklüzyonlu hastalarda, sabit ve hareketli fonksiyonel tedavinin faringeal havayolu ölçümleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında ise; Forsus ve Twin Blok ile tedavi edilen hastaları kontrol grubu olarak tedavi edilmemiş Sınıf II maloklüzyonlu bireylerle karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda her iki

tip tedavi apareylerinin iskelet etkileri farklı olsa bile, havayolu boyutlarındaki değişikliklerin benzer olduğu görülmüştür. Twin Blok ve Forsus tedavilerinin her ikisinde de nazofarinks, orofarinks ve hipofarinks sagittal boyutlarında artış ortaya çıkmıştır. Ancak havayolu sagittal boyutları bakımından tedavi grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Godt, Koos, Hagen ve Göz (2011) farklı Sınıf II tedavi alternatifleriyle üst havayolunda meydana gelen değişimleri karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada 3 farklı tedavi grubu oluşturmuşlardır. İlk gruptaki hastalar en az 6 ay boyunca sadece Servikal Headgear tedavisi, ikinci gruptaki hastalar Sınıf 2 aktivatör ile fonksiyonel tedavi ve üçüncü gruptaki hastalar önce bite-jumping apareyi ardından Servikal Headgear tedavisi görmüşlerdir. Her üç tedavi grubunda da havayolunda meydana gelen değişiklikler oldukça az bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda Headgear tedavisinden önce bite jumping apareyi kullanılmış olmasının headgear sonucunda oluşan faringeal bölge darlıklarını azaltabileceği söylenmiştir

Ulusoy vd. (2014) Sınıf II fonksiyonel tedavinin havayolu boyutları ve hyoid kemiğin pozisyon değişiklikleri üzerindeki uzun vadeli etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya aktivatör ile tedavi edilen 16 hasta, kontrol grubu olarak ise iskeletsel Sınıf 2 paterne sahip 19 hasta dahil edilmiştir. Sınıf 2 aktivatör grubunda tedavi sonunda hem SNB açısı hem de CoGn mesafesinde anlamlı bir artış ve ANB açısında ise önemli bir düşüş belirlenmiştir. Nazofaringeal yükseklik ve nazofaringeal alan ölçümlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Uzun vadede hyoid kemiğinin ileri doğru hareketinin aktivatör grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Thereza- Bussolaro, Oh, Lagravère ve Flores-Mir (2019) yaptıkları güncel bir çalışmada ise intermaksiller elastikler veya Forsus ile Sınıf II maloklüzyon tedavisinin faringeal havayolu boyutlarında meydana getirdiği değişiklikleri araştırmışlardır. Çalışmanın sonunda, her iki tedavi faringeal havayolu boyutlarında anlamlı olmayan düzeyde bir artış sağlamıştır; ayrıca bu faringeal değişikliklerle ilgili iki tedavi tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sınıf II div 1 maloklüzyona sahip çocuklarda Servikal Headgear apareyinin üst havayolu yapıları üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, retropalatal alanda bir genişleme elde edilmiştir. Buna karşılık orofarinks ve hipofarinks, Sınıf I kontrol grubundan daha dar bulunmuştur (Kirjavainen M ve Kirjavainen T, 2007).

Julku , Piriä-Parkkinen ve Pirttiniemi (2018), Kloehn tipi Servikal Headgear ile erken (1. daimi molarların sürmesinden hemen sonra) ya da geç dönemde (erken tedavi edilen gruptan yaklaşık 1,5 yıl sonra) tedavi edilen

Sınıf II maloklüzyona sahip çocuklardaki faringeal havayolu boyutlarını karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, erkeklerde üst çenenin posteriora doğru yer değişikliğinin erken tedavi gören grupta, geç tedavi gören gruba göre çok daha anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Her iki gruptaki bireylerde de üst havayolu boyutu ve iskeletsel yapılar arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, Servikal Headgear tedavisi ile üst havayolunda, solunumu olumsuz etkileyecek düzeyde olumsuz bir değişiklik meydana gelmeyeceğini bildirmişlerdir.

Hänggi , Teuscher, Roos ve Peltomäki (2008) yaptıkları çalışmada ise; Sınıf II tedavisi için aktivatör-headgear kullanan bireylerde, faringeal havayolu boyutlarının arttığını bulmuşlardır. 11,7 yıllık takip sonucunda bu artışın korunduğu görülmüştür. Bu nedenle, araştırmacılar bu tedavi sadece dişsel olarak değil, genel sağlık için de faydalıdır yorumuna varmışlardır.

3. Sınıf III Maloklüzyon Tedavisi ile Üst Havayolu Boyunda Meydana Gelen Değişiklikler

Literatürde Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde anomali ile üst havayolu ilişkisi araştırılmış olduğu gibi bu anomalinin gerek erken ortopedik veya fonksiyonel gerekse de geç dönemde kamuflaj veya ortognatik cerrahi tedavilerinin havayolu üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. Sınıf III maloklüzyonların tedavi seçenekleri, bireyin içinde bulunduğu büyüme dönemine ve maloklüzyonun görüldüğü çeneye göre değişiklik göstermektedir. Büyüme ve gelişimi devam eden bireylerde ortopedik kuvvetler ile büyümenin yönlendirilmesi başlıca tedavi yaklaşımı iken (Ngan vd, 1998; Vaughn, Mason, Moon ve Turley, 2005) , erişkin bireylerde sabit ortodontik mekanikler ile kamuflaj veya daha şiddetli vakalarda tedavi seçeneği ortognatik cerrahi yaklaşımlardır (Troy, Shanker, Fields, Vig ve Johnston, 2009).

Maksilla ve mandibulanın pozisyonlarının, havayolunun antero-posterior boyutlarını etkileyebileceği literatürde belirtilmektedir (Joseph, Elbaum, Cisneros ve Eisig, 1998). Özellikle maksiller yetersizliğin görüldüğü iskeletsel Sınıf III maloklüzyonlarda havayolu obstrüksiyon insidansının yüksek olduğu vurgulanmakta olup (Başçiftçi, Mutlu, Karaman, Malkoç ve Küçük-kolbaşı, 2002) erken dönemde uygulanan yüz maskesi (YM) tedavileri ile maksillanın ileri yön gelişiminin sağlanmasının üst havayollarını olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir (Hiyama vd., 2002).

Büyüme ve gelişim dönemindeki mandibular prognatizme bağlı iskeletsel Sınıf 3 anomaliye sahip hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan çenelik tedavisinin havayolu üzerindeki etkilerini inceleyen Tuncer B, Kaygısız, Tuncer C ve Yüksel (2009), çenelik grubunda tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre mandibulanın aşağı ve geriye rotasyonuna rağmen nazofaringe-

al alanda anlamlı bir artış gözlemlenmişler ve bu durumun hyoid kemiğinin havayolunu korumak için önde konumlanması ile bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir.

Çenelik ile hızlı üst çene genişletme (HÜÇG) ve YM kombinasyonunun havayolu üzerine etkilerinin hem tedavi edilmeyen kontrol grubuyla hem de birbirleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise; HÜÇG +YM tedavisi ile hem çenelik ile tedavi edilen gruba hem de tedavi görmeyen kontrol grubuna kıyasla nazofaringeal alanda artış tespit edilmiştir. Çenelik tedavisinin faringeal havayolu boyutlarına önemli bir etkisinin olmadığı, diğer iki gruba göre hyoid kemiğinin daha aşağıda konumlanmasına neden olduğu belirtilmiştir (Akın, Uçar, Chousein ve Sarı, 2015). Çeneliğin YM ile aynı anda kullanılarak maksiller protraksiyon ve mandibular retraksiyon yapılan başka bir çalışmada ise üst havayolu boyutlarında anlamlı bir değişikliğin olmadığı bulunmuştur. Ancak, SNA açısındaki artışın ve baş postüründeki değişikliğin üst faringeal boşlukta pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (Hiyama vd., 2002).

Oktay ve Ulukaya (2008), adölesan dönemde maksiller protraksiyonun üst havayolu büyüklüğü ve kraniyofasiyal yapılar üzerine etkisini değerlendirmek için YM ile tedavi edilen 20 iskeletsel Sınıf III maloklüzyonlu hastayı dahil ettikleri çalışmanın sonucunda hem nazofarinks hem de orofarinkse ait genişlik ve alan ölçümlerinde tedavi ile artış olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, maksiller retrüzyonu olan hastalarda maksiller protraksiyon tedavisinin üst havayolu boyutlarını arttırdığını belirtmişlerdir.

Kaygısız , Tuncer B, Yüksel, Tuncer C ve Yıldız (2009) maksiller yetersizliğe bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyonlu 25 hastada (ortalama yaş:11.3 yıl) YM ile tedavinin yaklaşık 4 yıllık uzun dönem sonuçlarını lateral sefalometrik filmler üzerinden değerlendirdiklerinde, maksillanın ileri hareketinde ve nazofaringeal havayolunun sagittal boyutlarında belirgin artış, orofaringeal havayolu alanında ise anlamlı olmayan bir artış bildirmişlerdir. Tedavinin olumlu etkileri özellikle nazofaringeal bölgede tedavi sonrası 4 yıl boyunca da korunmuştur.

Baccetti, Franchi, Mucedero ve Cozza (2010) YM ve ısırma plağı kombinasyonu ile tedavi edilen Sınıf III maloklüzyona sahip 22 çocuk ile tedavi edilmeyen Sınıf III maloklüzyona sahip 14 çocuğun tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedaviden 2 yıl sonra üst havayolu boyutlarındaki değişimleri karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrası ve 2 yıllık takip döneminde sagittal yönde nazofaringeal ve orofaringeal havayolu boyutlarında kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık tespit edilemediği sonucuna varılmıştır. Tedavi periyodunun sonunda üst ve alt havayolunun sagittal boyutlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Araştırmacılar, bu sonucu her iki grupta da lenfoid dokunun küçülmüş olmasına bağlamışlardır.

Lee, Park, Kim, Park ve Kim (2011) iskeletsel Sınıf 3 anomaliye sahip

hastalarda, maksiller protraksiyon ile stimüle edilen iskeletsel değişimler ile dil, yumuşak damak ve hyoid kemik pozisyonu ile ilişkili sagittal havayolu boyutları arasındaki korelasyonu araştırmak için yaptıkları çalışmada, maksiller büyüme yetersizliği olan ortalama yaşı 9,4 yıl olan 20 Sınıf III maloklüzyona sahip çocuğun YM ile tedavisi sonrası, nazofarinksin ön-arka yöndeki genişliğinde anlamlı derecede artış olduğunu ve tedavinin üst havayolu boşluğunu artırarak solunum fonksiyonunu iyileştirmesinin olası olduğunu söylemişlerdir. Maksillanın hareketi ile ad1 (PNS-Ba doğrusunun faringeal duvarı kestiği nokta) -PNS ve ad2 (S -Ba doğrusunun orta noktasıyla PNS arasında uzanan doğrunun adenoid dokuyu kestiği nokta)-PNS arasında olan havayolu boyutları arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.

Chun, Jeong, Row ve Yang (1992), Sınıf 3 anomalilerinin tedavisinde kullanılan diğer apareyle kıyasla, estetik açıdan daha kabul edilebilir, kullanımı kolay ve ağız hijyenini olumsuz etkilemeyen bir aparey olarak tandem traksiyon yüz arkını tanıtmıştır. Atalay ve Tortop (2010) ise cihazı modifiye ederek modifiye tandem traksiyon yüz arkının (MTTYA) maksiller retrüzyon kaynaklı veya maksiller retrüzyon ve mandibuler protrüzyonun kombinasyonu kaynaklı Sınıf III hastalarının tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. MTTYA apareyi, kısa dış kollu yüz arkı ve üst ve alt çenede plaklardan oluşmaktadır. Üst plaktan yüz arkına ortalama 400-500 g kuvvet uygulayan elastikler oklüzal düzlemlerle 35-40° açı yapacak şekilde simetrik olarak asılmaktadır. Kaygısız, Kurnaz, Yüksel ve Tortop (2019) iskeletsel ve dişsel Sınıf III maloklüzyona sahip, 20 bireyin (yaş ort. 10,1 yıl) MTTYA tedavisinden sonra faringeal havayolu boyutlarında meydana gelen değişiklikleri inceledikleri çalışmada mandibulanın posterior rotasyonu ve maksillanın ileri yön hareketi ile sagittal yönde maloklüzyonun düzeldiğini gözlemlerken, orofaringeal alanda da anlamlı bir artış tespit etmişlerdir.

HÜÇG ile YM tedavisinin havayolu boyutları üzerindeki etkisini lateral sefalometrik radyografiler üzerinde incelemeyi amaçlayan Sayınsu, Işık ve Arun (2006), ortalama yaşları 10,5 yıl olan çocuklarda, başın ekstansiyonunun tedavi sonucunda arttığını, A noktasının öne doğru hareket ettiğini, nazofaringeal havayolu ölçümlerinde artış görüldüğünü, ancak orofaringeal alanda kısa dönemde anlamlı bir sonuç elde edilmediğini bildirmişlerdir. Sayınsu vd. (2006)' den farklı olarak; Kılınç, Arslan, Kama, Özer ve Dari (2008), yaş ortalaması 10.9 yıl olan HÜÇG ve YM uygulaması ile tedavi edilen çocuklarda havayolunu değerlendirdikleri çalışmalarında, ön-arka yönde nazofaringeal ve orofaringeal havayolu genişliklerinde ve nazofaringeal alanda aynı yaş grubundaki kontrol grubuna göre anlamlı artışlar bulmuşlardır.

Pamprakis, Nevzatoğlu ve Küçükkeleş (2014), KIBT kullanarak mak-

siller retrognatiye bağlı Sınıf III hastalarda HÜÇĞ ve YM ile maksillanın ileri alınması sonrası faringeal havayolunu ve maksiller sinüsleri incelemiştir. Bu çalışmanın sonucunda; maksiller sinüslerdeki hacim artışının tedaviden bağımsız olarak büyüme ve gelişime bağlı olduğu ve faringeal havayolu hacminde anlamlı bir artış olmadığı belirtilmiştir. Aynı şekilde, KIBT görüntüleri kullanarak HÜÇĞ ve YM'nin etkilerini incelemek isteyen Chen vd. (2015) ise Pamporakis vd. (2014)' den farklı olarak tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre nazofarinks ve velofarinks hacimlerindeki artışın önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Yağcı, Uysal, Üşümez ve Orhan (2011) konvansiyonel ve modifiye YM tedavisinin üst havayoluna etkisini karşılaştırdıkları prospektif klinik çalışmada, tedavi edilmemiş kontrol grubu ile de kıyaslayarak uygulanan kuvvetin yönünün havayoluna etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Konvansiyonel YM uygulamasında oklüzal düzleme 20 derece açı olacak şekilde kuvvet uygulanırken, modifiye edilmiş yüz maskesi grubunda oklüzal düzleme paralel olarak kuvvet uygulanmıştır. Modifiye YM grubunun orofasiyal havayolu boyutlarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı artış olduğu sonucuna varılmıştır. Modifiye YM grubunda ise doğal baş konumunun sagittal ölçümlerinde, üst havayolu alanı ve total havayolu alan ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık görülmüştür. Kontrol grubunda ise sadece üst havayolu ölçümlerinde anlamlı artış bulunmuştur.

Farklı olarak; HÜÇĞ yapılmadan ve yapılarak maksiller protraksiyon uygulamalarını birbirleriyle ve tedavi edilmeyen Sınıf III kontrol grubu ile kıyaslayan bir çalışmada, tedavi gruplarında nazofaringeal ve orofaringeal havayolu değişkenliklerinin hiçbirinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sagittal yönde önemli bir değişiklik bulunamamıştır (Mucedero, Baccetti, Franchi ve Cozza, 2009) .

Lombardo, Franchi, Lione ve Chiavaroli (2020) HÜÇĞ ve YM tedavisinin Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde havayolu boyutları üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla tedavi grubunu, tedavi edilmeyen Sınıf III maloklüzyona sahip kontrol grubu ile lateral sefalometrik radyografi ile karşılaştırmışlardır. 5,5 yıllık takip sonucunda tedavi edilen grupta havayolu büyüklüğünde anlamlı bir artış ve adenoid büyüklüğünde önemli bir azalma ve ayrıca farinks boyutunda bir iyileşme bulunmuş olup; tedavi edilen grupta, tedavi edilmemiş kontrol grubuna kıyasla havayolu boyutlarında olumlu stabil değişiklikler meydana gelmiştir.

Çelikoğlu ve Büyükçavuş (2017), HÜÇĞ yerine genişletme ve daraltmanın dönüşümlü olarak yapıldığı Alt-RAMEC protokolünün ardından maksiller protraksiyon yapılan maksiller retrüzyona bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyona sahip ortalama 11,5 yaşındaki çocuklarda faringeal havayolu boyutlarındaki değişiklikleri ve hyoid kemiğin pozisyonunu değerlendirdik-

leri çalışmalarında; Alt-RAMEC protokolünü 5 haftalık ve 9 haftalık olmak üzere iki farklı şekilde uygulayıp ardından her iki gruba da maksiller protraksiyon tedavisi yapmışlardır. Hastalara, vidayı günde iki kez açmaları ve sonraki hafta günde iki kez kapatmaları talimatı verilmiştir. Çalışmanın sonucunda üst faringeal havayolu boyutlarında ve hyoid kemiğin vertikal pozisyonunda her iki grupta da artışlar gözlemlenmiştir. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir.

Üst ve alt çeneye yerleştirilen mini plaklar vasıtasıyla asılan Sınıf III intermaksiller elastikler ile yapılan Sınıf III tedavisinin faringeal havayoluna etkisini inceleyen ve tedavi sonucunu aynı yaş grubundaki Sınıf III kontrol grubu bireyler ile kıyaslayan Nguyen, de Clerck, Wilson ve Golden (2015) tedavi grubunda üst havayolu hacminde, sagittal yöndeki havayolu boyutlarında ve minimum kesit alanda artış tespit etmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, mandibulanın posteriora doğru yer değiştirmesinin havayolunun gelişmesini engellemediği sonucuna varmışlardır.

4. HÜÇG ile Üst Havayolu Boyutlarında Meydana Gelen Değişiklikler

HÜÇG transversal yöndeki maksiller yetersizliği iyileştirmek ve ark uzunluğunu arttırmak amacıyla kullanılan ortodontik uygulamadır. Aynı zamanda mandibular arkta da genişleme ve maksillayı aşağı ve ileri hareket ettirme gibi etkileri de vardır. Maksilla, baş ve yüz bölgesindeki on adet kemik ile bağlantılıdır; bu nedenle HÜÇG, diğer birçok kemiği de direkt veya indirekt olarak etkilemektedir. HÜÇG'nin nazal kavitenin dış duvarlarını lateral olarak ayırdığı, palatal kubbeyi alçalttığı ve nazal septumu düzleştirdiği gösterilmiştir. Bu remodelling süreci nazal rezistansı azaltır, internazal kapasiteyi artırır ve burun solunumu geliştirir (Moss, 1962).

Halıcıoğlu, Kili, Yavuz ve Aktan (2010) HÜÇG'nin maksiller diş arki morfolojisi ve nazal havayolu direnci üzerindeki etkilerini araştırmak için ortalama yaşı 13 yıl olan şiddetli transversal yön maksiller yetersizlik, çift taraflı çapraz kapanış ve derin damak kubbesi olan 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda, HÜÇG'nin nazal havayolu rezistansını azalttığı sonucuna varmışlardır. Nazal rezistans azalmasını HÜÇG'nin nazal kaviteyi genişletmesine bağlamışlardır.

Baratieri, Alves, de Souza, de Souza Araújo, ve Maia (2011) HÜÇG'nin havayolu boyutları ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmada ise HÜÇG sonrası, postero-anterior radyografilerde nazal kavite genişliğinde artış, lateral sefalometrik radyografilerde azalmış kranioservikal açı ve artmış posterior nazal boşluk bildirmişlerdir. Rhinomanometri ile nazal havayolu rezistansında azalma, total nazal akımda artış, akustik rinometri ile ise minimal kesit alanda ve nazal kavite hacminde artış

gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak; büyüme dönemindeki HÜÇG tedavisinin, nazal kavite genişliğinde ve posterior nazal havayolunda artışa neden olduğunu vurgulamışlardır.

Ribeiro vd. (2012) maksiller transversal yön yetersizliği olan ve HÜÇG ile tedavi edilen ortalama yaşı 7,5 yıl olan çocuklarda; burun boşluğu, nazofarinks ve orofarinkste ortaya çıkan değişiklikleri KIBT ile incelemişlerdir. HÜÇG tedavisinden 4 ay sonra nazal kavitenin alt üçlüsünde belirgin bir transversal artış gözlemlemişlerdir. HÜÇG'nin sonucu olarak, nazofarinks hacminde, orta sagittal bölgede ve minimum aksiyal kesit alanında belirgin bir değişim tespit etmemişlerdir. Orofaringeal bölgede ise HÜÇG sonrasında belirgin bir artış bildirmişlerdir; ancak yazarlar dil konumu, baş açısı, solunum ve yutkunma şeklinin standardize edilmemiş olmasını çalışmanın kısıtlılıkları olduğunu belirtmişlerdir.

Görgülü, Gökçe, Ölmez, Sağdıç ve Örs (2011) HÜÇG'nin nazal kavite hacmi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için ortalama yaşları 13,5 yıl olan 9 erkek, 6 kız hastadan tedaviden önce ve genişletmenin bitmesinden 6 ay sonra aldıkları BT'leri değerlendirdikleri çalışmalarında; nazomaksiller yapıların hem anteroposterior hem de koronal-kraniyal yönde genişlemiş olduklarını bulmuşlardır. Genişleme yönünün kraniyal kemiklerin rezistansı ile ilişkili olabileceğini ve eski çalışmalara benzer şekilde HÜÇG'nin nazal kavite hacmini arttırmada faydalı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

HÜÇG uygulanarak ve uygulanmadan sabit ortodontik tedavi gören ortalama 13,5 yaşındaki çocuklarda, hyoid-mandibular düzlem mesafesi ve dil uzunluğundaki değişimleri incelemeyi amaçlayan Phoenix, Valiathan, Nelson, Strohl ve Hans (2011) yaptıkları çalışmada; HÜÇG yapılmayan grupta, ortodontik tedavi sonrası hyoid-mandibular düzlem mesafesi artmış, HÜÇG grubunda ise azalmış olduğunu bildirmişlerdir. HÜÇG tedavisinin, hyoid kemiğin pozisyonunu normalleştirme eğiliminde olduğunu ancak dil uzunluğunun artmasının, HÜÇG ile ve/veya maksiller transversal yetersizlikle ilişkili olduğuna dair bir kanıt olmadığını bildirmişlerdir.

Hyrax ve fan type ile yapılan HÜÇG'nin etkilerini karşılaştıran başka bir çalışmada (Sökücü, Doruk ve Uysal, 2010) ise ortalama 12,5 yaşındaki hastalarda ortalama inter-kanin mesafesi artışının fan-type HÜÇG de, ortalama inter-molar mesafesi artışının ise HÜÇG de daha fazla olduğu; her iki tip HÜÇG tedavisi ile nazal hacmin ve minimum kesitsel alanın artmış olduğu tespit edilmiştir. Akustik rinometri ölçümleri, nazal dekonjestan alınarak ve alınmadan olmak üzere iki şekilde yapılmıştır. Fan-type HÜÇG grubunda, değerler 6 aylık bir stabiliteden sonra başlangıç değerlerine dönmüştür. Ancak, nazal hacim ve minimum kesitsel alandaki artışlar, hyrax ile yapılan HÜÇG grubunda daha stabildir. Her iki HÜÇG grubunda dekonjestan kullanımının nazal hacmi ve minimum kesitsel alanı azalttığını gözlemlemişlerdir.

Erişkin bireylerde mini vida destekli HÜÇG apareylerinin kortikotomi uygulanmadan üst havayolu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; nazal kavite hacminde ve minimum kesitsel alanda önemli artış saptanmış ve bir yıl takip sonrasında bu artışların korunduğu gözlenmiştir. Ayrıca genişlemenin tamamlanmasından 1 yıl sonra nazofarinks hacminde önemli bir artış görülmüş ve gözlem süresi boyunca nazal kavitedeki artışın nazofaringeal bölgedeki artıştan daha büyük olduğu bildirilmiştir (Kim vd., 2018).

Diş destekli ve kemik destekli HÜÇG apareylerinin üst havayoluna etkilerinin karşılaştırıldığı güncel bir çalışmanın sonuçlarına göre; her iki apareyin nazal kavite ve nazofarinks hacimlerinde artışlara sebep olduğu, orofarinks ve maksiller sinüs hacimlerinde önemli bir artış meydana getirmediği; gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı raporlanmıştır (Kavand, Lagravère, Kula, Stewart ve Ghoneima, 2019).

Cerrahi destekli HÜÇG, yetişkinlerde iskeletsel maksiller transversal yön yetersizlik tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Magnusson, Bjerklin, Nilsson, Jönsson ve Marcusson (2011) cerrahi destekli HÜÇG ile tedavi edilen ortalama 19,9 yıl yaşındaki 39 hastayı (16 erkek 23 kadın) inceledikleri çalışmalarında, minimum kesitsel alanı ve nazal havayolu rezistansını ölçmüşlerdir. Subjektif nazal obstrüksiyon, tedavi öncesi ve postoperatif 3. ve 18. ayda yapılan bir anket ile değerlendirilmiştir. Postoperatif 3 ay içinde subjektif nazal obstrüksiyon anlamlı derecede düzelmiş olup hem anterior hem de posterior minimum kesitsel alanlar artmıştır. Başlangıçta nazal obstrüksiyonu olan hastalar cerrahi destekli HÜÇG ile nazal fonksiyonlarının iyileştiğini belirtmişlerdir. Anterior nazal minimum kesitsel alan üzerindeki postoperatif 3 ay sonra kaydedilen etkinin, postoperatif 18. ayda artık belirgin olmadığı; ancak posterior minimum kesitsel alandaki değişikliğin devam ettiği bildirilmiştir.

5. Ortognatik Cerrahi ile Üst Havayolu Boyutlarında Meydana Gelen Değişiklikler

Ortognatik cerrahi operasyonları, erişkin bireylerde birçok dentofasiyal anomalinin düzeltilmesinde, diş dizisinin ve yüzün estetik olarak iyileştirilmesinde, kraniyofasiyal anomalilerin ve fonksiyonların düzeltilmesinde hem alt çeneye hem üst çeneye hem de her ikisine birden rutin olarak yapılan uygulamalardır (Athanasίου vd., 1991; Wenzel, Williams ve Ritzau, 1989).

Ortognatik cerrahi sayesinde erişkin bireylerde burun, dudak ve çenede belirgin değişiklikler elde edilebilmekte bu sayede bireyler yeni bir dış görünüme kavuşmakta ve çok büyük oranda bu değişimden memnun kalmaktadırlar (Pahkala ve Kellokoski, 2007; Palumbo, Cassese, Fusetti, ve Tartaro, 2006). Bu etkilerin yanı sıra ortognatik cerrahi operasyonları hyoid kemik pozisyonu, dil ve damak konumunu ve bunun sonucunda da nazofaringeal

havayolunu etkileyebilir (Athanasίου vd., 1991; Wenzel vd., 1989).

Tselnik ve Podrel (2000) mandibulasi cerrahi operasyon ile ortalama 9,7 mm geri alınan bireylerde cerrahi sonrası uzun süreli takipte retrolingual havayolu hacminde %12,8 boyutunda ise %28 oranında bir azalma gözlemlenmiştir. Dil ve hyoid kemiğin aşağı-arkaya yer değiştirdiğini, dilin geriye hareketiyle retrolingual bölgede daralma gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Kawamata, Fujishita, Arijı Y ve Arijı E (2000), alt çenenin geri alındığı bireylerde havayolu boyutlarındaki değişiklikleri incelemek için BT kullandıkları çalışmalarında; havayolu lateral genişliğinin %23,6, frontal genişliğinin %11,4 oranında azalmış olduğunu ve hyoid kemiğin aşağıya ve arkaya doğru yer değiştirdiğini ve bu değişikliklerin 1 yıl sonrasında da stabil kaldığını ve geri alma miktarı ile orantılı olduğunu belirtmişlerdir.

Kitagawara vd. (2008) mandibular geriletme cerrahisinin kraniyofasiyal, faringeal morfoloji ve uyku sırasında solunum fonksiyonu üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, orofaringeal havayolunda anlamlı bir değişiklik bulamamasına rağmen, ameliyattan hemen sonra oksijen saturasyonunda azalma tespit ettikleri çalışmalarında; bu azalmanın ameliyattan bir ay sonra düzeldiğini; bu düzelmenin ise hastaların yeni ortama adapte olmaları sonucunda gerçekleştiğini vurgulamışlardır. Yine de mandibular geriletme cerrahisi geçiren hastaların ilerleyen zamanlarda OUA sendromu gelişmesi riskine karşı dikkatli bir postoperatif süreç geçirmeleri gerektiğini savunmuşlardır.

Turnbull ve Battagel (2000) çeşitli iskeletsel maloklüzyonların ortognatik cerrahi ile tedavisinden sonra faringeal havayolunda ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 12'sinde iskeletsel Sınıf 2 anomali ve 20'sinde iskeletsel Sınıf 3 anomali vardı. Hastaları tek ve çift çene cerrahisi prosedürlerine göre alt gruplara ayırmışlardır. Cerrahi sonrasındaki 6. haftada alınan lateral sefalometrik filmler üzerinde faringeal havayolu değişimlerini incelemişlerdir. Mandibulanın geriye alındığı Sınıf 3 vakaların tümünde; retrolingual havayolu boyutu anlamlı derecede azalmıştır. Bu dilin posteriora hareketi ile ilişkilendirilmiştir. Mandibular geriletme cerrahisi uygulanan hastalarda, maksiller ilerletme yapılsa bile retropalatal alanda daralma meydana gelmiştir. Palatinal ve mandibular düzlemlerin, posterior faringeal duvarın ve simfiz bölgesinin lingual tarafının oluşturduğu yamuk şeklindeki alan 'intermaksiller alan' olarak tanımlanmıştır. Bu alan, tek ve çift çene cerrahisi uygulanmış Sınıf 3 hastalarda cerrahi sonrasında anlamlı derecede azalmıştır. Yumuşak damağın kalınlığı, uzunluğu ve palatinal düzlemlerle yapmış olduğu açı artmıştır. Sadece maksillada ilerletme yapılan bireylerde postpalatal bölgede anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Mandibulasi öne alınan Sınıf 2 hastalarda hem retrolingual hem de postpalatal alanda artış ve yumuşak damakta postural değişiklikler meydana

gelmiştir. Yumuşak damağın hem genişliği hem de uzunluğu azalmıştır.

Saitoh (2004), mandibular set-back cerrahisi geçiren 10 kadın hastanın havayolunda meydana gelen kısa ve uzun vadedeki değişiklikleri incelediği çalışmada hastalardan tedavi öncesi, cerrahiden 3-6 ay sonra ve en az 2 yıl sonra lateral sefalometrik filmler almıştır. Kısa süreli takipte, yumuşak damağın uzunluğunda artma ve orofaringeal ile hipofaringeal boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit etmiştir. Fakat cerrahi operasyondan 3-6 ay sonra ve en az 2 yıl sonra alınan lateral sefalometrik filmlerde yumuşak damağın uzunluğunda anlamlı derecede azalma ve dil ile posterior faringeal duvar arasındaki mesafe de ise anlamlı derecede artma tespit etmiştir. Dilin ve yumuşak damağın uzun dönemde uyum sağlayarak orijinal pozisyonlarına dönme eğiliminde oldukları gözlenmiştir. Uzun süreli takipte ise tüm verilerin başlangıca yakın olduğu; fakat kısa dönem verilerle aralarında anlamlı farklılık görülmediği bildirilmiştir.

Eggersperger, Smolka ve Iizuka (2005), mandibuler geriletme osteotomilerinden sonra faringeal kompleksin pozisyon değişikliğinin posterior yönde meydana geldiğini; 12 yıllık postoperatif dönemde, hyoid kemiğin anterior yönde hareket etme eğiliminde olduğunu ancak orijinal preoperatif pozisyonuna tamamen geri dönemediğini ve 1 yıllık gözlem periyodunun başlamasının ardından faringeal havayolu boyutunun azalmaya başladığını bildirmişlerdir.

Marşan, Cura ve Emekli (2008), alt çene geriletme cerrahisi uygulanan Sınıf III maloklüzyona sahip 25 kadın hastada alt yüz morfolojisindeki değişimleri ve faringeal havayolunu cerrahiden önce ve cerrahiden 1,5 yıl sonra alınan lateral sefalometrik filmler üzerinde incelemişlerdir. Post-operatif dönemde alt yüzde oluşan iskeletsel değişimler takip döneminde değişmeden kalmıştır. Dil, yumuşak damak ve epiglottis seviyesinde yapılan havayolu ölçümlerinde anlamlı azalma görülmüştür. Mandibulanın geri alınmasıyla dilin arkaya doğru hareketinin yumuşak damağın da posterior yönde hareketine neden olduğu bildirilmiştir. Bu havayolu boyutlarında anlamlı düzeyde azalmaya ve yumuşak damak uzunluğunda ise anlamlı derecede artışa sebep olmuştur. Uzun süreli takipte sert doku değişiminin stabil kaldığı; ancak yumuşak damak ve dilin ameliyat öncesi pozisyonlarına dönme eğiliminde olduğu görülmüştür.

Hwang, Chung, Choi, Huh ve Kim (2010) intraoral vertikal ramus osteotomisi (IVRO) yöntemiyle mandibulaya geriletme cerrahisi uygulanmış hastalarda; hyoid, dil, faringeal havayolu ve baş postüründeki değişimleri değerlendirdikleri çalışmanın sonucunda; hyoid kemiğin aşağı ve arkaya hareket ettiğini, ameliyattan hemen sonra ilk preoperatif pozisyonuna yakın konuma dönme eğilimi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, dil gözlem periodu süresince önemli ölçüde posteriora doğru hareket etmiştir.

Baş ise yeterli havayolunu sağlayabilmek için servikal hiperfleksiyon göstermiştir.

Farklı cerrahi prosedürler uygulanan iskeletsel Sınıf 3 anomaliye sahip hastaların havayolu boyutlarında meydana gelen değişimlerinin incelendiği çalışmaya 23 çift çene cerrahi, 15 maksiller protraksiyon ve 7 mandibular set-back cerrahisi geçiren toplamda 45 hasta dahil edilmiştir. Cerrahi öncesi, cerrahiden bir hafta sonra ve bir yıl sonra alınan lateral sefalometrik filmler üzerinden nazofarinks, orofarinks, hipofarinksin boyutsal ölçümleri yapılmıştır. Mandibular set-back cerrahisi geçiren grupta sadece hipofarinks bölgesinde anlamlı olmayan azalma izlenirken, maksiller protraksiyon geçiren grupta nazofarinks ve orofarinkste anlamlı artış görülmüştür. Çift çene cerrahi geçiren grupta ise nazofarinkste anlamlı artış, hipofarinkste ise anlamlı olmayan azalma görülmüştür. Orofarinks bölgesinde cerrahiden bir hafta sonrasında artış izlenirken, uzun dönemde relaps gözlenmiş ve başlangıç değerlerine ulaştığı görülmüştür (Pereira-Filho vd, 2011).

Choi vd. (2014) bilateral sagittal split ramus osteotomi tekniği ile mandibulanın geriye yer değiştirmesi yapılan 50 hastanın ameliyattan hemen önce, hemen sonra, sekiz hafta sonra, altı ay sonra ve bir yıl sonra hyoid kemiğin pozisyonundaki ve havayolu boşluğundaki değişiklikleri takip etmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda, araştırmacılar mandibular geriletme cerrahisinden sonra, hyoid kemiğin postero-inferior yönde hareket ettiğini sonra ileri ve yukarı hareket ederek orijinal pozisyonuna doğru ilerlediğini; ancak tamamen orijinal pozisyonuna dönmediğini bildirmişlerdir. Ameliyattan sonra havayolu boşluğu önemli ölçüde azalmış ve 6 aya kadar kademeli olarak artmış, ardından önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Mandibular geriletme miktarının postoperatif havayolu boşluğunun azalması ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Almuzyon vd. (2016) maksiller hipoplazi ile Sınıf III maloklüzyonu düzeltmek için sadece Le Fort osteotomisi yapılan 40 hastanın ameliyat öncesi ve postoperatif 6 ay sonraki KIBT taramalarını analiz etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda cerrahi olarak maksiller ilerletmenin retroglossal havayolu hacmini arttırdığını ve maksiller yetersizliği olan hastalarda özellikle OUA tedavisi için bu sonucun önemli olabileceğini bildirmişlerdir.

Jakobsone, Stenvik ve Espeland (2011) maksiller ilerletme/gömme ve bilateral sagittal split yöntemi ile mandibular geriletme cerrahisi yapılan Sınıf III hastalarda üst havayolundaki değişimleri değerlendirdiklerinde orofaringeal havayolunda azalma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, bu değişikliği hem yumuşak damaktaki adaptif değişimlere hem de mandibulanın geri hareketinin etkisine bağlamışlardır. Sınıf III hastalarda mandibular geriletme cerrahisi ile kombine olarak maksillanın 2 mm'den fazla ilerletilmesi nazofaringeal havayolu boşluğunda uzun dönemde %15-20 arasında belirgin bir

artışa neden olmuştur. Maksiller ilerletme, hipofaringeal bölgede mandibuların geriletme cerrahisi etkisini bir miktar kompanze etmiştir. Maksillanın yeniden konumlandırılması göz önüne alınmadan, orofaringeal ve retrofaringeal alanlarda %5-10 azalma görülmüştür. Maksiller gömmenin posterior havayolu boyutlarına bir etkisi bulunmamıştır.

Tan, Leung, Tang ve Zwahlen (2017) maksiller prosedürler olsun veya olmasın iskeletsel Sınıf II anomaliye sahip bireylerde mandibular ilerletmeye bağlı faringeal havayolu değişikliklerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmanın sonunda, mandibular ilerletmenin faringeal havayolu boyutlarını önemli ölçüde arttırdığını bildirilmişlerdir; ancak çalışmanın uzun dönem sonuçları bulunmamaktadır.

Vale vd. (2019) mandibular ilerletme cerrahisi sonrası Sınıf II hastalarda üst havayolu boşluğunda meydana gelen değişiklikleri değerlendirmek için iskeletsel Sınıf II deformitesi olan 37 hastanın lateral sefalometrik değerlendirmesini ameliyat öncesi ve ameliyattan hemen sonra olmak üzere 2 ayrı zaman diliminde yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda mandibular ilerletme ameliyatının Sınıf II anomaliye sahip olan hastalarda üst havayolu boşluğunun genişletilmesi için uygun bir seçenek olduğu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; faringeal havayolu solunumu sağlayan, yutma ve vokalizasyon gibi fizyolojik süreçlerde de katkısı olan hayati önem taşıyan bir yapıdır. Ortodontik tedavilerin üst faringeal havayolu üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Çeneler ile havayolu yapılarının yakın ilişkisi nedeniyle üst havayolu gerek ortodontik teşhis gerekse de tedavi planlaması sırasında dikkatle değerlendirilmesi gereken bir yapıdır.

Kaynakça

- Akin, M., Ucar, F. I., Chousein, C., & Sari, Z. (2015). Effects of chin cup or face-mask therapies on the orofacial airway and hyoid position in Class III subjects. *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopadie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopadie*, 76(6), 520–530. <https://doi.org/10.1007/s00056-015-0315-3>
- Almuzian, M., Al mukhtar, A., Ju, X., Al-Hiyali, A., Benington, P., & Ayoub, A. (2016). Effects of Le Fort I Osteotomy on the Nasopharyngeal Airway-6-Month Follow-Up. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 74(2), 380–391. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.06.172>
- Arslan, S. (2017) *OSAS Tanım Risk Faktörleri Fizyopatoloji*, uykuder.com/wp-content/uploads/, (10.05.2021).
- Atalay, Z., & Tortop, T. (2010). Dentofacial effects of a modified tandem traction bow appliance. *European journal of orthodontics*, 32(6), 655–661. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjp153>
- Athanasiou, A. E., Toutountzakis, N., Mavreas, D., Ritzau, M., & Wenzel, A. (1991). Alterations of hyoid bone position and pharyngeal depth and their relationship after surgical correction of mandibular prognathism. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 100(3), 259–265. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(91\)70063-3](https://doi.org/10.1016/0889-5406(91)70063-3)
- Baccetti, T., Franchi, L., Mucedero, M., & Cozza, P. (2010). Treatment and post-treatment effects of facemask therapy on the sagittal pharyngeal dimensions in Class III subjects. *European Journal of Orthodontics*, 32(3), 346–350. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjp092>
- Ball M, Hossain M, Padalia D. (2021). Anatomy, Airway. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 29083624
- Baratieri, C., Alves, M., De Souza, M. M. G., De Souza Araújo, M. T., & Maia, L. C. (2011). Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(2), 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.02.019>
- Basciftci, F. A., Mutlu, N., Karaman, A. I., Malkoc, S., & Küçükkolbasi, H. (2002). Does the Timing and Method of Rapid Maxillary Expansion Have an Effect on the Changes in Nasal Dimensions? *Angle Orthodontist*, 72(2), 118–123. <https://doi.org/10.1043/0003>
- Canan, S., & Aksoy, A. (2009). Ortodonti ve Üst Solunum Yolları İlişkisi Relationship of Orthodontics and Upper Airway. *Smyrna Tıp Dergisi*, 47, 47–52.
- Celikoglu, M., & Buyukcavus, M. H. (2017). Changes in pharyngeal airway dimensions and hyoid bone position after maxillary protraction with different alternate rapid maxillary expansion and construction protocols: A prospective clinical study. *Angle Orthodontist*, 87(4), 519–525. <https://doi.org/10.2319/082316-632.1>

- Chen, J. Y., Will, L. A., & Niederman, R. (2002). Analysis of efficacy of functional appliances on mandibular growth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *122*(5), 470–476. <https://doi.org/10.1067/mod.2002.126730>
- Chen, X., Liu, D., Liu, J., Wu, Z., Xie, Y., Li, L., Liu, H., Guo, T., Chen, C., & Zhang, S. (2015). Three-Dimensional Evaluation of the Upper Airway Morphological Changes in Growing Patients with Skeletal Class III Malocclusion Treated by Protraction Headgear and Rapid Palatal Expansion: A Comparative Research. *PloSone*, *10*(8), e0135273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135273>
- Choi, S.-K., Yoon, J.-E., Cho, J.-W., Kim, J.-W., Kim, S.-J., & Kim, M.-R. (2014). Changes of the Airway Space and the Position of Hyoid Bone after Mandibular Set Back Surgery Using Bilateral Sagittal Split Ramus Osteotomy Technique. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, *36*(5), 185–191. <https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.5.185>
- Chun, Y. S., Jeong, S. G., Row, J., & Yang, S. J. (1999). A new appliance for orthopedic correction of Class III malocclusion. *Journal of clinical orthodontics : JCO*, *33*(12), 705–711.
- Cretella Lombardo, E., Franchi, L., Lione, R., Chiavaroli, A., Cozza, P., & Pavoni, C. (2020). Evaluation of sagittal airway dimensions after face mask therapy with rapid maxillary expansion in Class III growing patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *130*, 109794. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109794>
- do Vale, F., Rodrigues, M. L., Francisco, I., Roseiro, A., Santos, I., Caramelo, F., & Rodrigues, M. J. (2019). Short-term pharyngeal airway space changes after mandibular advancement surgery in Class II patients—a two-dimensional retrospective study. *Orthodontics & craniofacial research*, *22*(2), 81–86. <https://doi.org/10.1111/ocr.12264>
- Eggensperger, N., Smolka, W., & Iizuka, T. (2005). Long-term changes of hyoid bone position and pharyngeal airway size following mandibular setback by sagittal split ramus osteotomy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *33*(2), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2004.10.004>
- Entrenas, I., González-Chamorro, E., Álvarez-Abad, C., Muriel, J., Menéndez-Díaz, I., & Cobo, T. (2019). Evaluation of changes in the upper airway after Twin Block treatment in patients with Class II malocclusion. *Clinical and experimental dental research*, *5*(3), 259–268. <https://doi.org/10.1002/cre2.180>
- Fouke, J. M., Teeter, J. P., & Strohl, K. P. (1986). Pressure-volume behavior of the upper airway. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*, *61*(3), 912–918. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.61.3.912>
- Germec-Cakan, D., Taner, T., & Akan, S. (2011). Uvulo-glossopharyngeal dimensions in non-extraction, extraction with minimum anchorage, and extraction with maximum anchorage. *European journal of orthodontics*, *33*(5), 515–520. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjq109>

- Godt, A., Koos, B., Hagen, H., & Göz, G. (2011). Changes in upper airway width associated with Class II treatments (headgear vs activator) and different growth patterns. *The Angle orthodontist*, 81(3), 440–446. <https://doi.org/10.2319/090710-525.1>
- Görgülü, S., Gokce, S. M., Olmez, H., Sagdic, D., & Ors, F. (2011). Nasal cavity volume changes after rapid maxillary expansion in adolescents evaluated with 3-dimensional simulation and modeling programs. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 140(5), 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.12.020>
- Göymen, M., Mourad, D., & Güleç, A. (2019). Evaluation of airway measurements in class II patients following functional treatment. *Turkish Journal of Orthodontics*, 32(1), 6–10. <https://doi.org/10.5152/TurkJOrthod.2019.18050>
- Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Huang GJ. (2017). Upper Airway, Cranial Morphology, and Sleep Apnea. Orthodontics. Current Principles and Techniques. 6th ed. (s.319-352). St. Louis, Missouri. Elsevier Health Sciences.
- Halicolu, K., Kili, N., Yavuz, B., & Aktan, B. (2010). Effects of rapid maxillary expansion with a memory palatal split screw on the morphology of the maxillary dental arch and nasal airway resistance. *European Journal of Orthodontics*, 32(6), 716–720. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjp164>
- Han, S., Choi, Y. J., Chung, C. J., Kim, J. Y., & Kim, K. H. (2014). Long-term pharyngeal airway changes after bionator treatment in adolescents with skeletal Class II malocclusions. *Korean Journal of Orthodontics*, 44(1), 13–19. <https://doi.org/10.4041/kjod.2014.44.1.13>
- Hänggi, M. P., Teuscher, U. M., Roos, M., & Peltomäki, T. A. (2008). Long-term changes in pharyngeal airway dimensions following activator-headgear and fixed appliance treatment. *European journal of orthodontics*, 30(6), 598–605. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjn055>
- Hiyama, S., Suda, N., Ishii-Suzuki, M., Tsuiki, S., Ogawa, M., Suzuki, S., & Kuroda, T. (2002). Effects of Maxillary Protraction on Craniofacial Structures and Upper-Airway Dimension. *Angle Orthodontist*, 72(1), 43–47. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2002\)072<0043:EOMPOC>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2002)072<0043:EOMPOC>2.0.CO;2)
- Hwang, S., Chung, C. J., Choi, Y. J., Huh, J. K., & Kim, K. H. (2010). Changes of hyoid, tongue and pharyngeal airway after mandibular setback surgery by intraoral vertical ramus osteotomy. *Angle Orthodontist*, 80(2), 302–308. <https://doi.org/10.2319/040209-188.1>
- Jakobsone, G., Stenvik, A., & Espeland, L. (2011). The effect of maxillary advancement and impaction on the upper airway after bimaxillary surgery to correct Class III malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(4 SUPPL.), e369–e376. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.07.022>

- Jena, A. K., Singh, S. P., & Utreja, A. K. (2013). Effectiveness of twin-block and Mandibular Protraction Appliance-IV in the improvement of pharyngeal airway passage dimensions in Class II malocclusion subjects with a retrognathic mandible. *Angle Orthodontist*, 83(4), 728–734. <https://doi.org/10.2319/083112-702.1>
- Joseph, A. A., Elbaum, J., Cisneros, G. J., & Eisig, S. B. (1998). A cephalometric comparative study of the soft tissue airway dimensions in persons with hyperdivergent and normodivergent facial patterns. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(2), 135–139. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(98\)90850-3](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(98)90850-3)
- Julku, J., Pirilä-Parkkinen, K., & Pirttiniemi, P. (2018). Airway and hard tissue dimensions in children treated with early and later timed cervical headgear—a randomized controlled trial. *European Journal of Orthodontics*, 40(3), 285–295. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx088>
- Kasai T. (2012). Sleep apnea and heart failure. *Journal of cardiology*, 60(2), 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.05.013>
- Kavand, G., Lagravère, M., Kula, K., Stewart, K., & Ghoneima, A. (2019). Retrospective CBCT analysis of airway volume changes after bone-borne vs tooth-borne rapid maxillary expansion. *Angle Orthodontist*, 89(4), 566–574. <https://doi.org/10.2319/070818-507>
- Kawamata, A., Fujishita, M., Arijii, Y., & Arijii, E. (2000). Three-dimensional computed tomographic evaluation of morphologic airway changes after mandibular setback osteotomy for prognathism. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 89(3), 278–287. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.103667>
- Kaygisız, E., Tuncer, B. B., Yüksel, S., Tuncer, C., & Yıldız, C. (2009). Effects of maxillary protraction and fixed appliance therapy on the pharyngeal airway. *The Angle Orthodontist*, 79(4), 660–667.
- Kaygisız, E., Kurnaz, M., Yüksel, S., & Tortop, T. (2019). Modifiye tandem traksiyon yüz arki apareyinin hava yolu boyutuna etkisi. *Acta Odontologica Turcica*, 36(2), 47-52.
- Kilinç, A. S., Arslan, S. G., Kama, J. D., Ozer, T., & Dari, O. (2008). Effects on the sagittal pharyngeal dimensions of protraction and rapid palatal expansion in Class III malocclusion subjects. *European journal of orthodontics*, 30(1), 61–66. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjm076>
- Kim, S. Y., Park, Y. C., Lee, K. J., Lintermann, A., Han, S. S., Yu, H. S., & Choi, Y. J. (2018). Assessment of changes in the nasal airway after nonsurgical miniscrew-assisted rapid maxillary expansion in young adults. *Angle Orthodontist*, 88(4), 435–441. <https://doi.org/10.2319/092917-656.1>
- Kinzinger, G., Czapka, K., Ludwig, B., Glasl, B., Gross, U., & Lisson, J. (2011). Effects of fixed appliances in correcting Angle Class II on the depth of the posterior airway space: FMA vs. Herbst appliance—a retrospective cephalo-

- metric study. *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie: Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie*, 72(4), 301–320. <https://doi.org/10.1007/s00056-011-0035-2>.
- Kirjavainen, M., & Kirjavainen, T. (2007). Upper airway dimensions in class II malocclusion: Effects of headgear treatment. *Angle Orthodontist*, 77(6), 1046–1053. <https://doi.org/10.2319/081406-332>
- Kitagawara, K., Kobayashi, T., Goto, H., Yokobayashi, T., Kitamura, N., & Saito, C. (2008). Effects of mandibular setback surgery on oropharyngeal airway and arterial oxygen saturation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(4), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.12.005>
- Konstantonis, D., Anthopoulou, C., & Makou, M. (2013). Extraction decision and identification of treatment predictors in Class I malocclusions. *Progress in Orthodontics*, 14(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-47>
- Lee, J. W., Park, K. H., Kim, S. H., Park, Y. G., & Kim, S. J. (2011). Correlation between skeletal changes by maxillary protraction and upper airway dimensions. *Angle Orthodontist*, 81(3), 426–432. <https://doi.org/10.2319/082610-499.1>
- Magnusson, A., Bjerklind, K., Nilsson, P., Jönsson, F., & Marcusson, A. (2011). Nasal cavity size, airway resistance, and subjective sensation after surgically assisted rapid maxillary expansion: A prospective longitudinal study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(5), 641–651. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.11.024>
- Marşan, G., Cura, N., & Emekli, U. (2008). Changes in pharyngeal (airway) morphology in Class III Turkish female patients after mandibular setback surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 36(6), 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.03.001>
- Moss, M. L. (1962). The functional matrix. *Vistas in Orthodontics*, 85–98.
- Mucedero, M., Baccetti, T., Franchi, L., & Cozza, P. (2009). Effects of maxillary protraction with or without expansion on the sagittal pharyngeal dimensions in Class III subjects. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(6), 777–781. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.11.021>
- Ngan, P., Yiu, C., Hu, A., Hägg, U., Wei, S. H., & Gunel, E. (1998). Cephalometric and occlusal changes following maxillary expansion and protraction. *European journal of orthodontics*, 20(3), 237–254. <https://doi.org/10.1093/ejo/20.3.237>.
- Nguyen, T., De Clerck, H., Wilson, M., & Golden, B. (2015). Effect of class III bone anchor treatment on airway. *Angle Orthodontist*, 85(4), 591–596. <https://doi.org/10.2319/041614-282.1>
- Odar, İ. (1978). IV. Anatomi, 2. Baskı (s. 58-68). Ankara, Elif matbaacılık.
- Oktay, H., & Ulukaya, E. (2008). Maxillary protraction appliance effect on the size of the upper airway passage. *Angle Orthodontist*, 78(2), 209–214. <https://doi.org/10.2319/041614-282.1>

org/10.2319/122806-535.1

- Oliveira, P. M., Cheib-Vilefort, P. L., de Pársia Gontijo, H., Melgaço, C. A., Franchi, L., McNamara, J. A., & Souki, B. Q. (2020). Three-dimensional changes of the upper airway in patients with Class II malocclusion treated with the Herbst appliance: A cone-beam computed tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 157(2), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2019.03.021>
- Özel, N., & Aksoy, A. (2011). Sınıf II maloklüzyonların tedavisinde kullanılan fonksiyonel ortopedik apareyler Functional orthopedic appliances used in the treatment of class II malocclusion. *Smyrna Tıp Dergisi*, 48–52.
- Pahkala, R. H., & Kellokoski, J. K. (2007). Surgical-orthodontic treatment and patients' functional and psychosocial well-being. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.09.033>
- Palumbo, B., Cassese, R., Fusetti, S., & Tartaro, G. P. (2006). Psychological aspects of orthognathic treatment. *Minerva Stomatologica*, 55(1–2), 33–42.
- Pamporakis, P., Nevzatoğlu, Ş., & Küçükkeleş, N. (2014). Three-dimensional alterations in pharyngeal airway and maxillary sinus volumes in Class III maxillary deficiency subjects undergoing orthopedic facemask treatment. *Angle Orthodontist*, 84(4), 701–707. <https://doi.org/10.2319/060513-430.1>
- Pereira-Filho, V. A., Castro-Silva, L. M., De Moraes, M., Gabrielli, M. F. R., Campos, J. A. D. B., & Juergens, P. (2011). Cephalometric evaluation of pharyngeal airway space changes in class III patients undergoing orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(11), e409–e415. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.132>
- Phoenix, A., Valiathan, M., Nelson, S., Strohl, K. P., & Hans, M. (2011). Changes in hyoid bone position following rapid maxillary expansion in adolescents. *Angle Orthodontist*, 81(4), 632–638. <https://doi.org/10.2319/060710-313.1>
- Restrepo, C., Santamaría, A., Peláez, S., & Tapias, A. (2011). Oropharyngeal airway dimensions after treatment with functional appliances in class II retrognathic children. *Journal of Oral Rehabilitation*, 38(8), 588–594.
- Ribeiro, A. N. C., De Paiva, J. B., Rino-Neto, J., Illipronti-Filho, E., Trivino, T., & Fantini, S. M. (2012). Upper airway expansion after rapid maxillary expansion evaluated with cone beam computed tomography. *Angle Orthodontist*, 82(3), 458–463. <https://doi.org/10.2319/030411-157.1>
- Saitoh, K. (2004). Long-term changes in pharyngeal airway morphology after mandibular setback surgery. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(5), 556–561. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.04.017>
- Sano, M., Sano, S., Oka, N., Yoshino, K., & Kato, T. (2013). Increased oxygen load in the prefrontal cortex from mouth breathing: a vector-based near-infrared spectroscopy study. *Neuroreport*, 24(17), 935.

- Sayinsu, K., Isik, F., & Arun, T. (2006). Sagittal airway dimensions following maxillary protraction: A pilot study. *European Journal of Orthodontics*, 28(2), 184–189. <https://doi.org/10.1093/ejo/cji095>
- Schwab, R. J., & Goldberg, A. N. (1998). Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 31(6), 931–968.
- Shannon, T. P. (2012). *Oropharyngeal airway volume following orthodontic treatment: premolar extraction versus non-extraction*. The University of Tennessee Health Science Center.
- Sökücü, O., Doruk, C., & Uysal, Ö. I. (2010). Comparison of the effects of RME and fan-type RME on nasal airway by using acoustic rhinometry. *Oral. Angle Orthodontist*, 80(5), 870–875. <https://doi.org/10.2319/120309-694.1>
- Stefanovic, N., El, H., Chenin, D. L., Glisic, B., & Palomo, J. M. (2013). Three-dimensional pharyngeal airway changes in orthodontic patients treated with and without extractions. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 16(2), 87–96. <https://doi.org/10.1111/ocr.12009>
- Swift, A. C., Campbell, I. T., & Mckown, T. (1988). Oronasal obstruction, lung volumes, and arterial oxygenation. *The Lancet*, 331(8577), 73–75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)90282-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90282-6)
- Tan, S. K., Leung, W. K., Tang, A. T. H., & Zwahlen, R. A. (2017). Effects of mandibular setback with or without maxillary advancement osteotomies on pharyngeal airways: An overview of systematic reviews. *PLoS ONE*, 12(10), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185951>
- Thereza-Bussolaro, C., Oh, H. S., Lagravère, M., & Flores-Mir, C. (2019). Pharyngeal dimensional changes in class II malocclusion treatment when using Forsus® or intermaxillary elastics—An exploratory study. *International Orthodontics*, 17(4), 667–677. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2019.08.023>
- Tourné, L. P. M. (1991). Growth of the pharynx and its physiologic implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 99(2), 129–139. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(91\)70115-D](https://doi.org/10.1016/0889-5406(91)70115-D)
- Troy, B. A., Shanker, S., Fields, H. W., Vig, K., & Johnston, W. (2009). Comparison of incisor inclination in patients with Class III malocclusion treated with orthognathic surgery or orthodontic camouflage. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 135(2), 146–147. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.07.012>
- Tselnik, M., & Pogrel, M. A. (2000). Assessment of the pharyngeal airway space after mandibular setback surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 58(3), 282–287. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(00\)90053-3](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(00)90053-3)
- Tuncer, B. B., Kaygisiz, E., Tuncer, C., & Yüksel, S. (2009). Pharyngeal airway dimensions after chin cup treatment in Class III malocclusion subjects. *Jour-*

nal of Oral Rehabilitation, 36(2), 110–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2008.01910.x>

- Turnbull, N. R., & Battagel, J. M. (2000). The effects of orthognathic surgery on pharyngeal airway dimensions and quality of sleep. *Journal of Orthodontics*, 27(3), 235–247. <https://doi.org/10.1179/ortho.27.3.235>
- Ulusoy, C., Canigur Bavbek, N., Tuncer, B. B., Tuncer, C., Turkoz, C., & Gencturk, Z. (2014). Evaluation of airway dimensions and changes in hyoid bone position following class II functional therapy with activator. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72(8), 917–925.
- Valiathan, M., El, H., Hans, M. G., & Palomo, M. J. (2010). Effects of extraction versus non-extraction treatment on oropharyngeal airway volume. *Angle Orthodontist*, 80(6), 1068–1074. <https://doi.org/10.2319/010810-19.1>
- Vaughn, G. A., Mason, B., Moon, H. B., & Turley, P. K. (2005). The effects of maxillary protraction therapy with or without rapid palatal expansion: a prospective, randomized clinical trial. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 128(3), 299–309. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.04.030>.
- Wang, Q., Jia, P., Anderson, N. K., Wang, L., & Lin, J. (2012). Changes of pharyngeal airway size and hyoid bone position following orthodontic treatment of Class I bimaxillary protrusion. *The Angle Orthodontist*, 82(1), 115–121. <https://doi.org/10.2319/011011-13.1>
- Wenzel, A., Williams, S., & Ritzau, M. (1989). Relationships of changes in craniofacial morphology, head posture, and nasopharyngeal airway size following mandibular osteotomy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 96(2), 138–143. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(89\)90254-0](https://doi.org/10.1016/0889-5406(89)90254-0)
- Yagci, A., Uysal, T., Usumez, S., & Orhan, M. (2011). Effects of modified and conventional facemask therapies with expansion on dynamic measurement of natural head position in Class III patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(5), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.05.018>



BÖLÜM 13

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNE YAKLAŞIM VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Süleyman Ersoy¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği,
Kırşehir-Türkiye ersoydr@hotmail.com, Orcid no: 0000-0001-5417-934X

1.Giriş

Sessiz katil olarak adlandırılan karbonmonoksit (CO); odun, kömür ve doğalgaz gibi hidrokarbon içeren yakıtların tam yanmaması ile açığa çıkan renksiz, kokusuz, tatsız ve tahriş edici olmayan bir gazdır (Byard & Pathology, 2019) (Piantadosi, 2004). Atmosferik CO konsantrasyonu genellikle yüzde 0,001'in altındadır, ancak kentsel alanlarda veya kapalı ortamlarda daha yüksek olabilir. CO için yaygın kaynaklar arasında arızalı ısıtma sistemleri, araç egzozu, yakıtların eksik yanması ve yangınlardan çıkan duman yer almaktadır (De Juniac, Kreis, Ibison, & Murray, 2012).

2. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi vakalarının çoğundan yangına bağlı duman solunması sorumludur. Yangınla ilgili olmayan CO zehirlenmesine bağlı ABD' de yılda 1200 ölüm ve ortalama 50.000 acil servis başvurusu görülmektedir (Ernst & Zibrak, 1998; N. B. J. A. o. t. A. T. S. Hampson, 2016). Türkiye'de 2008-2018 yılları arasında CO zehirlenmesi nedeniyle 2667 ölüm vakası bildirilmiştir (Can et al., 2019). CO zehirlenmelerinin çoğu evde meydana gelir ve çoğunlukla kadınlar, ≤17 yaşındaki çocuklar ve 18-44 yaşındaki yetişkinlerde görülür.

Kazara zehirlenme, kasıtlı zehirlenmeden farklı olarak hem bölgesel hem de mevsimsel farklılıklar göstermekte olup en sık kış aylarında görülmektedir ("Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003," 2005). Ölüm oranı, kasıtlı zehirlenmelerde kazara zehirlenmeye göre daha yüksektir (N. B. J. A. o. t. A. T. S. Hampson, 2016).

Yangın dışı CO zehirlenmesi için potansiyel kaynaklar: kötü çalışan ısıtma sistemleri, düzgün şekilde havalandırılmamış yakıt yakan cihazlar (gazyağı ısıtıcıları, kömür izgaraları, benzinle çalışan elektrik jeneratörleri gibi) ve yetersiz havalandırılan alanlarda çalıştırılan motorlu taşıtlardır (depolar, kapalı otoparklar vb.) (N. B. Hampson & Dunn, 2015; Thomassen, Bratbø, & Rostrup, 2004). Ayrıca nargile kullanımına bağlı karbon monoksit zehirlenmesi meydana gelebilir (Nguyen et al., 2020).

Metilen klorür (diklorometan) boya sökücü ve yağ çıkarıcı olup endüstriyel alanda yaygın kullanılmaktadır. Solunan veya yutulan metilen klorür, karaciğer tarafından CO'e metabolize edilir ve CO toksisitesine neden olur (Ernst & Zibrak, 1998).

3.Patofizyoloji

CO, pulmoner kapiller membrandan hızla difüze olur ve hemoglobine bağlanarak karboksihemoglobini (COHb) oluşturur. Oksijene göre hemoglobine afinitesi 200-230 kat fazladır. COHb'nin normal serum seviyesi

%0,4-0,7'dir. Sigara içmeyenlerde %3, sigara içenlerde ise %10-15 düzeyinde karboksihemoglobinin seviyeleri ölçülebilir (Ernst & Zibrak, 1998). Kandaki CO seviyesi, ortamdaki CO miktarına, O₂ miktarına ve maruz kalınan süreye bağlıdır.

Doku hipoksisi, akut CO zehirlenmesinin ana toksik etkisidir. COHb oluşumu oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olarak doku düzeyinde yetersiz oksijenizasyona neden olur (Powers & Dean, 2015). CO hemoglobin alt birimine bağlandığında, diğer bağlanma bölgeleri oksijen molekülü için artan afinite gösterir. Bu yüzden, CO oksihemoglobinin disosiyasyon eğrisini sola kaydırarak oksijenin hemoglobinden ayrışmasını zorlaştırır ve doku hipoksisini artırır.

CO zehirlenmesi hipoksi, hücresel zehirlenme ve radikal kökenli hücresel yaralanmaya bağlı 3 temel mekanizma ile hasara neden olmaktadır. Hücresel düzeyde, karbon monoksit nötrofillerin aktivasyonuna, lenfositlerin çoğalmasına, mitokondriyal disfonksiyona ve lipid peroksidasyonuna yol açar (von Rappard, Schönenberger, & Bärlocher, 2014).

CO'nin %10-15'i ekstrasvasküler alanda olup miyoglobinin, sitokromlar ve NADPH redüktaza bağlanır. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozulur. CO'nin miyokard ve iskelet kasındaki miyoglobine bağlanması doku oksijen transportunda disfonksiyona neden olur. Bu olay miyokardda kardiyak disfonksiyon ile sonuçlanır. Ayrıca sitokrom c oksidaz gibi enzimlerin aktivitesini direkt inhibe eder. CO zehirlenmesi bu nedenle kardiyak ve nörolojik fonksiyonların bozulmasını içerebilir. Apoptoz, kalp yetmezliğinin patogeneğinde anahtar bir faktör olup CO zehirlenmesi miyokard hücrelerinde apoptoza yol açar (Kinoshita et al., 2020).

CO'ye bağlı doku hipoksisi, vasküler geçirgenliği artırır ve birçok organı etkileyen dolaşımdaki kan hacminin (hemokonsantrasyon) azalmasıyla birlikte interstisyel sıvı birikiminin artmasına neden olur.

CO'nin yarılama ömrü oda havasında 250-320 dakika, rezervuarlı yüz maskesi ile normobarik oksijen (NBO) verildiğinde 90 dakika, %100 hiperbarik oksijen (HBO) uygulandığında ise 30 dakikadır.

4.Klinik

CO zehirlenmesinin klinik bulguları oldukça değişkendir ve genellikle nonspesifiktir (Kao & Nañagas, 2004). Orta veya hafif CO zehirlenmesi olan hastalar genellikle baş ağrısı (en sık görülen semptom), halsizlik, bulantı ve baş dönmesi gibi **viral enfeksiyonları andıran semptomlarla başvururlar. Hem CO zehirlenmelerinin hem de viral enfeksiyonların kısa sürelerinde artış göstermesi tanı koymada zorluklara ve yanlış tanılara neden olabilir** (KAYA, 2018). Şiddetli CO toksisitesi nöbet, koma veya senkop

gibi nörolojik semptomlara ayrıca miyokardiyal iskemi, ventriküler aritmi, pulmoner ödem ve ciddi laktik asidoz gibi kardiyovasküler ve metabolik belirtilere sebep olabilir.

CO zehirlenmesine travma veya yanık eşlik etmediğinde, fizik muayene bulguları genellikle mental durumdaki değişiklikler ile sınırlı olup hastalarda dikkatli bir nörolojik muayene çok önemlidir. **Mental durum hafif konfüzyondan komaya kadar değişebilir.**

Önceden koroner kalp hastalığı olan hastalar, miyokard enfarktüsü ve aritmiler için daha büyük bir risk altındadırlar (Lippi, Rastelli, Meschi, Borghi, & Cervellini, 2012). Akut miyokard hasarı, CO zehirlenmesinde yaygın görülebilmekte olup uzun dönem mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Orta veya şiddetli CO zehirlenmelerini inceleyen retrospektif bir çalışmada, miyokard iskemisi (karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler veya yüksek serum kardiyak biyobelirteçleri) vakaların üçte birinde saptanmıştır (Satran et al., 2005). Prospektif bir çalışmada, 7,6 yıl medyan takip süresi boyunca miyokard tutulumu olan 85 hastadan 32'sinin öldüğü, oysa miyokard tutulumu olmayan 145 hastanın sadece 22'sinin öldüğü bulundu (Henry et al., 2006).

Ciddi CO maruziyeti olan hastaların %40'ında, belirgin iyileşmeden 3 ila 240 gün sonra Gecikmiş Nöropsikiyatrik Sendrom (DNS) ortaya çıkabilir (Kwon, Chung, Ha, Yoo, & Kim, 2004; Thom et al., 1995). DNS değişken derecelerde bilişsel eksiklikler, kişilik değişiklikleri, hareket bozuklukları ve fokal nörolojik defisitler ile karakterize olup genellikle CO zehirlenmesinden sonra 20 gün içinde ortaya çıkar ve bir yıl veya daha uzun süre sürebilir. Vakaların çoğunda akut zehirlenme esnasında bilinç kaybı olmasına rağmen, DNS gelişimi ile COHb seviyesi arasında zayıf bir ilişki vardır (Seger & Welch, 1994).

Genellikle CO zehirlenmesi olan hastalarla ilişkilendirilen klasik kiraz kırmızısı görünümü, yaygın olmayan post mortem bir bulgu olup klinik değerlendirmede nadiren kullanılır (Lippi et al., 2012).

5. Tanı

CO zehirlenmesinde belirtiler genellikle nonspesifik olduğu için **tanıda klinik şüphe ve detaylı anamnez çok önemlidir.** CO zehirlenmesinin teşhisi, öykü ve fizik muayene ile uyumlu arteriyel kan gazında saptanan yüksek karboksihemoglobinin seviyesine dayanır. Hemodinamisi stabil hastalarda venöz kan gazı yaygın olarak kullanılmakta olup sonuçlar doğrudur (Touger, Gallagher, & Tyrell, 1995). **COHb'nin teyidi arteriyel ve venöz numunelerde anlamlı derecede farklılık göstermez.** Arteriyel ölçüm, asit-baz durumunu değerlendirmek için tercih edilmelidir. Sigara içmeyenlerde %3, sigara içenlerde %10-15'in üstündeki değerler CO zehirlenmesi ile uyum-

ludur. Ancak karbonmonoksit maruziyetten sonra uzun süre geçmesi veya oksijen tedavisi sonrası sonrası CO seviyesi yanlış düşük saptanabilir (N. B. Hampson & Hauff, 2008).

CO düzeyi, zehirlenme derecesi ile korelasyon göstermeyebilir ve gecikmiş nörolojik sekel (DNS) için öngörücü değildir. Tedavi karboksihemoglobin seviyesi yerine hastanın semptom ve bulgularına göre yönlendirilir. Bu yüzden CO zehirlenmesi teşhisi konulduktan sonra tekrar ölçümlere genellikle gerek yoktur.

Standart nabız oksimetresi, karboksihemoglobini oksihemoglobinden ayırt etmediğinden CO maruziyeti için tarama amaçlı kullanılmaz. Karboksihemoglobinin foto spektroskopik ölçümünü yapabilen noninvaziv nabız oksimetreleri geliştirilmekte olup bunların doğruluğu hakkında çalışmalar yapılmaktadır (N. B. Hampson & Hauff, 2008; Touger et al., 2010).

PO₂ kanda çözülmüş O₂'i yansıttığı için CO zehirlenmelerinde kan gazında **PO₂ normal** olma eğilimindedir.

CO zehirlenmesi tanısı alan hastalarda miyokardiyal iskemi için elektrokardiyogram (EKG) ve kardiyak enzimler istenmelidir. CO zehirlenmesinde en sık görülen EKG bulgusu uzamış QT intervalidir (Dallas et al., 2012).

Beyin Bilgisayarlı Tomografisi (BBT) ve MR tanı koyma amacıyla değil genellikle nörolojik nedenleri ekarte etme amacıyla kullanılmaktadır. CO zehirlenmelerinde MR da en sık saptanan bulgu T2 de beyaz cevher hiperintensitesi iken BBT de bilateral simetrik hipoatenuasyon görülmektedir.

Fertilite çağındaki bayan hastalar mutlaka gebelik yönünden değerlendirilmelidir.

6.Tedavi

CO zehirlenmesinin yönetimindeki en önemli müdahaleler, hastayı CO kaynağından hızlıca uzaklaştırma ve rezervuarlı yüz maskesi ile yüksek akışlı oksijen verilmesidir.

Komadaki veya bilinç durumu ciddi şekilde bozulmuş hastalar gecikmeden entübe edilmelidir. Duman inhalasyonuna bağlı CO zehirlenmesi olan hastalarda, doku oksijen kullanımını daha da bozabilecek ve hücresel hipoksiyi şiddetlendirebilecek **siyanür zehirlenmesi** akılda tutulmalıdır.

Semptomların çoğu yüksek akışlı oksijen ile düzeldiği için birçok hasta hastaneye yatırılmadan acil serviste tedavi edilebilmektedir. Semptomları düzelmeyen, EKG veya ciddi zehirlenmenin laboratuvar kanıtlarını gösteren veya başka tıbbi veya sosyal nedeni olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kasıtlı CO zehirlenmesi olan hastaların psikiyatri tarafından değerlendiril-

mesi önemlidir. **COHb ölçümü normal değerlere (<%3) düşene ve hastanın semptomu kalmayana kadar tedaviye devam edilmelidir.**

CO zehirlenmesinden şüphelenilen ve karboksihemoglobin seviyesi ölçülemeyen hastalar geri solumayan yüz maskesi ile %100 oksijen ile tedavi edilmelidir. İlk stabilizasyondan sonra yüksek riskli hastaların (özellikle asidemi, iskemik EKG değişiklikleri, kalıcı göğüs ağrısı veya mental durum değişikliği olan) karboksihemoglobin seviyesinin ölçülebildiği, yoğun bakım ve hiperbarik oksijen tedavisinin sağlanabildiği merkeze hızlı sevki sağlanmalıdır. NBO, karbon monoksitin eliminasyonunu hızlandırır, güvenlidir, kolay ulaşılabilir ve ucuzdur. Tek ajan tedavisi olarak kullanılıyorsa, karboksihemoglobin düzeyi %5'in altına düşene kadar uygulanmalıdır.

6.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Aşağıdaki durumlarda HBO tedavisi önerilmektedir (Huang et al., 2017; Kao & Nañagas, 2004).

- a. CO seviyesi >%25
- b. Gebe hastada CO seviyesi >%20
- c. Bilinç kaybı
- d. Ciddi metabolik asidoz (Ph < 7.1)
- e. End organ iskemisi varlığı (iskemik EKG değişiklikleri, mental durum değişikliği)
- f. Yeni nörolojik defisit

HBO endikasyonu olan hastaların, CO zehirlenmesinin akut etkilerini tersine çevirmek için mümkün olan en erken sürede (**ideal olarak ilk 6 saat**) 2,5 ila 3,0 atm basınçta en az bir seans tedavi görmesi önerilmektedir. CO maruziyetinden 12 saat sonra tedavi gören hastalarda HBO tedavisinin faydası kanıtlanmamıştır.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), supra-atmosferik koşullarda hastaların %100 oksijene maruz bırakılmasını içerir. Bunun sonucunda karboksihemoglobinin (COHb) yarı ömrü, yaklaşık 30 dakikaya düşer. Kanda çözünen oksijen miktarı da dL başına yaklaşık 0,3'ten 6,0 mL'ye yükselir, bu da hemoglobine bağlı olmayan oksijenin dokulara verilmesini önemli ölçüde artırır. HBO tedavisi arteriyel ve doku oksijen basıncını yükseltir, bu nedenle karbon monoksitin eliminasyonunu artırır, ayrıca adenozin trifosfat (ATP) üretimini artırırken oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltır (Casillas, Galindo, Camarillo-Reyes, Varon, & Surani, 2019).

Klinik durumdan bağımsız olarak HBO tedavisinin uygulanması gereken COHb düzeyi tartışmalıdır. CO düzeyi >%25 olduğunda HBO rutin ola-

rak önerilirken bu seviyeyi %40 olarak savunanlar da vardır.

Literatürde 16 klinik çalışma özellikle CO zehirlenmelerinde HBO/ NBO tedavisinden sonraki sonuçları araştırmıştır. Bunlardan 12'si CO zehirlenmesi için tercih edilen terapötik müdahale olarak HBO tedavisini göstermiş; dört çalışma ise maliyet etkinliği ve acil serviste bulunabilirliği nedeniyle NBO tedavisinin makul bir yöntem olduğunu göstermiştir (Cassilas et al., 2019). HBO kullanımının komplikasyon oranlarını, nörolojik sekelleri ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. 1999 yılında 213 hastada yapılan bir çalışmada mortalitenin %30'dan %13,5'e düştüğü ve HBO ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde sekel görülmediği gösterildi (Camporesi, 1999). Garrabou ve ark. orta ve şiddetli akut CO zehirlenmelerinde HBO'nin, NBO'den daha etkili olduğunu ve bir seans HBO'nin mitokondriyal aktiviteyi geri kazandırmaya yeterli olarak olası komplikasyon oranını azaltmada etkili olduğunu ifade etmişlerdir (Garrabou et al., 2011). Araştırmalar, HBO'nin moleküler etkisinin santal sinir sisteminde lipid peroksidasyonunun önlenmesine ve CO'e maruz kalan dokularda ATP seviyelerinin korunmasına, dolayısıyla hasarın azaltılmasına neden olduğu sonucuna varmıştır (Bor-Kucukatay, Atalay, Karagenc, Erken, & Kucukatay, 2010).

HBO tedavisi CO zehirlenmesinden sonra daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. CO zehirlenmesi olan 25.000 hastanın sonuçlarının incelendiği retrospektif bir çalışmada, HBO alan hastaların almayanlara göre önemli ölçüde daha düşük mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca HBO tedavisinin en çok akut solunum yetmezlikli hastalarda ve 20 yaşın altındaki hastalarda faydalı olduğu görülmüştür (Huang et al., 2017). CO zehirlenmesine maruz kalan 25.000 hastanın incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, HBO uygulanan 7000 hastanın mortalite oranında standart tedavi (NBO) uygulanan hastalara göre iyileşme bulunmuştur (Cowl, 2017). HBO alan hastalarda iki veya daha fazla seans alanların, yalnızca bir seans alan hastalara göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu bulunmuş. Ancak bu çalışmada hastaların zehirlenme şiddeti ve HBO uygulanma zamanının kayıtlı olmaması gibi önemli sınırlamalar vardı. Ayrıca iki seans ve tek seans HBO tedavisi alan hastalar arasında nöropsikolojik sekel açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Lin et al., 2018).

HBO tedavisinin dezavantajları arasında barotravma, kısa sürede yüksek oksijen alımına bağlı hipoksik nöbetler ve hastaların tedavi merkezlerine taşınmasıyla ilişkili riskler sayılabilir. Ayrıca hiperbarik merkezlerinin sınırlı sayıda olması CO zehirlenmelerinde HBO'nin uygulanma sıklığını azaltmaktadır.

6.2. Gebelikte HBO Tedavisi

CO fetal hemoglobine yetişkin hemoglobinden daha fazla afinite gösterir. COHb'in normal oda havasında yarılanma süresi 3-4 saat iken fetüste yarılanma süresi 6-7 saate çıkar. Bir vakada bir saatlik O₂ tedavisinden sonra annedeki COHb seviyesi %7 ölçülmüş iken, fetal otopside %61'lik bir COHb ölçümü saptandığı bildirilmiştir (Truhlář et al., 2015). Bu nedenle bazı yazarlar, gebelikte özellikle nörolojik semptomlar, fetal stres belirtileri, senkop veya yüksek COHb seviyesi varlığını HBO tedavisi için kesin bir endikasyon olarak görmektedir (Culnan et al., 2018).

Gebelik yaşı ve annenin zehirlenme derecesine bağlı olarak bildirilen anne ölüm oranı %19-24, fetal ölüm oranı %36-67'dir. Friedman tarafından yapılan çalışmada hem annede hem de fetüste sekelleri önlemek için bu hastalarda genellikle tedavi süresinin beş katına ihtiyaç duyulması gerektiğinden HBO tedavisinin gebelerde uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Friedman, Guo, Stiller, & Laifer, 2015). Hafif ila orta derecede CO zehirlenmesine maruz kalan gebelerin bebeklerinin değerlendirildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada 31 bebekte hiçbir fiziksel veya nörodavranışsal eksiklik saptanmadı (Koren et al., 1991). Ayrıca, şiddetli CO zehirlenmesine maruz kalan annelerden, yalnızca normobarik oksijen ile tedavi edilen beş hastadan üçünde olumsuz sonuçlar saptanmışken; HBO ile tedavi edilen iki vakada ise prenatal hasara ait kanıt gösterilememiştir. HBO tedavisinin fetüs üzerine olumsuz etkisi gösterilememiş olmakla birlikte bu konuda ki yayınlar sınırlıdır (Arslan, 2021).

6.3. HBO Tedavisi ve Gecikmiş Nöropsikiyatrik Sendrom (DNS)

HBO tedavisi şiddetli CO zehirlenmesine bağlı geç nörokognitif defisitlerin önlenmesinde yararlı olabilir. HBO, akut bir CO zehirlenmesi epidodundan sonraki 24 saat içinde uygulanırsa CO zehirlenmesinin nörolojik/kognitif sekellerini azaltabilir (Lueken, Heffner, & Parks, 2006).

HBO tedavisinin DNS şiddetini azaltmadaki etkinliğini değerlendirmek için yapılan önemli iki çift kör çalışma arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. İlk çalışmada HBO ile tedavi edilenlere göre NBO alan hastalarda başvurudan altı hafta sonra kognitif sekeller daha fazlaydı (sırasıyla %25-%46). Diğer çalışmada ise HBO tedavisinin yararı gösterilememiş, üstelik gecikmiş nörolojik sekeller HBO alanlarda daha yaygın görülmüştür (Scheinkestel et al., 1999; Weaver et al., 2002).

6.4 İzokapnik Hiperpne

İzokapnik hiperpne, entübe hastanın dakikadaki ventilasyon sayısındaki altı katlık artışa rağmen PaCO₂'yi 40 mmHg'de sürdürmek için normoba-

rik oksijen ve az miktarda CO₂ karışımı ile hiperventile edildiği bir tekniktir. Bir hayvan çalışmasında izokapnik hiperpne tekniğinin %100 oksijenli ventilasyona göre CO eliminasyon oranını iki katına çıkardığı bulunmuştur (Fisher et al., 1999).

7. Pediatrik Hastalar

Küçük çocuklarda CO zehirlenmesi belirtileri yetişkinlere göre daha belirsiz ve non spesifik olabilir. İnfantlar ve küçük çocuklar, karbon monoksit zehirlenmesinin tek belirtisi olarak huysuzluk ve beslenme güçlüğü gibi şikayetlerle başvurabilirler (Rudge, 1993). Pediatrik popülasyonda gecikmiş nöropsikolojik sekel insidansı %3-17 arasındadır (yetişkinlerden daha düşük) (Cho, Chiu, Ho, & Peng, 2008). CO zehirlenmesi yönetiminde hastanın yaşı tedavi yöntemini etkilemez.

8. Korunma

CO zehirlenmelerinden korunmada en önemli hususlardan biri evlerde alarmlı CO monitörlerinin kullanım sıklığının artırılmasıdır. Ayrıca evlerdeki baca temizliğine ve menfezlerin açık tutulmasına dikkat edilmelidir.

9. Sonuç

Karbonmonoksit zehirlenmesinin semptomları genellikle nonspesifik olduğu için belirsiz nörolojik semptomları ve olası maruziyeti olan hastalarda CO ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Semptomatik karbon monoksit zehirlenmesi olan tüm hastalar mümkün olan en kısa sürede %100 oksijen ile tedavi edilmelidir. CO zehirlenmesinin klinik semptomları olan her hasta, COHb konsantrasyonu \leq %3'e düşene veya klinik semptomlar tamamen düzeline kadar tedavi edilmelidir. Şiddetli yangın dumanı zehirlenmesi vakalarında, CO ve siyanür zehirlenmesinin birlikteliği akılda tutulmalıdır. Bugüne kadar yayınlanan randomize kontrollü çalışmalara dayanarak HBO tedavisinin NBO tedavisine göre üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Retrospektif veri tabanlarının değerlendirildiği son yayınlarda nörolojik sonuçlar ve uzun dönem sağ kalım açısından HBO tedavisinin daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Nörolojik defisit, kardiyak iskemi, bilinç kaybı, metabolik asidoz ve COHb değerleri $>$ %25 olan hastalarda ve gebelerde HBO tedavisi tercih edilen yöntem olmalıdır.

Kaynaklar

- Arslan, A. (2021). Hyperbaric oxygen therapy in carbon monoxide poisoning in pregnancy: Maternal and fetal outcome. *Am J Emerg Med*, *43*, 41-45. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.007
- Bor-Kucukatay, M., Atalay, H., Karagenc, N., Erken, G., & Kucukatay, V. (2010). The effect of carbon monoxide poisoning on hemorheological parameters in rats and the alterations in these parameters in response to three kinds of treatments. *Clin Hemorheol Microcirc*, *44*(2), 87-96. doi:10.3233/ch-2010-1254
- Byard, R. W. J. F. S., Medicine, & Pathology. (2019). Carbon monoxide—the silent killer. In (Vol. 15, pp. 1-2): Springer.
- Camporesi, E. M. J. A. C. o. N. A. (1999). Hyperbaric oxygen therapy: applications in the trauma patient. *17*(1), 311-323.
- Can, G., Sayılı, U., Aksu Sayman, Ö., Kuyumcu, Ö. F., Yılmaz, D., Esen, E., . . . Erginöz, E. J. B. P. H. (2019). Mapping of carbon monoxide related death risk in Turkey: a ten-year analysis based on news agency records. *19*(1), 1-7.
- Casillas, S., Galindo, A., Camarillo-Reyes, L. A., Varon, J., & Surani, S. R. (2019). Effectiveness of Hyperbaric Oxygenation Versus Normobaric Oxygenation Therapy in Carbon Monoxide Poisoning: A Systematic Review. *Cureus*, *11*(10), e5916. doi:10.7759/cureus.5916
- Cho, C. H., Chiu, N. C., Ho, C. S., & Peng, C. C. (2008). Carbon monoxide poisoning in children. *Pediatr Neonatol*, *49*(4), 121-125. doi:10.1016/s1875-9572(08)60026-1
- Cowl, C. T. (2017). Justifying Hyperbaric Oxygen Delivery for Carbon Monoxide Poisoning: Time to Respond to Pressure With a Large-Scale Randomized Controlled Trial. *Chest*, *152*(5), 911-913. doi:10.1016/j.chest.2017.07.022
- Culnan, D. M., Craft-Coffman, B., Bitz, G. H., Capek, K. D., Tu, Y., Lineaweaver, W. C., & Kuhlmann-Capek, M. J. (2018). Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning in the Burned Pregnant Patient: An Indication for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Ann Plast Surg*, *80*(3 Suppl 2), S106-s112. doi:10.1097/sap.0000000000001351
- Dallas, M. L., Yang, Z., Boyle, J. P., Boycott, H. E., Scragg, J. L., Milligan, C. J., . . . Peers, C. (2012). Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current. *Am J Respir Crit Care Med*, *186*(7), 648-656. doi:10.1164/rccm.201204-0688OC
- De Juniac, A., Kreis, I., Ibson, J., & Murray, V. J. I. j. o. e. h. r. (2012). Epidemiology of unintentional carbon monoxide fatalities in the UK. *22*(3), 210-219.
- Ernst, A., & Zibrak, J. D. (1998). Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, *339*(22), 1603-1608. doi:10.1056/nejm199811263392206
- Fisher, J. A., Rucker, J., Sommer, L. Z., Vesely, A., Lavine, E., Greenwald, Y., . . . Iscoe, S. (1999). Isocapnic hyperpnea accelerates carbon monoxide elimination. *Am J Respir Crit Care Med*, *159*(4 Pt 1), 1289-1292. doi:10.1164/

ajrccm.159.4.9804040

- Friedman, P., Guo, X. M., Stiller, R. J., & Laifer, S. A. (2015). Carbon Monoxide Exposure During Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 70(11), 705-712. doi:10.1097/ogx.0000000000000238
- Garrabou, G., Inoriza, J. M., Morén, C., Olliu, G., Miró, Ò., Martí, M. J., & Cardellach, F. (2011). Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 29(1), 32-51. doi:10.1080/10590501.2011.551316
- Hampson, N. B., & Dunn, S. L. (2015). Carbon Monoxide Poisoning from Portable Electrical Generators. *J Emerg Med*, 49(2), 125-129. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.091
- Hampson, N. B., & Hauff, N. M. (2008). Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med*, 26(6), 665-669. doi:10.1016/j.ajem.2007.10.005
- Hampson, N. B. J. A. o. t. A. T. S. (2016). US mortality due to carbon monoxide poisoning, 1999–2014. Accidental and intentional deaths. *13(10)*, 1768-1774.
- Henry, C. R., Satran, D., Lindgren, B., Adkinson, C., Nicholson, C. I., & Henry, T. D. (2006). Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Jama*, 295(4), 398-402. doi:10.1001/jama.295.4.398
- Huang, C. C., Ho, C. H., Chen, Y. C., Lin, H. J., Hsu, C. C., Wang, J. J., . . . Guo, H. R. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy Is Associated With Lower Short- and Long-Term Mortality in Patients With Carbon Monoxide Poisoning. *Chest*, 152(5), 943-953. doi:10.1016/j.chest.2017.03.049
- Kao, L. W., & Nañagas, K. A. (2004). Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am*, 22(4), 985-1018. doi:10.1016/j.emc.2004.05.003
- KAYA, H. J. T. K. J. E. M.-S. T. (2018). Karbonmonoksit Zehirlenmesi. *4(2)*, 149-157.
- Kinoshita, H., Türkan, H., Vucinic, S., Naqvi, S., Bedair, R., Rezaee, R., & Tsatsakis, A. J. T. r. (2020). Carbon monoxide poisoning. *7*, 169-173.
- Koren, G., Sharav, T., Pastuszak, A., Garrettson, L. K., Hill, K., Samson, I., . . . Dolgin, J. E. (1991). A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol*, 5(5), 397-403. doi:10.1016/0890-6238(91)90002-w
- Kwon, O. Y., Chung, S. P., Ha, Y. R., Yoo, I. S., & Kim, S. W. (2004). Delayed postanoxic encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Emerg Med J*, 21(2), 250-251. doi:10.1136/emj.2002.002014
- Lin, C. H., Su, W. H., Chen, Y. C., Feng, P. H., Shen, W. C., Ong, J. R., . . . Wong, C. S. (2018). Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*

(Baltimore), 97(39), e12456. doi:10.1097/md.00000000000012456

- Lippi, G., Rastelli, G., Meschi, T., Borghi, L., & Cervellin, G. (2012). Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem*, 45(16-17), 1278-1285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.06.004
- Lueken, R. J., Heffner, A. C., & Parks, P. D. (2006). Treatment of severe carbon monoxide poisoning using a portable hyperbaric oxygen chamber. *Ann Emerg Med*, 48(3), 319-322. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.01.014
- Nguyen, V., Salama, M., Fernandez, D., Sperling, J. D., Regina, A., Rivera, R., . . . Smith, S. W. (2020). Comparison between carbon monoxide poisoning from hookah smoking versus other sources. *Clin Toxicol (Phila)*, 58(12), 1320-1325. doi:10.1080/15563650.2020.1745225
- Piantadosi, C. A. (2004). Carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*, 31(1), 167-177.
- Powers, R. H., & Dean, D. E. (2015). *Forensic toxicology: mechanisms and pathology*: CRC Press.
- Rudge, F. W. (1993). Carbon monoxide poisoning in infants: treatment with hyperbaric oxygen. *South Med J*, 86(3), 334-337. doi:10.1097/00007611-199303000-00017
- Satran, D., Henry, C. R., Adkinson, C., Nicholson, C. I., Bracha, Y., & Henry, T. D. (2005). Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*, 45(9), 1513-1516. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.044
- Scheinkestel, C. D., Bailey, M., Myles, P. S., Jones, K., Cooper, D. J., Millar, I. L., & Tuxen, D. V. (1999). Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med J Aust*, 170(5), 203-210. doi:10.5694/j.1326-5377.1999.tb140318.x
- Seger, D., & Welch, L. (1994). Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med*, 24(2), 242-248. doi:10.1016/s0196-0644(94)70136-9
- Thom, S. R., Taber, R. L., Mendiguren, II, Clark, J. M., Hardy, K. R., & Fisher, A. B. (1995). Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med*, 25(4), 474-480. doi:10.1016/s0196-0644(95)70261-x
- Thomassen, Ø., Brattebø, G., & Rostrup, M. (2004). Carbon monoxide poisoning while using a small cooking stove in a tent. *Am J Emerg Med*, 22(3), 204-206. doi:10.1016/j.ajem.2004.02.011
- Touger, M., Birnbaum, A., Wang, J., Chou, K., Pearson, D., & Bijur, P. (2010). Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med*, 56(4), 382-388. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.03.041

- Touger, M., Gallagher, E. J., & Tyrell, J. (1995). Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med*, 25(4), 481-483. doi:10.1016/s0196-0644(95)70262-8
- Truhlář, A., Deakin, C., Soar, J., Khalifa, G., Alfonzo, A., Bierens, J., . . . Hunyadi-Antičević, S. J. N. R. (2015). Kreislaufstillstand in besonderen Situationen. *I8(8)*, 833-903.
- Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003. (2005). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54(2), 36-39.
- von Rappard, J., Schönenberger, M., & Bärlocher, L. (2014). Carbon monoxide poisoning following use of a water pipe/hookah. *Dtsch Arztebl Int*, 111(40), 674-679. doi:10.3238/arztebl.2014.0674
- Weaver, L. K., Hopkins, R. O., Chan, K. J., Churchill, S., Elliott, C. G., Clemmer, T. P., . . . Morris, A. H. (2002). Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, 347(14), 1057-1067. doi:10.1056/NEJMoa013121

BÖLÜM 14

KRONİK STRESİN PERİODONTAL VE PERİ-İMLANTER DURUM ÜZERİNE ETKİSİ

Tuğçe PAKSOY¹

Gülbahar USTAOĞLU²

1 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Atlas Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, tugcekap86@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6204-7304

2 Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, gulbaharustaoglu@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4205-861X

Giriş

Periodontal hastalığın çoklu risk faktörlerine sahip olduğu kabul edilir. Spesifik periodontal patojenleri barındıran mikrobiyal dental plak, birincil etiyojik faktör olarak periodontal hastalığı başlatır, ancak hastalığın şekli ve şiddeti, bu zorluğa karşı çevresel, genetik ve konakçı savunmalarına bağlıdır. Sistemik bozukluklar veya varyasyonlar ve çevresel maruziyetler normal savunmaları değiştirebilir ve ortaya çıkan periodontal hastalığı etkileyebilir (Kinane, Peterson ve Stathopoulou, 2006).

Stres ve diğer psikosomatik durumlar, doğrudan anti-immün etkilere veya vücudun savunmaları üzerinde dolaylı, davranış aracılı etkilerle birlikte, periodontal hastalıkların etiyojisinde önemli rol oynar (Green, Tryon, Marks ve Juryn, 1986). Ayrıca kronik stres ve depresyon dolaşımdaki proinflatuar sitokinleri artırarak, vasküler inflamasyonun uyarılması ile sonuçlanmaktadır. Bu mekanizmaların rolü veya göreceli önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak stres, sinirsel faktörler ve depresyonun bağışıklık sistemini etkileyebileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Ballieux, 1991, Genco, 1999).

Stresin dolaylı etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, kişideki psikolojik stres ve isteksizliğin bir sonucu olarak ağız hijyen alışkanlıklarının azalması kadar lokal faktörlerin (mikrobiyal dental plak ve diş taşı) miktarının artması ile orantılı olarak periodontal hastalıklarda da artış görülebileceği belirtilmiştir (Monteiro da Silva, Newman, Oakley ve O'Leary, 1998).

Stres ve depresyon periodontitis ve diğer inflamatuvar periodontal hastalıkların alevlenmesi ile nedensel olarak ilişkili, potansiyel olarak önemli, değiştirilebilir risk faktörleridir. Psikososyal stres, periodontal hastalıkların etiyojisinde, ilerlemesinde ve tedavi sonuçlarında önemli bir rol oynamaktadır.

Bu derlemenin amacı, kronik stresin periodontal ve peri-implant hastalıklarının oluşumu, gelişimi ve tedavileri üzerine etkileri hakkında güncel literatürler eşliğinde bilgi vermektir.

1. Stres

Stres, organizmayı algılanan gelecekteki tehlikelerden koruyan davranışları teşvik etmek için beynin savunmacı motivasyon sisteminin etkinleştirilmesidir. Bir kişinin başa çıkma yeteneği (yani, uyum sağlama veya tahammül etme yeteneği) ile yakın bir tehdit edici uyarın veya durum gibi gerçek veya algılanan çevresel olaylar veya talepler arasında bir uyumsuzluk olduğunda yaşanır (Cohen ve ark., 2012, Folkman, Lazarus, Dunkel-Schetter, DeLongis ve Gruen, 1986).

Stres; akut stres, episodik akut stres ve kronik stres olarak üç sınıfa ay-

rılmaktadır (Miller, Smith ve Rothstein, 1994).

Akut stres, belirli bir başlangıcı ve sonu olan bir stres etkenine insan vücudunun ani ve geçici tepkisidir. Stres etkenine maruz kalma, “dövüş ya da kaç” tepkisi ile karakterize edilen bir alarm tepkisi ile sonuçlanır. Kısa süreli olduğundan, akut stresin uzun süreli stresler gibi büyük boyutlu zararlar verecek zamanı yoktur. Akut stres herkesin yaşamına girebilir ama tedavi edilebilir ve kontrol altına alınabilir (Bindushree, Ranganth ve Nichani, 2014).

Episodik akut stres: Sürekli olarak akut stresi yaşayan bireylerde gözlenen stres biçimidir. Sürekli akut stres altında kalan bireylerin genellikle düzensiz bir hayatları vardır. Belirtileri; çene ağrıları, inatçı baş ağrıları, yüksek tansiyon, cilt problemleri ve kalp hastalıkları gibi uzun süreli aşırı uyarılma belirtileridir. Episodik akut stresin tedavisi, farklı seviyelerdeki müdahaleleri gerektirir (Miller ve ark., 1994).

Kronik stres, sürekli bir süre boyunca bir stres etkenine aralıklı ve tekrarlı maruz kalmaya verilen yanıtıdır (Juster, McEwen ve Lupien, 2010). Kronik strese maruz kalmanın biyolojik maliyeti vardır ve nörobiyoimmün fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Kronik stres, kişinin içinde bulunduğu durumdan hiç bir çıkış yolu bulmadığı anda ortaya çıkar. Kronik stresin tedavisi geniş kapsamlı tıbbi destektir ((Miller ve ark., 1994).

Stres; organizmanın strese tepkisi alarm, direnme veya adaptasyon ve tükenme olmak üzere üç evrede gelişmektedir.

1. Alarm Evresi: Stres etkeni hipofiz bezini ve sempatik sinir sistemini tetikler. Stres hormonlarının salgılanması, göz bebeklerinin büyümesi, kan basıncının yükselmesi ve terleme gibi çeşitli tepkiler verir. Organizma mücadeleye ederek ya da kaçarak stresten korunmaya çalışır.

2. Direnme veya Adaptasyon Evresi: Strese rağmen uyuma elverişli bir durum ortaya çıktığında meydana gelen dirençtir. Yüksek düzeyde kortizol, norepinefrin ve epinefrin salgılanır. Bu aşamada normalde kişi stres kaynağı olan problemini etkili bir şekilde çözdüğü zaman, vücut alarm aşamasında meydana gelen zararları onarır, vücudun verdiği tepkiler ortadan kaybolur, beden normale döner.

3. Tükenme Evresi: Alarm reaksiyonundaki tepkiler veya kronik stres belirtileri yeniden ortaya çıkar. Böylece organizma her türlü hastalığa açık bir duruma gelir. Stres verici olay çok ciddi ise ve uzun sürerse organizma tükenir artık organizmada geri dönüşü olmayan izler bırakır (Selye, 1946).

1.1. Stres yanıtlarının patofizyolojisi

Çeşitli stresli uyaranlara yanıt olarak, birtakım olaylar dizisi başlatılır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin stres ile aktivasyonu, hipotalamustan artan konsantrasyonda kortikotropin salgılatıcı hormon salınımı ile sonuçla-

nır. Hipofiz bezi, sinir lifleri ve küçük kan damarları içeren bir doku sapı olan infundibulum ile hipotalamusa bağlanır. Kortikotropin salgılatıcı hormon, sırasıyla, ön hipofiz üzerinde etki ederek adrenokortikotropik hormonun (kortikotropin) salınmasına neden olur. Adrenokortikotropik hormon daha sonra adrenal kortekse etki eder ve glukokortikoid hormonların (ağırlıklı olarak kortizol) üretilmesine ve dolaşıma salınmasına neden olur. Glukokortikoidler daha sonra inflamatuvar yanıtı baskılamak, sitokin profillerini değiştirmek, kan şekeri düzeylerini yükseltmek ve belirli büyüme faktörlerinin düzeylerini değiştirmek gibi tüm vücutta sayısız etki üretir (Miller ve O'Callaghan, 2002, Takada ve ark., 2004).

Aktive edilecek ikinci ana yol sempatik sinir sistemidir. Stres, bağışıklık sisteminin dokularını innerve eden otonom sinir sisteminin sinir liflerini harekete geçirir. Adrenal medulla aslında değiştirilmiş bir sempatik gangliondur. Sinir gövdeleri, aksonlara sahip olmak yerine, ürünlerini doğrudan kan dolaşımına salgılar. Katekolaminlerin salınması, adrenal medulladan norepinefrin ve epinefrinin hormonal salgılanmasıyla sonuçlanır, bu da bağışıklık tepkilerini modüle etmede etkili olabilecek bir dizi etkiyle sonuçlanır. Stres sırasında salınan katekolaminler, glikoz üretimini doğrudan uyararak ve glikozun doku atılımına müdahale ederek hiperglisemi gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca sempatik sinir sisteminin bağışıklık hücre aktivitelerini düzenlemede rolü vardır (Miller ve O'Callaghan, 2002).

2. Kronik stresin periodontal/peri-implant hastalıklar üzerine etkisi

Güncel literatürdeki yeni sistematik derlemelerde, kronik psikososyal stres/bozukluklar ile periodonsiyum/periosteum hastalıklarının bağlantısı bağışıklık sistemindeki dinamiklere, oral mikrobiyom kaymalarına/biyofilm oluşumuna, enzimatik aracılı protein/kollajen döngüsü oranına ve lokal/sistemik hastalık progresyonuna dayandırılmıştır (Castro ve ark., 2020, Decker ve ark., 2020, Spector ve ark., 2020).

Periodontitis ve peri-implantitis durumlarında hastalığın başlaması ile gingival ve peri-implant mukoza ile temas halinde olan bakteriyel agregasyon, inflamasyona ve artan peridontal cep derinliğine yol açar (Lindhe, Berglundh, Ericsson, Liljenberg ve Marinello, 1992). Her iki klinik durumda da patoloji alveolar kemik kompartmanını istila ederek apikal yönde ilerler ve daha sonra klinik olarak intraosseöz veya furkasyon cepleri/defektleri olarak ortaya çıkar (Berglundh, Zitzmann ve Donati, 2011, Berglundh ve ark., 2018).

Periodontal/peri-implant terapötiklerinin temel prensipleri, mikrobiyal disbiyoz, alevlenen inflamatuvar infiltrata ve ardından doku yıkımına katkıda bulunan konakçı faktörleri ve mikrobiyal tehdidi kontrol etmeye odak-

lanmıştır (Kornman, Giannobile ve Duff, 2017). Oysaki bazı hastalarda tipik prensiplerle mutlak korelasyon sağlamayan daha agresif bir hastalık yolunun ortaya çıktığı görülmüş olup, bu durum da hastalıkta katkıda bulunan başka faktörlerin mevcut olduğunu düşündürmektedir (Løe, Anerud, Boysen ve Morrison, 1986).

Son kanıtlar, periodonsiyumla ilgili hastalıkların, doku yıkımını ve hastalığın ilerlemesini sağlayan pozitif olarak güçlendirilmiş ve kendi kendini sürdüren bir inflamasyon ve mikrobiyal disbiyoz döngüsünün olduğunu vurgulamaktadır (Belibasakis ve Hajishengallis, 2019). Bu döngü, sistemik katkıda bulunan/risk faktörleri tarafından daha da sürdürülmekte ve güçlendirilmektedir (Genco, 1999).

Psikolojik veya duygusal stres normal bağışıklık fonksiyonuna müdahale edebilir ve periodonsiyum veya implantı çevreleyen dokuları etkileyecek belirli hormon seviyelerini artırabilir (Decker, Kapila ve Wang, 2021). Akut stresörler (enfeksiyon, cerrahi prosedür) genellikle doğal bağışıklık mekanizmalarının düzenlenmesiyle, ancak hücresel bağışıklığın baskılanmasıyla ortaya çıkarken (Segerstrom ve Miller, 2004), tersine kronik stres genellikle hem hücresel hem de doğal bağışık yanıtın baskılanmasıyla ortaya çıkar (Cox ve ark., 2014, Dhabhar, 2013).

Periodontal/peri implant cerrahisinde yaşanan akut travmayı takiben, debrisin temizlenmesini desteklemek ve yaraların rezolüsyon ve iyileşmesini kolaylaştırmak için doğal bağışıklık uyarılır. Öte yandan, bu stresörler biyolojik olarak korunan bu parametrelerden (yani kronik stres) ne kadar sapsa, bağışıklık sistemi o kadar daha fazla etkilenir (Segerstrom ve Miller, 2004). Örneğin, kronik stres koşulları altında periodontal/peri implant cerrahisi sırasında, yara iyileşmesini geciktiren ve daha az elverişli bir rejeneratif ortam yaratan sürekli düşük dereceli inflamasyonla birlikte azalmış debrist temizleme cevabı gelişebilmektedir (Decker ve ark., 2020).

2.1. Glukokortikoidler

Periodontal dokular, özellikle hipotalamik hipofiz-adrenal eksen glukokortikoidlerin kronik salınımına yanıt veren glukokortikoid reseptörlerine sahiptir. Ek olarak, keratinositler stres döngüsünün benzersiz araçlarıdır ve ayrıca kortizol ve nörotrofin üreten bir otokrin stres ortamı yaratırlar (Cirillo ve Prime, 2011). Aşırı glukokortikoid seviyeleri, yaralanmayı takiben yeniden epitelizasyon için gerekli olan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin keratinosit ekspresyonunu azaltarak yara iyileşmesini geciktirir. Bu durum da açık yaraların enfeksiyon ve apse oluşumuna neden olduğu kötü klinik sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca aşırı glukokortikoid seviyeleri periodontal alanı enfeksiyona duyarlı hale getiren anti-inflamatuar etkilere yol açar (Sevilla ve Pérez, 2018).

2.2. Norepinefrin

Adrenerjik sinir sinyalleme kaskad moleküllerinden norepinefrin, post-sinaptik düz kasların damar sistemini doğrudan etkiler. Adventisya veya kolajen fibriller yoluyla hücrenel ve besin difüzyonunu sınırlayan bağ dokusu pleksuslarına giden vasküler akış azalır, bu da zayıf adaptif immun cevaplarına neden olur ve periodontal ve periosteal (kemik) dokularda onarım reaksiyonlarını kısıtlar (Elenkov, Wilder, Chrousos ve Vizi, 2000, Vizi, Orso, Osipenko, Hasko ve Elenkov, 1995).

2.3. Davranışları etkileyen nörolojik değişiklikler

Beyinde, özellikle de hipokampustaki morfolojik değişikliklerin psikososyal stres ve buna bağlı bozukluklarla ortaya çıktığı gösterilmiştir (Arnone ve ark., 2013, Campbell, Marriott, Nahmias ve MacQueen, 2004, Videbech ve Ravnkilde, 2004). Hipokampal morfoloji değişiklikleri de, kronik stres ve depresyon durumlarında görülen uyuşukluk, kaygı, hareket eksikliği, randevuları akılda tutmada, hijyen uygulamalarında ve tedaviye uyumda zorluk gibi davranış değişikliklerinde rol oynayabilir.

3. Periodontal/peri-implant dokular üzerindeki psikobiyojik etkiler ve yara iyileştirme kapasitesi

Mukozal dokular/keratinositler/periodontal hücre dışı matriks, periosteum/kemik dokusu ve mikrobiyolojik/periodontal mikroçevreyi içeren periodontal yapılar, stresle ilişkili disbiyoz için en duyarlı olanlardır (Decker ve ark., 2021). Endokrin, otokrin ve parakrin sinyal sistemlerindeki strese bağlı psikobiyojik değişiklikler, homeostaz ve yara iyileşme cevaplarındaki oral yumuşak doku kinetiğini etkiler. Aşırı stresli bir hastada veya aşırı stresli ortamdaki bir bireyde periodontal/implant cerrahisi planlanırken dikkatli olunması gerekir ve primer yara kapanması, daha uzun iyileşme süresi, antibiyotik gereksinimi, kapsamlı ve uzun cerrahi müdahalenin en aza indirilmesi hatta ameliyatı hastanın hayatında daha az stresin olduğu bir zamana ertelemek gibi özel konuların mutlaka düşünülmesi gerekmektedir. Stresin psikobiyojik etkilerinin yara iyileşmesinin tüm aşamalarını (hemostaz/inflamasyon, migrasyon, proliferasyon, remodeling) etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Kronik stres ile T hücre fenotiplerinin dağılımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir insan çalışmasında, immünolojik yaşlanma ile tutarlı olarak, periodontal hastalık progresyonunda da rol oynayan, T hücre alt popülasyonlarının göreceli oranlarında önemli değişiklikler bildirilmiştir (Prather ve ark., 2018).

Uzun süreli yüksek kortizol seviyelerinin bağışıklık hücrelerinin aktivitesini azaltabileceği, T yardımcı ve T baskılayıcı lenfosit dengesini değiştirebileceği ve doğal öldürücü hücrelerin işleyişini değiştirebileceği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Irwin, Patterson ve Smith, 1990, Mesa, Magán-Fernández ve Muñoz, 2014). Sonuç olarak, kronik stres ve depresyonun, dolaylı olarak mikrobiyal enfeksiyonun başlamasını ve kötüleşmesini teşvik edebileceği ve proinflatuar sitokinleri artırarak, hafif bir kronik inflamasyona neden olabileceği öne sürülmüştür (Duran-Pinedo, Solbiati ve Frias-Lopez, 2018).

Kronik stres durumlarında, lokal periodontal çevre proinflatuar ve antirejeneratif durumda görülebilmektedir. Kronik stres koşulları uygulanan deneysel periodontitis çalışmasında, inflammatuar mediatörlerden İnterlökin (IL)-1 beta ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-alfa'nın yükseldiği ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi rejeneratif faktörlerin ekspresyonunun azaldığını bildirilmiştir (Zhao, Li, Cheng, Zhang ve Chen, 2012). Psikolojik stres ve periodontitis olan hastalarda (Deinzer ve ark., 2000, Giannopoulou, Kamma ve Mombelli, 2003, Lopez-Castejon ve Brough, 2011) yüksek IL-1beta seviyeleri bulunmuş ve konak yanıtını azaltan artan sitokin seviyeleri, periodontitisin kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Mousavijazi, Naderan, Ebrahimipoor ve Sadeghipoor, 2013).

Hayvan çalışmalarında kronik stresin nitrik oksit sentaz seviyeleri aracılığıyla ölçülen yara hipoksisini artırabileceğini bildirilmiştir (Chen, Gajendrareddy ve DiPietro, 2012, Eijkelkamp, Engeland, Gajendrareddy ve Marucha, 2007, Gajendrareddy, Sen, Horan ve Marucha, 2005). Kronik glukokortikoid doza maruz kalan osteoblastların, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa ve vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını azalttığı görülmüştür (Weinstein ve ark., 2010, Weinstein ve ark., 2017). Bu durumda da periodontal rejenerasyon veya tamiri olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir.

Ayrıca kronik stresin, IL-1 alfa ve beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa seviyelerini azaltarak hem periodontal ve peri-implant yumuşak dokularda hem de sert dokularda gecikmiş yara iyileşmesi ile de ilişkili olduğu (Kiecolt-Glaser ve ark., 2005), bu nedenle periodontitis ilerlemesine ve zayıf osseointegrasyona neden olduğu bildirilmiştir (Decker ve ark., 2020, Warren ve ark., 2014).

Artmış kortizol seviyeleri, kortikosteroidlerin uygulanmasıyla oluşan sonuçları taklit ederek azalmış hücresel göç ve proliferasyon yoluyla gecikmiş epitel yara iyileşmesi ortaya koymuştur. Ayrıca, glukokortikoidler, proliferasyonu inhibe etmekte ve periodontal ligament kök hücrelerindeki temel Wingless ilişkili entegrasyon alanlarının sinyal yollarını baskılamaktadır, bu da kronik stres koşulları altında rejeneratif kapasitelerinin sınırlı hale geldi-

ğini düşündürmektedir (Choi, Park, Kwack ve Sung, 2015).

İnsanlarda stres ve cerrahi sonuçlarla ilgili araştırmalarda, artan stres seviyeleri ile lokal Matriks Metalloproteinaz-(MMP)-9 miktarları arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Dişeti fibroblastlarına hidrokortizon uygulandığında, MMP-1, MMP-2, MMP-7 ve MMP-11 üretiminde artış gözlenmiştir (Cury, Araújo, Canavez, Furuse ve Araújo, 2007). Bu durum da kronik stres veya artan kortizol konsantrasyonlarında, periodontal yıkımın daha yüksek oranda arttığı anlamına gelmektedir (Cury ve ark., 2007).

Toplam 573 katılımcısı olan, bu katılımcıların da 258 tanesinin kronik periodontitisli ve 72'sinin agresif periodontitisli olduğu altı kesitsel çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme ve meta-analizin genel sonuçları, agresif periodontitis hastalarının sağlıklı kontrollere göre ortalama olarak %53 daha yüksek tükürük kortizol seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu tür tükürük kortizol cevap farkının, periodonsiyum üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği ve agresif periodontitis hastalığının yükünün daha da kötüleşmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Botelho ve ark., 2018).

Son dönemlerde yapılan bir sistematik derlemede, yirmi altı makale dahil etme kriterlerini karşılayarak çalışmaya dahil edilmiştir (Decker ve ark., 2020). Bu çalışmada strese bağlı bozukluklar ile kortizol, dehidroepiandrosteron (DHEA), kromogranin A (CgA) ve proinflatuar sitokinler gibi serum ve tükürük biyobelirteçleri arasındaki ilişkiler belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre tükürük proinflatuar sitokinlerin tek başına kullanımının, stresle ilişkili hastalıklar olsun veya olmasın periodontal hastalık şiddeti/ilerlemesinin belirlenmesi için yeterli olmadığını ortaya koymuştur. Bu derlemenin limitasyonları dahilinde, literatürde stresle ilişkili biyobelirteçler ile periodontal hastalığın şiddeti arasında pozitif bir kalitatif ilişki gözlemlenmiştir.

Kronik stresin, insan mikrobiyomundaki ortak mikrobiyotanın bileşimini değiştirebileceği ve bunun stresle ilişkili disbiyoz olarak adlandırılan bir duruma yol açabileceği öne sürülmüştür (Gur, Worly ve Bailey, 2015). Çok sayıda insan ve hayvan çalışması, mikrobiyal disbiyoz, hastalık ve ilgili immünolojik değişiklikler lehine mikrobiyal profilleri ve kolonizasyonu şekillendirmede stresin rolünü vurgulamaktadır (Bailey ve ark., 2011, Foster, Rinaman ve Cryan, 2017). Rai ve ark. (2011) yaptığı çalışmada periodontitisli deneklerde dişeti oluşu sırasında daha yüksek kortizol seviyelerinin tespit edildiği bildirilmiştir (Rai, Kaur, Anand ve Jacobs, 2011).

Stres hormonu kortizol, oral mikrobiyomda ve in vitro gen ekspresyon profillerinde doğrudan kaymalara neden olur, bu da periodontal hastalığın ekspresyon profillerinde ve ilerlemesindeki sonuçları yeniden düzenler (Duran-Pinedo ve ark., 2018). Martinez ve ark. sıçanlarda deneysel periodon-

titis oluşturmuş, ardından da depresyon benzeri bir sendromu indüklemek için kronik stres oluşturmuştur ve önceden var olan periodontitisin sonraki stres maruziyeti ile birlikte periodontitis olmayan sıçanlara kıyasla daha kötü periodontal sonuçlara, alevlenen inflamatuvar profillere ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen düzensizliğine yol açtığını göstermiştir (Martinez ve ark., 2021). Periodontal patojenler beyni doğrudan kan dolaşımı veya kraniyal sinirler yoluyla istila edebilirler.

(Kamer ve ark., 2008). Periodontal bakterilerin böylece periodontitis dahil olmak üzere periferik inflamasyonu nöroinflamatuara dönüştürebilecek ve böylece kronik stres işleyişini ve davranışını etkileyebilecek çeşitli mekanizmalara sahip olabileceği öne sürülmüştür (Martínez ve ark., 2022). Stresin oral mikrobiyom ve periodontal yara iyileşmesi üzerindeki etkileri spesifik olarak belirlenmemiş olsa da, bu tür destekleyici çalışmalar mekanik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Davranış değişikliklerine neden olabilen stresin biyokimyasal etkilerine ek olarak, stres, sigara kullanımı veya artan alkol tüketimi, yetersiz uyku kalitesi, kötü diyet seçimleri, yetersiz hijyen uygulaması veya randevular/ame-liyat sonrası tedavi önerilerine yetersiz uyum gibi sağlığa zarar veren davranışların yapılmasına neden olabilmektedir. Sigara kullanımı cerrahi yaraların iyileşmesini yavaşlatmakta (Silverstein, 1992) ve diş kaybı riskini (Tomar ve Asma, 2000) ve de periodontal hastalığın tekrarlama riskini de arttırmaktadır (Costa ve Cota, 2019). Aşırı alkol tüketimi iyileşme sırasında hücre göçünü ve kolajen birikimini geciktirebilmektedir (Benveniste ve Thut, 1981) ve diş kaybının habercisidir (Copeland, Krall, Brown, Garcia ve Streckfus, 2004). Ayrıca, uyku bozukluğu ve uyku eksikliğinin son zamanlarda şiddetli periodontal hastalık ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Alqaderi, Godson ve Agaku, 2020). Yetersiz vitamin ve mineral alımı da yara iyileşme sürecini bozarak (McDaniel, Belury, Ahijevych ve Blakely, 2008, Posthauer, 2006), periodontal dokuların sağlığını ve rejeneratif kapasitesini etkileyebilmektedir (Neiva, Stejenga, Al-Shammari ve Wang, 2003).

Potansiyel olarak hem şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu hem de Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) hastalığının kendisiyle ilişkili ve ayrıca ağız boşluğunu da içeren çok sayıda semptom ve belirti tanımlanmıştır (Di Spirito, Pelella, Argentino, Sisalli ve Sbordone, 2022). SARS-CoV-2'ye karşı bağışık yanıt, sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin, özellikle IL 1beta, IL-6 ve Interferon'un (IFN)- kontrolsüz ve düzensiz lokal ve sistemik üretiminden oluşan bir "sitokin fırtınasını" indükler (Cameron, Bermejo-Martin ve Danesh, 2008). Benzer olarak kronik stres durumunda proinflamatuvar sitokinlerin arttığı, bunun tersine anti inflamatuvar sitokinlerin Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen "yorgunluğu", glukokortikoidlere direnç, inflamasyonla ilgili transkripsiyon yollarının aktivasyonu ve vücuttan gelen negatif geri

bildirimi içeren farklı mekanizmalar yoluyla azaldığı bulunmuştur (Tian, Hou, Li ve Yuan, 2014). Aynı zamanda IL-1beta, IL-6, IL-12, TNF-alfa gibi sistemik proinflamatuvar sitokinlerin, IL-4, IL 1RA, IL-10 ve Interferon (IFN)- gibi düzenleyici sitokinlerin düzensizliği periodontal ve peri-implant hastalığın patogeneğinde ve kötüleşmesinde de çok önemlidir (Di Spirito ve ark., 2020). Benzer bir COVID-19 sitokin düzensizliği, özellikle IL-1beta, IL-6, IL-10, IFN-gama, TNF-alfa ve Transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Factor, TGF)-beta, psikiyatrik bozukluklar, periodontitis ve peri-implant hastalığı olan hastalarda da bulunmuştur (Decker ve ark., 2021).

4. Kronik stresli periodontal/ peri-implant hastalarda tedavi stratejileri

Kronik stres ve ilgili hastalıklar, her bireyi farklı şekilde etkiler çünkü vücut, dolaşımdaki hormonların/kemokinlerin homeostatik dengesini korumak için doğuştan tamponlu bir rezerv kapasitesine sahiptir. Bireyler, predispozan koşullar ve zayıf biyolojik/psikolojik cevap bağlamında stres etkenlerine maruz kaldıkça, bu hastalar kroniklik durumuna geçebilir. Artan kanıtlar, kronik stres ve depresyonun hem periodontal hem de peri-implant doku homeostazını etkileyebileceğini ve dolayısıyla periodontal ve peri-implant hastalık başlangıcı, şiddeti ve terapötik stratejilere yanıtta rol oynayabileceğini düşündürmektedir (D'Ambrosio ve ark., 2022).

4.1. Koruyucu Yöntemler

Kronik stresi olan tüm hastalar için önleme stratejileri, periodontal/peri-implant ile ilgili hastalıkları tedavi etmenin ideal yoludur. Kısa aralıklarda periodontal bakım için hastaları çağırmak ve hastalara oral hijyen yöntemlerini öğretmek pozitif davranış oluşmasını sağlamak zaman içinde doğru periodontal/implant sağlığını korumak için ideal stratejiler olarak bildirilmiştir (Monje ve ark., 2016, Ramfjord ve ark., 1982).

Yüksek kronik stresi olan hastalar için stres yönetimi önerileri zorunludur, çünkü bunu doğru bir şekilde tanımlayamayabilir veya yönetemeyebilirler. Daha da önemlisi, stresle başa çıkma stratejileri her bireye özgü olabilir, ancak hekimler olarak hastalara, ihtiyaçlarına uygun stres yönetimi çözümlerini aramaya devam etmelerini hatırlatmak gerekmektedir. Strese bağlı olarak periodontal hastalık yönetiminde yoga/meditasyonun etkileri incelenmiştir ve her iki grupta (yogalı ve yogasız) periodontal cep derinlikleri ve kanama skorları iyileşirken, stres yönetimi stratejisini kullanan grupta periodontal tedavi ile birlikte stresle mücadele etmenin daha hızlı tedavi sonuçları gösterdiği bildirilmiştir (Sudhanshu, Sharma, Vadiraja, Rana ve Singhal, 2017). Aynı zamanda, stres yönetim önerilerine ek olarak, kronik stresin bireylerin karar verme sürecini olumsuz etkileyebileceği, olumsuz başa çıkma

davranışlarına yol açabileceği de bireylere anlatılmalıdır (Ceccato, Kettner, Kudielka, Schwieren ve Voss, 2018, Radenbach ve ark., 2015).

4.2. Terapötik Yöntemler

Kronik psikososyal stresi olan bir hasta periodontal tedaviye alınacaksa hekim olarak etiyojolojiyi belirlemek ve ortadan kaldırmak, hastayı yönetme stratejilerinde becerikli olmak ve konservatif tedavi tekniklerini kullanmak önemlidir. En önemli terapötik strateji, hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini durdurmak için hastalığın etiyojisini belirlemek ve ortadan kaldırmaktır. Öncelikle tedavi planı belirlenmelidir. Gün boyunca ilave etkileşimlerle birikebilecek bekleme endişesini en aza indirmeye yardımcı olmak için randevular sabah erken saatlerde planlanmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde profilaktik antibiyotikler düşünülebilir. Düşük doz doksisisiklin uygulaması, iyileşmenin inflamatuvar fazları sırasında doku yıkım süreçlerinin hafifletilmesine yardımcı olmak için tedavinin ilk aşamalarında dikkate alınması gereken bir yardımcı olabilir. Ayrıca tedavinin terapötik evrelerinde, iyileşmenin inflamatuvar evrelerini en aza indirmek için konservatif cerrahi teknikler düşünülmelidir (D'Ambrosio ve ark., 2022, Decker ve ark., 2021).

Sonuç

Mevcut veriler hala çok az olsa da, eldeki veriler bireysel, genetik ve sistemik faktörlerin yanı sıra kronik stres ve depresyonu içeren ek faktörlerin de periodontal ve peri-implant hastalığın başlangıcında, ilerlemesinde ve sonuç olarak tedavi yanıtının etkilenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kronik stres, depresyon ve sistemik bozukluklar arasındaki nörobiyolojik ve nörodavranışsal patojenik bağlantılar tanımlanmıştır, ayrıca bunların periodontal ve peri-implant hastalıklardaki rolleri az sayıda araştırmaya konu olmuştur.

Bununla birlikte, kronik stres altında, periodontal ve peri-implant dokuların, artan enfeksiyon duyarlılığı ve azalmış iyileşme kapasitesi ile birlikte proinflamatuvar ve antirejeneratif bir ortam ile karakterize edilebileceği ve tüm bunlarla birlikte periodontal mikrobiyom disbiyozuna neden olabileceği iddia edilmektedir. Benzer şekilde, disbiyozun kendisi, oluşan enfeksiyöz inflamatuvar süreçlerle birlikte stresi tetikleyebilmekte ve immun cevabını değiştirebilmektedir.

Bu bilgiler ışığında, kronik stresin, düzensiz nörobiyolojik ve nörodavranışsal faktörlerin yanı sıra periodontal immün mikrobiyom dengesizliği ile önemli bir şekilde etkileşime girebileceği ve bu nedenle periodontal durum ve peri-implantitis oluşumunda ve kötüleşmesinde katkıda bulunan faktörleri temsil edebileceği tahmin edilmektedir. Özellikle bu tür potansiyel ara

bağlantılar göz önüne alındığında, bu bulguları doğrulayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çoğunlukla tedaviye dirençli, tekrarlayan periodontal ve peri-implant hastalık vakalarında potansiyel olarak immün mikrobiyom dengesizliğini ve nöro-davranışsal faktörleri hedef alan ve bunlara odaklanmayı hedefleyen kişiselleştirilmiş önleme ve tedavi stratejilerinin önemine dikkat çekmek gerekebilir.

Referanslar

- Alqaderi, H., Goodson, J. M., & Agaku, I. (2020). Association between sleep and severe periodontitis in a nationally representative adult US population. *Journal of Periodontology*, *91*(6), 767-774. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0105>
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Juhasz, G., Thomas, E. J., Downey, D., ... Anderson, I. M. (2013). State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular Psychiatry* *18*(12), 1265-1272. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.150>
- Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., & Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*. *25*(3), 397-407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>
- Ballieux, R. (1991). Impact of mental stress on the immune response. *Journal of Clinical Periodontology*, *18*(6), 427-430. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb02311.x>
- Belibasakis, G. N., & Hajishengallis, G (2019). Advances in oral mucosal immunity and the microbiome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1197*, 1-9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28524-1_1
- Benveniste, K., & Thut, P. (1981). The effect of chronic alcoholism on wound healing. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *166*(4), 568-575. <https://doi.org/10.3181%2F00379727-166-41110>
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., ... Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, *89* (Suppl 1), S313-S318. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>
- Berglundh, T., Zitzmann, N. U., & Donati, M. (2011). Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *Journal of Clinical Periodontology*, *38* Suppl 11, 188-202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x>
- Bindushree, A. R., Ranganth, V., & Nichani, A. S. (2014). Periodontal disease and stress: a review. *Internation Journal of Dental and Health Sciences*, *1*(4), 575-588.
- Botelho, J., Machado, V., Mascarenhas, P., Rua, J., Alves, R., Cavacas, M. A., Delgado, A., & Mendes, J. J. (2018). Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Archives of Oral Biology*, *96*, 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.08.016>
- Cameron, M. J., Bermejo-Martin, J. F., & Danesh, A. (2008). Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Research*. *133*(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014>
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hip-

- pocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598-607. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>
- Castro, M. M. L., de O Ferreira, R., Fagundes, N. C. F., Almeida, A. P. C. P. S. C., Mai, L. C. & Lima, R. R. (2020). Association between psychological stress and periodontitis: a systematic review. *European Journal of Dentistry*, 14(01), 171. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693507>
- Ceccato, S., Kettner, S. E., Kudielka, B. M., Schwieren, C., & Voss, A. (2018). Social preferences under chronic stress. *PLoS One*, 13(7), e0199528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199528>
- Chen, L., Gajendrareddy, P., & DiPietro, L. (2012). Differential expression of HIF-1 α in skin and mucosal wounds. *Journal of Dental Research*, 91(9), 871-876. <https://doi.org/10.1177%2F0022034512454435>
- Choi, S. S., Park, E. K., Kwack, M. H., & Sung, Y. K. (2015). Effects of dexamethasone, a synthetic glucocorticoid, on human periodontal ligament stem cells. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 388(9), 991-995. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1151-0>
- Cirillo, N., & Prime, S. S. (2011). Keratinocytes synthesize and activate cortisol. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(6), 1499-1505. <https://doi.org/10.1002/jcb.23081>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 5995-5999. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109>
- Copeland, L. B., Krall, E. A., Brown, L. J., Garcia, R. I., & Streckfus, C. F. (2004). Predictors of tooth loss in two US adult populations. *Journal of Public Health Dentistry*, 64(1), 31-37. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2004.tb02723.x>
- Costa, F. O., & Cota, L. O. M. (2019). Cumulative smoking exposure and cessation associated with the recurrence of periodontitis in periodontal maintenance therapy: A 6-year follow-up. *Journal of Periodontology*, 90(8), 856-865. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0635>
- Cox, S. S., Speaker, K. J., Beninson, L. A., Craig, W. C., Paton, M. M., & Fleshner, M. (2014). Adrenergic and glucocorticoid modulation of the sterile inflammatory response. *Brain, Behavior, and Immunity*, 36, 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.018>
- Cury, P. R., Araújo, V. C., Canavez, F., Furuse, C., & Araújo, N. S. (2007). Hydrocortisone affects the expression of matrix metalloproteinases (MMP-1,-2,-3,-7, and-11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 78(7), 1309-1315. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060225>
- Decker, A. M., Askar, H., Tattan, M., Taichman, R. & Wang, H. L. (2020). The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor

- for periodontal diseases: a systematic review. *Clinical Oral Investigation*, 24(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03089-3>
- Decker, A. M., Kapila, Y. L., & Wang, H. L. (2021). The psychobiological links between chronic stress-related diseases, periodontal/peri-implant diseases, and wound healing *Periodontology* 2000, 87(1), 94–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12381>
- Deinzer, R., Kottmann, W., Förster, P., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., & Idel, H. (2000). After-effects of stress on crevicular interleukin-1beta. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 74–77. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027001074.x>
- Di Spirito, F., Pelella, S., Argentino, S., Sisalli, L., & Sbordone, L. (2022). Oral manifestations and the role of the oral healthcare workers in COVID-19. *Oral Diseases*, 28 Suppl 1, 1003-1004. <https://doi.org/10.1111/odi.13688>
- Di Spirito, F., Toti, P., Pilone, V., Carinci, F., Lauritano, D. & Sbordone, L. (2020) The Association between Periodontitis and Human Colorectal Cancer: Genetic and Pathogenic Linkage. *Life*, 10(9), 211. <https://doi.org/10.3390/life10090211>
- Dhabhar, F. S. (2013). Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clinics in Dermatology*, 31(1), 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.11.003>
- Duran-Pinedo, A. E., Solbiati, J., & Frias-Lopez, J. (2018). The effect of the stress hormone cortisol on the metatranscriptome of the oral microbiome. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 4, 25. <https://doi.org/10.1038/s41522-018-0068-z>
- D'Ambrosio, F., Caggiano, M., Schiavo, L., Savarese, G., Carpinelli, L., Amato, A., & Iandolo, A. (2022). Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune –Microbiome Interplays and Clinical Management Implications. *Dentistry Journal*, 10(3), 49. <https://doi.org/10.3390/dj10030049>
- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., & Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 595-638.
- Eijkelkamp, N., Engeland, C. G., Gajendrareddy, P. K., & Marucha, P. T. (2007). Restraint stress impairs early wound healing in mice via α -adrenergic but not β -adrenergic receptors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(4), 409-412. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.008>
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Dunkel-Schetter, C., DeLongis, A., & Gruen, R. J. (1986). Dynamics of a stressful encounter: Cognitive appraisal, coping, and encounter outcomes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(5), 992–1003. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.50.5.992>
- Foster, J. A., Rinaman, L, & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>

- Gajendrareddy, P. K., Sen, C. K., Horan, M. P., & Marucha, P. T. (2005). Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing. *Brain, Behavior, and Immunity*, *19*(3), 217-222. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.09.003>
- Genco, R. J., Ho, A. W., Grossi, S. G., Dunford, R. G., & Tedesco, L. A. (1999). Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, *70*(7), 711–723. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.7.711>
- Giannopoulou, C., Kamma, J. J., & Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of Clinical Periodontology*, *30*(2), 145–153. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.300201.x>
- Green, L. W., Tryon, W. M., Marks, B., & Juryn, J. (1986). Periodontal disease as a function of life events stress. *Journal of Human Stress*, *12*(1), 32–36. <https://doi.org/10.1080/0097840X.1986.9936764>
- Gur, T. L., Worly, B. L. & Bailey, M. T. (2015). Stress and the commensal microbiota: Importance in parturition and infant neurodevelopment. *Frontiers in Psychiatry*, *6*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00005>
- Irwin, M., Patterson, T., & Smith T. L. (1990). Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological Psychiatry*, *27*(1), 22–30. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90016-U](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90016-U)
- Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(1), 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>
- Kamer, A. R., Dasanayake, A. P., Craig, R. G., Glodzik-Sobanska, L., Bry, M., & de Leon, M. J. (2008). Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *13*(4), 437–449. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-13408>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Loving, T. J., Stowell, J. R., Malarkey, W. B., Lemeshow, S., Dickinson, S. L., & Glaser, R. (2005). Hostile marital interactions, pro-inflammatory cytokine production, and wound healing. *Archives of General Psychiatry*, *62*(12), 1377–1384. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.12.1377>
- Kinane, D. F., Peterson, M., & Stathopoulou, P. G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000*, *40*, 107-119. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00136.x>
- Kornman, K. S., Giannobile, W. V., & Duff, G. W. (2017). Quo vadis: what is the future of periodontics? How will we get there? *Periodontology 2000*, *75*(1), 353-371. <https://doi.org/10.1111/prd.12217>
- Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B., & Marinello, C. (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implant Research*, *3*(1), 9-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00136.x>

g/10.1034/j.1600-0501.1992.030102.x

- Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1beta secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(4), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001>
- Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., & Morrison, E. (1986). Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(5), 431–445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1986.tb01487.x>
- Martinez, M., Martin-Hernandez, D., Virto, L., MacDowell, K. S., Montero, E., Gonzalez-Bris, A., & Figuero, E. (2021). Periodontal diseases and depression: a pre-clinical in vivo study. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(4), 503–527. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13420>
- Martínez, M., Postolache, T. T., García-Bueno, B., Leza, J. C., Figuero, E., Lowry, C. A., & Malan-Müller, S. (2022). The Role of the Oral Microbiota Related to Periodontal Diseases in Anxiety, Mood and Trauma- and Stress-Related Disorders. *Frontiers in Psychiatry* 12, 814177. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.814177>
- McDaniel, J. C., Belury, M., Ahijevych, K., & Blakely, W. (2008). Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regeneration*, 16(3), 337–345. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00388.x>
- Mesa, F., Magán-Fernández, A., & Muñoz, R. (2014). Catecholamine metabolites in urine, as chronic stress biomarkers, are associated with higher risk of chronic periodontitis in adults. *Journal of Periodontology*, 85(12), 1755–1762. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140209>
- Miller, D. B. & O'Callaghan, J. P. (2002). Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*, 51 (6 Suppl 1), 5–10. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.33184>
- Miller, L.H., Smith, A.D., & Rothstein, L. (1994). *The Stress Solution: An Action Plan to Manage the Stress in Your Life*, New York: Pocket Books.
- Monje, A., Aranda, L., Diaz, K. T., Alarcon, M. A., Bagramian, R. A., Wang, H. L., & Catena, A. (2016). Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 95(4), 372-379. <https://doi.org/10.1177/0022034515622432>
- Monteiro da Silva, A. M., Newman, H. N., Oakley, D. A. & O'Leary, R. (1998). Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(6), 517-23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02481.x>
- Mousavijazi, M., Naderan, A., Ebrahimipoor, M., & Sadeghipoor, M. (2013). Association between psychological stress and stimulation of inflammatory responses in periodontal disease. *Journal of Dentistry*, 10(1), 103–111.
- Neiva, R. F., Stejgenga, J., Al-Shammari, K. F., & Wang, H. L. (2003). Effects of

- specific nutrients on periodontal disease onset, progression and treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(7), 579-589. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00354.x>
- Posthauer, M. E. (2006). The role of nutrition in wound care. *Advances in Skin & Wound Care*, 19(1), 43-52. <https://doi.org/10.1097/00129334-200601000-00015>
- Prather, A. A., Epel, E. S., Parra, E. P., Coccia, M., Puterman, E., Aiello, A. E., & Dhabhar, F. S. (2018). Associations between chronic caregiving stress and T cell markers implicated in immunosenescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, 546-549. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.06.019>
- Radenbach, C., Reiter A. M. R., Engert, V., Sjoerds, Z., Villringer, A., Heinze HJ, ... Schlagenhaut, F. (2015). The interaction of acute and chronic stress impairs model-based behavioral control. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 268-280. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.017>
- Rai, B., Kaur, J., Anand, S. C. ,& Jacobs, R. (2011). Salivary stress markers, stress, and periodontitis: A pilot study. *Journal of Periodontology*, 82(2), 287–292. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100319>
- Ramfjord S. P., Morrison, E. C., Burgett, F. G., Nissle, R. R., Shick, R. A., Zann, G. J., & Knowles, J. W. (1982). Oral hygiene and maintenance of periodontal support. *Journal of Periodontology*, 53(1), 26-30. <https://doi.org/10.1902/jop.1982.53.1.26>
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601-630. <https://doi.apa.org/doi/10.1037/0033-2909.130.4.601>
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 6(2), 117-230. <https://doi.org/10.1210/jcem-6-2-117>
- Sevilla, L. M., & Pérez, P. (2018). Roles of the glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in skin pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1906. <https://doi.org/10.3390/ijms19071906>
- Silverstein, P. (1992). Smoking and wound healing. *The American Journal of Medicine*, 93(1A), 22S-24S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90623-J](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90623-J)
- Spector, A. M., Postolache, T., Akram, F., Scott, A. J., Wdhawan, A., & Reynolds, M. A. (2020). Psychological stress: a predisposing and exacerbating factor in periodontitis. *Current Oral Health Reports*, 7(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40496-020-00282-2>
- Sudhanshu, A., Sharma, U., Vadiraja, H. S., Rana, R. K., & Singhal, R. (2017). Impact of yoga on periodontal disease and stress management. *International Journal of Yoga*, 10(3), 121. <https://doi.org/10.4103/0973-6131.213468>

- Takada, T., Yoshinari, N., Sugiishi, S., Kawase, H., Yamane, T. & Noguchi, T. (2004). Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*, 75(2), 306–315. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.2.306>
- Tian, R., Hou, G., Li, D., & Yuan, T. F. (2014). A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health. *Scientific World Journal*. 2014, 780616. <https://doi.org/10.1155/2014/780616>
- Tomar, S. L., & Asma, S. (2000). Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *Journal of Periodontology*, 71(5), 743–751. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5.743>
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957–1966. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957>
- Vizi, E. S., Orso, E., Osipenko, O. N., Hasko, G., & Elenkov, I. J. (1995). Neurochemical, electrophysiological and immunocytochemical evidence for a noradrenergic link between the sympathetic nervous system and thymocytes. *Neuroscience* 68(4), 1263-1276. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00215-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00215-5)
- Warren, K. R., Postolache, T. T., Groer, M. E., Pinjari, O., Kelly, D. L., & Reynolds, M. A. (2014). Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 64(1), 127–138. <https://doi.org/10.1111/prd.12036>
- Weinstein, R. S., Hogan, E. A., Borrelli, M. J., Liachenko, S., O'Brien, C. A., & Manolagas SC. (2017). The pathophysiological sequence of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in male mice. *Endocrinology*, 158(11), 3817-3831. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00662>
- Weinstein, R. S., Wan, C., Liu, Q., Wang, Y., Almeida, M., O'Brien, C. A., ... Manolagas, S. C. (2010). Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell*, 9(2), 147-161. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x>
- Zhao, Y. J., Li, Q., Cheng, B. X., Zhang, M., & Chen, Y. J. (2012). Psychological stress delays periodontitis healing in rats: the involvement of basic fibroblast growth factor. *Mediators of Inflammation*, 2012, 732902. <https://doi.org/10.1155/2012/732902>



BÖLÜM 15

**MAKROFUNGUSLARIN ANTİKANSER
ÖZELLİKLERİ**

Ayşe AYDOĞAN¹

Karsinogenez

Kanser; apoptozis mekanizması bozulan ve kontrolsüz bir şekilde bölünen hücrelerin, aşırı bir şekilde çoğalması sonucu oluşan neoplastik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. ‘Kanser’ sözcüğü Yunanca yengeç anlamına gelen ‘cancers’ sözcüğünden köken almaktadır. ‘Genesis’ ise yine Yunanca da ‘köken’ anlamına gelmektedir. Bu sözcüklerin birleştirilmesi sonucunda da ‘kanser oluşumu’ anlamına gelen ‘karsinogenez’ sözcüğü türetilmiştir (Vogelstein ve Kinzler, 2002).

Karsinogenez; hücrenin çoğalması, yaşaması, büyümesinin kontrolü ve diferansiyasyonu gibi süreçleri etkileyen mutasyonların, aşamalı olarak meydana gelmesinden kaynaklanmaktadır. Bu genetik bozukluklarla birlikte karsinogenez; protoonkogenlerin aktivasyonunu ve/veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu da içeren çoklu bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Alberts ve ark., 2002).

Kontrol mekanizmaları bozulan hücreler, kontrolsüz bir şekilde çoğalır ve anormal yapıda hücre kitlelerinin oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan bu kitlelere tümör ya da neoplazma adı verilmektedir (Alberts ve ark., 2002). Tümörlerin benign ve malign olamak üzere iki türü bulunmaktadır. Benign tümörler (iyi huylu tümörler); buldukları bölgede gelişip uzun süre hayati tehlike oluşturmadan varlıklarını sürdürebilirler. Çeşitli cerrahi müdahaleler ile çıkartılabilir ve genellikle nüksetmezler. Malign tümör (kötü huylu tümör); hücrelerin anormal bir şekilde kontrolsüz ve düzensiz olarak bölünmesiyle gelişir. Bu tümörler geliştikleri dokuları sıkıştırabilir, içine sızabilir ya da tahrip edebilirler. Ayrıca malign tümör kitlesini oluşturan hücreler, kan veya lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine yayılarak metastaz yaparlar. Herhangi bir dokuda gelişen tümör kitlesinin, kanser olarak kabul edilebilmesi için malign özellik göstermesi gerekmektedir (Vogelstein ve Kinzler, 2002).

Kanser hastalığının ortaya çıkabilmesi için tümör hücrelerin; otonomi (bağımsız çoğalabilme), kontrolsüz çoğalma (kontakt inhibisyonundan kaçabilme), apoptozisin baskılanması, anjiyogenez, ölümsüzlük ve invazyon özellikleriyle birlikte metastaz yapma yeteneklerinin gelişmesi gerekmektedir (Akbulut, 2005).

Karsinogenez sürecinde genlerde meydana gelen bozukluklar, hem kalıtsal hem de çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar; kromozom kaybı, genomik dayanıksızlık, kromozomların yeniden düzenlenmesi veya insan kromozomlarının lokuslarına yabancı DNA dizilerinin (genellikle viral DNA dizileri) girmesi olarak bilinmektedir (Fışkın, 2002). Genlerde defektlere neden olabilecek çevresel faktörler ise; beslenme tarzı, radyasyon, meslekle bağlantılı olarak bazı ajanlara sürekli maruz kalma gibi etiyolojik faktörlerdir (Bilir, 2007).

Kanser türleri, kanserlerin oluştuğu organlar veya dokulara göre isimlendirilmektedir. Ayrıca Kanserler tümörü oluşturan hücelere göre de adlandırılır. Bu kriterler göz önünde bulundurulduğunda 100'den fazla kanser türünün olduğu bilinmektedir. En genel haliyle kanserler; lösemi, lenfoma sarkomalar ve karsinomlar olarak dört sınıfta incelenmektedir (Jaramillo ve Tibiche, 2010).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın 2018 yılında deklare ettiği verilere göre; dünya genelinde kanser insidansı ve mortalitesi en yüksek olan kanser türleri; erkeklerde akciğer (toplamın %14.5'i), prostat (%13.5'i), kolorektum (%10.9'u), kadınlarda ise; meme (toplamda %24.2), kolorektal (%9.5) ve akciğer kanseridir (%8.4) (Bray ve ark., 2018). Kanser insidansındaki bu artış hızının devam etmesi durumunda dünya nüfusunun artışına ve nüfustaki yaşlanmaya bağlı olarak 2025 yılında toplam 19,3 milyon yeni kanser vakasının meydana geleceği tahmin edilmektedir (Ferlay ve ark., 2015).

Türkiye'de en sık görülen 5 ölüm sebebinin 1965'ten başlayarak yıllar içindeki seyri incelendiğinde kanserin 1990'a kadar kalp ve damar sistemi hastalıkları ve enfeksiyon hastalıklarından sonra en sık görülen 3. ölüm sebebi iken 1990 yılından itibaren kontrol altına alınan enfeksiyon hastalıklarının önüne geçerek en sık görülen 2. ölüm sebebi haline geldiği görülmektedir (Gültekin ve Boztaş, 2014). Türkiye İstatistik Kurumunun 2009-2016 yıllarındaki istatistiksel veriler incelendiğinde, mortalite oranı en yüksek olan hastalık, dolaşım sistemi hastalıklarıdır (%39.5). İkinci sırada ise, tümör kaynaklı ölümler (%20.8) olduğu görülmektedir (Akturan, 2019). Sağlık Bakanlığının 2017 yılında deklare ettiği Türkiye Kanser İstatistiklerinin verilerine göre; erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türü trakea-bronş-akciğer, prostat, kolorektal, mesane ve mide; kadınlarda ise meme, tiroit, kolorektal, trakea-bronş-akciğer ve uterus kanserleridir (Şencan ve Keskinlikç, 2017).

Makrofunguslar

'Mantar' sözcüğünün, Grekçe'deki 'mykes' sözcüğünden türettiği bilinmektedir. Makromantarlar (makrofunguslar); hücrelerinde klorofil bulundurmayan, heterotrofik olarak beslenen ökaryotik canlılardır. Günümüzde mantarlar, *Regnum mycota* (mantarlar alemi) aleminde incelenmektedir (Sümer, 2006). Makromantar hücrelerinde, hücre çeperi bulunmaktadır. Mantar hücre çeperinin yapısı; lignin, kitin, selüloz ve diğer bazı organik bileşikler oluşturmaktadır (Keaton ve Gould, 2014).

Makromantarlar, kalori bakımından düşük gıdalardır. Protein içeriği %10 ile %40 arasında değişmektedir. Taze mantarların kuru ağırlığının %50-65'ini karbohidrat ve %3-35'ini lifler oluşturmaktadır. Yapılarında fosfor, demir, kalsiyum ve potasyum gibi mineralleri bulundurması mine-

ral bakımından zengin olduğunu göstermektedir. Makromantarlar vitamin açısından da zengindir. İhtiva ettiği vitaminler; A, D, tiamin (B1), riboflavin (B2), askorbik asit, biyotin ve niasindir. İçeriğinde doymuş yağlar, serbest yağ asitleri, steroller, esterler ve trigliserit türevi olan lipit bileşikleri az miktarda bulunmaktadır (Sümer, 2006). Makromantarda bulunan proteinlerin miktarın türene göre değişmektedir. Genel olarak 100g kuru mantarda 3-8 g protein olduğu bilinmektedir. Makromantar proteininin hazmolma değeri %72-83 arasındadır. Yapılarında bütün esansiyel aminoasitler de bulunmaktadır. Makromantar yapısında bulunan aminoasitler; lizin, arginin, histidin ve treonindir (Sümer, 2006). Makromantarlarda en yoğun bulunan bileşik karbohidratlardır. En yoğun bulunan karbohidratlar ise karbohidratların en basit yapıları grubu olan monosakkaritlerdir. Glikoz, fruktoz, galaktoz, arabinoz, riboz, mannoz ve ksiloz makromantar yapısında bulunan diğer karbohidratlardır (Keaton ve Gould, 2014). Makromantarların, yağ seviyeleri düşük olup kuru mantar ağırlığının %2-8'ini oluşturur. Kolesterol içermemeleri ve kalori değerlerinin düşük olması nedeniyle sağlıklı gıdalardır. Yabani olarak yetişen birçok mantar türünde civa, kurşun, bakır ve kadmiyum gibi eser elementler diğer gıda kaynaklarına oranla daha yüksek miktarlarda biriktirmektedir. İçeriğindeki bileşiklere göre değerlendirildiğinde yenilen mantarlar, sağlıklı yaşamayı amaçlayan insanlar için özellikle de vejeteryanlar için önemli bir besin kaynağıdır (Sümer, 2006).

Dünya genelinde 1,5 milyon mantar türü bulunmaktadır (Hawksworth, 2001). Bu oran içerisinde yenilebilen mantar türü sayısının ise 5.000 civarında olduğu bilinmektedir. Yenilebilen mantar türlerinin %10'u antitümör etki göstermektedir (Hawksworth, 2001). *Tricholoma matsutake*, *A. bisporus*, *Tremella fuciformis*, *L. edodes*, *Auricularia auricula* gibi birçok mantar türünden çeşitli yöntemlerle elde edilen ekstraktların antitümör etki gösterdiği bilinmektedir (Friedman, 2016).

Mantarların Tarihçesi

Şapkalı mantarların; proterozoik dönemde (4 milyar 570 milyon yıl önce) ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Bu mantar türlerinin, çeşitli amaçlarla ilk kez paleolitik (yontma taş) dönemde kullanıldığı bilinmektedir (Pegler, 2002). Mantarlarla ilgili bilimsel çalışmalar, 250 yıl öncesine dayanmaktadır. Son yüzyılda Kuzey Amerikalılar ve Çinliler tarafından bazı mantar türlerinin ilaç yapımında kullanıldığı bilinmektedir (Günay, 2005). Tıbbi mantarlar doğu ülkelerinde eski zamanlardan beri kullanılırken, batı ülkelerinde son zamanlarda popüler olarak kullanılmaktadır (Chang, 2006). Asya kıtasında tıbbi mantar kullanımının, Çin tıbbıyla 3000 sene önce başladığı bilinmektedir (Chang, 2006; Günay, 2005). Tarihte tıbbi amaçlarla kullanılan mantarların, ağaç döküntülerinin olduğu ormanlık alanlardan yabani olarak yetiştiği bilinmektedir. Bu mantarların tıbbi özelliklerinden yararlan-

mak için sıcak suyla elde edilmiş ekstraktlarının ve kurutulmuş hallerinin kullanıldığı bilinmektedir (Günay, 2005). Genellikle tıbbi mantarların sap ve şapka kısmı ekstre edilip tedavi amacıyla kullanıldığı literatürde yer almaktadır (Chang, 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, mantar içeriğini oluşturan bileşenlerin terapötik etkisini ortaya koymakta ve özellikle kanseri tedavi edici etkisini vurgulamaktadır (Günay, 2005).

Makrofungusların Tıbbi ve Farmakolojik Önemi

Makromantarlar yüzyıllardır alternatif tıpta birçok hastalığı tedavi amacıyla, son yıllarda ise farmakolojik aktivitelerinden dolayı ilaç yapımında kullanılmaktadır (Friedman, 2016; Hilszczanska, 2012; Oyetavo, 2011). Günümüzde Çin ve Japonya, gibi birçok ülkede mantarlar alternatif tıpta tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Oyetavo, 2011). *Phellinus* cinsi mantar gibi birçok mantar türü Asya ülkelerindeki geleneksel halk tıbbında tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Brandt ve Piraino, 2000). Mantarların dünya genelinde besleyiciliği ve tedavi edici gıdalar olarak kullanılmasıyla önemi her geçen gün artmaktadır. Büyüyen dünya popülasyonunda gelecekteki yerinin daha da önemli olacağı öngörülmektedir.

Geçmişten günümüze kadar mantarlarla ilgili yapılan bilimsel çalışmalarda mantarların; immünolojik ve antikanser özelliklerinin yanı sıra antifibrotik, antiinflamasyon, antidiyabetik antioksidan, antimikrobiyal, antihipertansif, kolesterol düşürücü ve karaciğer koruyucu özellik gösteren biyoaktif bileşikler ihtiva ettiği belirtilmektedir (Öztürk vd., 2015; Öztürk ve Çopur, 2009). Bu tıbbi özellikleri dışında, iyi bir immunomodulatör, antiploratif, antimutajenik ve antialerjik gibi özellikleriyle de son zamanlarda araştırmacıların dikkatini çekmiş durumdadır (Öztürk ve Çopur, 2009).

Phellinus cinsi mantarların çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda antiinflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal (Lamrood, 2004), antitümör, immünomodulatör (Kim ve ark., 2004; Roupas ve ark., 2012), olduğu bilinmektedir

Russula cyanoxantha, *Cordyceps sinensis*, *Polyporus umbellatus* gibi tıbbi özelliğe sahip mantarların içeriğinde ergon bileşeni bulunmaktadır. Ergon; sitotoksik, antioksidan ve immünosüpresif gibi tıbbi aktiviteler göstermektedir (Öztürk ve Çopur, 2009). Yenilebilen mantarların yapısında β -glukan bulunmaktadır. β -glukan yapısında bulunan lentinan (*Lentinula edodes*), sonifilan (*Schizophyllum commune*) ve grifolan (*Grifola frondosa*) antitümör aktivite göstermektedir (Isoda ve ark., 2009). Çeşitli mantar polisakkaritlerinin bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan reseptörlerle ilişkili aktif bölgeler içerdiği düşünülmektedir ve bu bağın bağışıklık hücrelerini uyardığı tahmin edilmektedir (Jiang ve ark., 2010).

Makrofungusların Antikanser Aktiviteleri

Mantar bileşenlerinin özellikle polisakkarit ve polisakkarit-peptit komplekslerinin, bağışıklık sistemini aktive etme özelliği bulunmaktadır ve bu özellik immün sistemi aktive ederek antitümör etki göstermelerine neden olmaktadır (Zeng ve ark., 2018). Makromantarların metastaz ve karsinojeniz oluşumunu engelleyici antitümöral etkileri olduğu da bilinmektedir (Kim ve ark., 2004). Makromantarların kullanıldığı antikanser çalışmaları ilk defa 1970'li yıllarda *Lentinus edodes* (Berk.) Singer' den elde edilen lentinan ile başladığı bilinmektedir (Sümer, 2006). Yapılan literatür taramalarına göre dünya genelinde antitümör aktivite gösteren 651 Basidiomycetes türü bulunmaktadır (Liu ve ark., 2013). Günümüzde yapılan çalışmalarda; homoglukan, heteroglukan, heteroglikan ve polisakkarit-protein kompleksi başta olmak üzere çeşitli mantar türlerinden izole edilen birçok bileşenin antikanser özellikte olduğu bilinmektedir (Hilszczanska, 2012).

S. Commune mantarından izole edilen Schizophyllan (SPG), NK ve lenfoit hücreleri gibi immün sistem hücrelerini ayrıca interlökin 1 ve 2 gibi antitümör etki gösteren sitokinlerin salınımını tetiklemektedir (Zhang ve ark., 2013). SPG; mide, rahim ve akciğer kanserlerinde bir kemoterapötik olan 5-florourasil ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. SPG'nin kemoterapi sürecinde ilaçların kullanımıyla ilişkili yan etkileri de azalttığı bilinmektedir (Zhang ve ark., 2013).

Klinik çalışmalarda lentinanın, kolorektal kanser, karaciğer ve mide, kanserlerinde floropirimidin kemoterapötik ilacı ile birlikte kullanıldığında, kemoterapiye kıyasla hastaların ömrünü uzattığı bilinmektedir (Hazama ve ark., 2009; Oba ve ark., 2009; Yagi ve ark., 2010). Günümüzde Lentinan Japonya'da mide kanseri tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır (Bisen ve ark., 2010; Ina ve ark., 2013).

Kanser hücrelerinde apoptozis mekanizmasının indüklenmesi antikanser ilaçlarında amaçlanan temel stratejilerden biridir (Kaufmann ve Earnshaw, 2000).

Termitomyces clypeatus, Pleurotus florida, Calocybe indica, Astraeus hygrometricus ve Volvariella volvacea mantar türlerinden elde edilen protein fraksiyonlarının apoptozis indükleyerek çeşitli tümör hücrelerinde antiproliferatif etki gösterdiği bilinmektedir (Maiti ve ark., 2008).

Ptercarpus santalinus mantarı metanolik ekstraktının, HeLa hücre hattı üzerinde antiproliferatif ve sitotoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Kore'de yapılan bir çalışmada, *P. santalinus* metanolik ekstraktının HeLa hücresinde apoptozisi uyardığı ve hücre proliferasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir. Western blot analizlerine göre bu ekstraktın; apoptozisi PARP (poliADP-riboz polimeraz)'ın degradasyonu, Kaspaz-3' ve Kaspaz-9'un

aktivasyonu ve mitokondriden sitokrom C'nin salınması şeklinde mitokondrial yolla uyardığı bilinmektedir (Kwon vd., 2006).

Yapılan bibliyografik araştırmalara göre, birçok mantar türünden izole edilen çeşitli biyoaktif bileşenlerin; sitotoksik, antiploratif dolayısıyla da antitümör özellik göstermektedir.

Calvatia lilacina*, *Pleurotus ostreatus* ve *Volvariella volvacea mantar türlerinden izole edilen protein ekstraları, insan kolorektal adenokarsinom ve insan monositik lösemi hücrelerine karşı tedavi edici etki göstermektedir (Wu ve ark., 2011).

***Lignosus rhinocerus* (kaplan sütü mantarı)**, Güneydoğu Asya ve Çin'de meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Kaplan sütü mantarından soğuk su kullanılarak elde edilen ekstresinin insan meme karsinom (MCF-7) ve insan akciğer karsinom (A549) hücrelerine karşı antiproliferatif etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca insan sağlıklı meme (184B5) ve insan sağlıklı akciğer (NL 20) hücrelerine karşı herhangi bir sitotoksik etki göstermemektedir (Lee ve Tan, 2012).

Cordyceps militaris mantarı da çok uzun yıllardan beri Doğu Asya'da kanser hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu mantardan izole edilen *Cordyceps militaris* proteininin (CMP) insan meme ve mesane kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Park ve Na, 2009).

Coprinus comatus*, *Cordyceps hawkesii*, *Hypholoma fasciculare*, *Lepista nuda*, *Leratiomyces ceres*, *Ophiocordyceps robertsii*, *Omphalotus nidiformis*, *Cordyceps cranstounii* ve *Cordyceps gunnii mantar ekstralarının; HT-29, MDA-MB-231, MCF7 ve AGS kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir (Beattie ve Ulric, 2011).

Clitocybe alexandri* ve *Lepista inversa mantarlarının ihtiva ettiği biyoaktif bileşenler, antitümör aktivite göstermektedir. *L. inversa* mantarının lösemik T hücre hattı (K-562), glioma (U251), prostat (DU145) ve meme (MCF-7) kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir (Bezivin ve Lohezic, 2002). *C. alexandri* mantarından elde edilen fenolik bileşiklerin; akciğer, meme, kolon ve mide kanser hücreleri büyümesi üzerine baskılayıcı etki de gösterdiği literatürde yer almaktadır (Vaz ve Heleno, 2010).

Taiwanofungus camphoratus mantarı Tayvan'da geleneksel tıpta, kanser hastalarının tedavisinde kullanılmakta olan mantar türlerindenidir. Bu mantar türü kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermektedir. Buna ek olarak *T. camphoratus* mantarının, kemoterapik bir ilaç olan taxol ile birlikte sinerjik antikanser etki yaptığı bilinmektedir (Chen ve Ho, 2010).

Boletus pseudocalopus mantarının metanol ile elde edilen ekstresinin-

den izole edilen bileşenlerin insan akciğer karsinom A549 ve fare melanom B16F1 hücrelerine karşı antikanser etki gösterdiği bilinmektedir (Song ve Manir, 2009).

Coriolus versicolor mantarının metanol ile ekstresi; *in vivo* ve *in vitro* koşullarda anti-melanom etki, ayrıca B16 fare melanom hücrelerinde antiproliferatif ve sitotoksik aktivite göstermektedir (Harhaji ve Mijatovic, 2008). Aynı mantardan elde edilen polisakkaropeptit (PSP) ve protein-bağlı polisakkarit (Krestin olarak da bilinen PSK) bileşenleri; akciğer, lösemi, hepatom, lenfoma, göğüs, ve prostat tümör hücrelerinin proliferasyonunu baskılamaktadır (Kidd, 2000; Hsieh ve Wu, 2002; Lau ve Ho, 2004).

Pleurotus ostreatus mantarından izole edilen hücre içi ve hücre dışı polisakkaritler, insan karsinom hücrelerinin büyümesini azaltmaktadır. Hücre dışı polisakkaritlerin tümörü %15-60 oranında hücre içi polisakkaritler %10-35; oranında baskıladığı bilinmektedir (Silva ve Martins, 2012).

Phellinus rimosus polipor mantarının farklı çözücülerden (etil asetat, metanol, su) elde edilen ekstresinin; sitotoksik ve antitümör etki gösterdiği bilinmektedir. En yüksek antitümör aktiviteyi, etil asetat ile elde edilen ekstrenin gösterdiği, su kullanılarak elde edilen ekstrenin sitotoksik aktivitesi göstermediği fakat Etil asetat ve metanol ekstralarının Dalton's lenfoma assit (DLA) ve Ehrlich's assit karsinom (EAC) hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir. Üç ekstrenin de fare DLA tümör hücrelerinin büyümesini baskılamaktadır (Ajith ve Janardhanan, 2003).

Funalia trogii mantarının su kullanılarak elde edilen ekstresinin; kolon (HT29), prostat (LNCaP ve PC3) ve meme (MCF7 ve MDA-MB-231) tümör hücrelerinde sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Tümör hücrelerinde apoptozisi tetiklediği, sağlıklı hücrelerde ise toksik etki göstermediği literatürde yer almaktadır (Rashid ve Unyayar, 2011).

Lentinula edodes (shütake) mantarının suyla elde edilmiş ekstresi; kanserli hücrelerin bölünmesini baskılamaktadır. Bu mantarının şapkasından elde edilen ekstrenin tümör hücrelerine (MCF-7) uygulandığında, proliferasyonu %90 oranında baskıladığı bilinmektedir. *Lentinula edodes* mantarı misellerinden elde edilen ekstrakta kıyasla, şapkasından elde edilen ekstrakt daha fazla sitotoksik etki göstermektedir (Israilides ve Kletsas, 2008).

Thelephora aurantiotincta mantarının etanol çözücüsü ile elde edilen ekstresinin, insan hepatosellüler karsinom hücrelerinde (HepG2) canlılığı azaltmaktadır. Bu ekstreten izole edilen vialinin A'nın ve thelephantin'in insan kolon karsinom (Caco2) ve HepG2 hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği, normal insan hepatosit hücrelerinde ise herhangi bir sitotoksik etki göstermediği bilinmektedir (Norikura ve Fujiwara, 2011).

Lentinus edodes mantarından izole edilen lentinan ve ***Trametes (Cori-***

olus) versicolor mantarından izole edilen Krestin Japonya’da kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Mantar polisakkaritlerinin immün hücrelerini aktive etmeleri ve antitümör aktivitelerinin yanı sıra hematopoezi de arttırdığı bilinmektedir (Moradali ve Mostafavi, 2007).

Rhizopus sp. mantar ekstraktının; A549 Akciğer kanseri, P388 lösemi ve HL-60 Lösemi hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir (Wang ve ark., 2008). Reishi mantarının ekstraktı in vitro ortamda lösemi, lenfoma, prostat, karaciğer, akciğer, meme ve mesane kanser hücre hatlarında antikanser etki göstermektedir (Aida ve ark., 2009).

Naematoloma fasciculare mantarından izole edilen lanostan triterpenoitleri; HCT-15 kolon kanseri, A549 Akciğer kanseri SK-MEL-2 deri melanomu ve SK-OV-3 yumurtalık kanseri hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivite gösterdiği bilinmektedir (Kim ve ark., 2013). Çeşitli mantar türlerinden izole edilen β -glukanların bağışıklık sistemi uyararak ve sitotoksik etkiyle kolon tümörünün boyunu küçülttüğü bilinmektedir (Borchers ve ark., 2004; Lindequist ve ark., 2005).

Morchella esculenta (Kuzugöbeği mantarı)’nın meyve veren gövdesinden izole edilen polisakkaritler bağışıklık uyarıcı etki göstermektedir (Duncan ve ark., 2002).

Makrofungusların Antitümör Aktivite Gösteren Biyoaktif Bileşenleri

Mantarlar, çok eski zamanlardan bu yana tedavi edici özelliklerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Kimyasal bileşenlerinin anlaşılmasıyla kanser tedavisinde hangi metabolitin tedavi edici etki gösterdiği anlaşılmaktadır. Son yıllarda mantarlardan izole edilen sekonder metabolitler, yeni ilaç üretimlerine öncülük etmek amacıyla farmasötik araştırmacılarının ilgisini çekmektedir (Li ve ark., 2008). Mantarlardan izole edilen bu metabolitler, genel olarak antioksidan, antikanser, antimikrobiyal ve antiviral gibi tıbbi açıdan önemli birçok farmakolojik etkiyle ilişkilendirilmiş biyoaktif bileşenlerdir (Wu ve ark., 2011). Bu bileşikler; polisakkaritler (özellikle β -D-glukanlar), polisakkaropeptitler (PSP), polisakkarit proteinleri ve proteinlerdir (Lull ve Wichers, 2005). Ayrıca triterpenler, lipitler, fenoller, steroidler, ve poliketidler tıbbi özelliklere sahip diğer fungal biyoaktif bileşenlerdir (Ye ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2010). Antikanser aktivitesi kanıtlanmış mantar türlerinden izole edilen en önemli biyoaktif polisakkaritler; PSK (polisakkarit-protein kompleksi), krestin (polisakkarit-peptit kompleksi), schizophyllan, grifolan ve lentinandır (Zhang ve ark., 2007; Tong ve ark., 2009). Bu bileşiklerin bağışıklık sistemini uyarıcı etki gösterdiği bilinmektedir (Borchers ve ark., 2004). Bu mantar türlerinden izole edilen, antikanser özellikteki diğer biyoaktif bileşenler; Triterpenoidler,

Flavonoidler, Lektinler, Glukanlar ve Fenolik Bileşiklerdir.

Triterpenoidler: Son yıllarda birçok mantar türlerinde yapılan çalışmalar, çeşitli triterpenoidin etkisini açıklar niteliktedir (Li ve ark., 2015). Bu bileşikler antioksidan, antitümör, antikanser, sitotoksik, antiinfektif ve immunomodülate edici gibi birçok tıbbi aktiviteye sahiptir (Li ve ark., 2015; Gao ve ark., 2003). Birçok triterpenoidin antikanser etkileri çeşitli mantar türlerinde kanıtlanmıştır.

Thelephora aurantiotincta mantarından izole edilen Vialinin A *p*-terpenil ve *p*-Thelephantin bileşiklerinin antikanser aktivite gösterdiği bilinmektedir (Norikura ve ark., 2011).

Ganoderma lucidum mantarından izole edilen lanonstan-tip triterpenin antiproliferatif ve anti-inflamatuar aktivite göstermektedir (Dudhgaonkar ve ark., 2009).

Inonotus obliquus mantarından izole edilen lanonstan-tip triterpenoidlerin de antitümör etki gösterdikleri bilinmektedir (Taji ve ark., 2008).

Leucopaxillus gentianeus türü mantardan izole edilen cucurbitacin B triterpen bileşiğinin; MCF-7 Meme kanseri, HepG2 Karaciğer Kanseri, A549 Akciğer kanseri ve CAKI-1 Böbrek kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermektedir (Clericuzio ve ark., 2004).

Hebeloma versipelle mantarından izole edilen lanostan triterpenoit bileşiğinin; A549 Akciğer kanseri hücre hattında sitotoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir (Shao ve ark., 2005).

Ganoderma cinsi mantarlardan izole edilen bir triterpen bileşiği olan (Hui ve Di, 2004) Lanostanın, immünomodülatör ve antikanser ajanların terapötik etkinliğinden sorumludur (Kao ve ark., 2013). Ganoderik asit; hücrelerin çoğalması, hayatta kalması, invazyon, metastaz gibi özelliklerden sorumlu olan kanser hücresi proteinlerini etkilemektedir (Kao ve ark., 2013). Antiinflamatuar ve antitümör etkileri yanında triterpenoidlerin genetik moleküler üzerine de etkileri bulunmaktadır.

Poria cocos mantarından izole edilen lanonstan-tip triterpenin DNA polimeraz ve DNA topoizomeraz inhibisyonu gösterdiği literatürde yer almaktadır (Mizushina ve ark., 2004).

Lektinler: Hücre yüzeyinin dışındaki spesifik polisakkaritleri bağlayan protein ya da glikoprotein yapıdaki maddelerdir. Mantarlardan izole edilen lektinler; antiproliferatif (Liu ve Wang, 2006), antitümör ve immünomodülatör (Ngai ve Ng, 2004) aktiviteler göstermektedir. Mantarların yapısında bulunan ve biyoaktif bir glikoprotein olan bu bileşenler, farklı mantar türlerinden izole edilerek, birçok çalışmada antitümör ve antiploratif etki gösterdiği belirtilmiştir.

Russula lepida mantarından izole edilen lektinler, S-180 hücrelerinde antitümör etki göstermektedir (Zhang ve Ciu, 2007).

Agaricus bisporus mantarından izole edilen lektinin; göğüs kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki gösterdiği bilinmektedir (Yu ve ark., 1993).

Grifola frondosa mantarından izole edilen lektin; HeLa hücre hattında sitotoksik aktivite göstermektedir (Kawagishi ve ark., 1990).

Agrocybe aegerita mantarının şapkasından izole edilen lektinin; HeLa, SW480, SGC- 7901, MGC80-3, BGC-823, HL-60 gibi çeşitli insan tümör hücre hatlarında güçlü antitümör etki gösterdiği bilinmektedir (Zhao ve ark., 2003).

Russula delica mantarından izole edilen lektinin; HepG2 ve MCF7 hücre hatlarında antiproliferatif etki gösterdiği, ayrıca kanser ve AIDS gibi bağışıklık zayıflatan hastalıklarda bağışıklık artırıcı özellik gösterdiği literatürde yer almaktadır (Zhao ve ark., 2010).

Glukanlar: Glikozidik bağlarıyla bağlanan, D-glukoz monomerlerinden oluşan, mantarlar biyoaktif polisakkaritleridir (Sümer, 2006). Yapılan literatür araştırmalarına göre bazı mantarlardan izole edilen glukan moleküllerinin antikanser etki gösterdiği aşikardır (Brown ve Gordon, 2003).

Pleurotus türlerinden olan mantarların, birçok araştırmada incelendiği ve antitümör etki gösterdiği bilinmektedir (Chen ve ark., 2010; Wang ve ark., 2011). Bu mantar türlerinin günlük diyetle tüketilmesi hızla büyüyen akciğer kanser hücrelerinin metastazını azaltmaktadır. *Pleurotus* mantar ekstraktlarının rahim kanseri kemoterapisinin yan etkilerini azalttığı bilinmektedir (Ahn ve ark., 2004).

Sarcodon aspratus mantarından izole edilen heteroglukan polisakkaritleri, immünolojik aktivite göstermektedir. Bu polisakkaritin immün sistemi güçlendirici ajan olarak tümörlere karşı besin ve ilaç olarak kullanılabileceği bilinmektedir (Han ve ark., 2010).

Agaricus blazei mantarından izole edilen β -1,3- ve β -1,6- glukanlar, antitümör etki göstermektedir (Ohno ve ark., 2001). *Agaricus blazei* ekstraktından izole edilen proteoglukanların; antimitojenik ve antikanser aktivite gösterdiği de bilinmektedir (Oliveira ve ark., 2002).

Lyophyllum decastes mantarı, Japonya'nın en çok tüketilen mantarlarından biridir. Bu mantar ekstraktından izole edilen (1 \rightarrow 3)- β -D-glukan, (1 \rightarrow 6)- β -D-glukan ve (1 \rightarrow 3,1 \rightarrow 6)- β -D-glukanların Sarkoma 180 hücrelerine karşı antitümör aktivite göstermektedir (Ukawa ve ark., 2000).

Caripia montagnei mantarından elde edilen glukanların immünomodülatör olduğu ve anti-inflamatuar aktivite gösterdiği bilinmektedir (Queiroz ve ark., 2010).

Sonuç

Kanser, artan morbitide ve mortalitesiyle insanların hayatını etkilemekte ve insidansı hızla armaktadır. Kanser tedavilerinde çeşitli kemoterapik ilaçlar kullanılsa da hastalığın önüne geçilememektedir. Günümüzde kemoterapik ve radyoterapik tedavilerin yanısıra geleneksel tedavi yöntemleri araştırmacıların ilgisini çekmekte ve çeşitli herbal tedaviler uygulanmaktadır. Makromantarlar, içerdiği biyoaktif bileşenlerden dolayı hem in vivo hem de in vitro olarak kanser tedavilerinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok araştırma makromantarların antikanser etkisinin olduğunu açıklar niteliktedir.

Kaynaklar

- Ahn W.S, Kim D.J, Chae G.T, Lee J.M, Bae S.M, Sin J.I, Kim Y.M, Namkoong S.E, Lee I.P. (2004). Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract,
- Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy, *Int J Gynecol Cancer*, 14: 589-594.Aida F, Shuhaimi M, Yazid M, Maaruf A.G. (2009). Mushroom as a potential source of prebiotics: a review, *Trends in Food Science and Technology*, 20 ,11, 567-575.
- Ajith T.A. Janardhanan K. K. (2003). Cytotoxic and antitumor activities of a polypore macrofungus, *Phellinus rimosus* (Berk) Pilat., *J Ethnopharmacol*, 84(2-3): 157-162.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2002). *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science. p.105.
- Akbulut H. (2005). *Tıbbi Onkoloji Kitabı*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp Yayınları. s.281.
- Akturan S, Gümüş B, Özer Ö, Balandız H, Erenler A. (2019). TÜİK verilerine göre Türkiye’de 2009 ve 2016 yılları arasındaki ölüm oranları ve nedenleri. *Ko-nuralp Tıp Dergisi*, 11(1), 9-16.
- Bilir N. (2007) *Mesleksel Kanserler*. Türkiye’de Kanser Kontrolü. Editör Tuncer M. p. 243.
- Bisen PS, Baghel RK, Sanodiya B.S, Thakur G.S. (2010). *Lentinus edodes*: a macrofungus with pharmacological activities. *Current Medicinal Chemistry*, 17: 2419-2430.
- Beattie K.D, Ulrich R. (2011). Ethanolic and aqueous extracts derived from Australian fungi inhibit cancer cell growth in vitro, *Mycologia*, 103(3): 458- 465.
- Bezivin C, Lohezic F. (2002). Cytotoxic Activity of Tricholomatales determined with Murine and Human Cancer Cell Lines, *Pharm. Biol.*, 40(3): 196-199.
- Borchers A.T, Keen C.L, Gershwin M.E. (2004). Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Experimental Biology and Medicine*, 229: 393-406.
- Brandt CR, Piraino F. (2000). Mushroom antivirals. *Recent Research Developments in Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 4:11-26.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomatara I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: ACancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
- Brown G. Gordon S. (2003). Fungal β -glucans and mammalian immunity, *Immunity*, 19: 311-315.

- Chang ST. (2006). The world mushroom industry: trends and technological development, *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 8(4):58.
- Chen J.N, Ma C.Y, Tsai P.F, Wang Y.T, Wu J.B. (2010). In Vitro Antitumor and Immunomodulatory Effects of the Protein PCP-3A from Mushroom *Pleurotus citrinopileatus*, *J Agric Food Chem*, 58 (23): 12117- 12122.
- Chen Y.C, Ho H.O. (2010). Anticancer Effects of *Taiwanofungus camphoratus* Extracts, Isolated Compounds and its Combinational use, *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 2(6): 274-281.
- Clericuzio M, Mella M, Vita-Finzi P, Zema M, Vidari G. (2004). Cucurbitane Triterpenoids from *Leucopaxillus gentianeus*. *Journal of natural products*, 67: 1823-1828.
- Dudhgaonkar S, Thyagarajan A. Sliva D. (2009). Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*, *Int Immunopharmacol*, 9: 1272-1280.
- Duncan CJ, Pugh N, Pasco DS, Ross SA. (2002). Isolation of a galactomannan that enhances macrophage activation from the edible fungus *Morchella esculenta*. *J. Agric and Food Chem.*, 50(20):5683-5685.
- Fışkın K. (2005). Genetik Kavramlar. Altıncı baskıdan çeviri. Öner, C. P. 635-651.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
- Friedman M. (2016). Mushroom polysaccharides: Chemistry and antiobesity, anti-diabetes, anticancer, and antibiotic properties in cells, rodents and humans. *Foods*, 5: 80.
- Gao Y, Zhou S.H, Chen G, Dai X, Ye J. (2003). A phase I/II study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. Extract (ganopoly) in patients with advanced cancer, *Int J Med Mushroom* 4: 207–214.
- Gültekin M, Boztaş G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 43.
- Günay A. (2005). Mantar Yetiştiriciliği. İlke Yayıncılık, Ankara. p. 85.
- Hawksworth D.L. (2001). “The magnitude of fungal diversity: the 1· 5 million species estimate revisited” *Mycological research*, 105(12).
- Han X.Q, Wu X.M, Chai Jia Y.M, Han C.X, Tu P.F. (2010). Structure elucidation and immunological activity of a novel polysaccharide from the fruit bodies of an edible mushroom, *Sarcodon aspratus* (Berk.) S. Ito., *Int J Biol Macromol*, 47: 420-424.
- Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, Yagi M, Suzuki M, Matsuda K, Yamamoto T, Suga Y, Suga T, Nakazawa S, Oka M. (2009). Efficacy of orally administered superfine dispersed lentinan (β -1, 3 glucan) for the treatment of advanced colorectal cancer. *Anticancer Research*, 29: 2611-2617.

- Harhaji L, Mijatovic S. (2008). Anti-tumor effect of *Coriolus versicolor* methanol extract against mouse B16 melanoma cells: in vitro and in vivo study, *Food Chem Toxicol*, 46(5): 1825-1833.
- Hilszczanska D. (2012). Medicinal properties of macrofungi. *Forest Research Papers*, 73(4):347-353.
- Huie C.W, Di X. (2004). Chromatographic and electrophoretic methods for Lingzhi pharmacologically active components. *Journal of Chromatography B*, 812: 241-257.
- Isoda N, Eguchi Y, Nukaya H, Hosho K, Suga Y, Suga T, Nakazawa S, Sugano K. (2009). Clinical efficacy of superfine dispersed lentinan (beta1,3-glucan) in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 56: 437-441.
- Israilides C, Kletsas D. (2008). In vitro cytostatic and immunomodulatory properties of the medicinal mushroom *Lentinula edodes*, *Phytomedicine*, 15(6-7): 512-519.
- Jaramillo M, Tibiche C. (2010). Cancer Genomics to Cancer Biology, In *Cancer Systems Biology*, Wang E (ed), 12, CRC Press, London, 215-232.
- Jiang M.H, Zhu, L, Jiang J.G. (2010). Immunoregulatory actions of polysaccharides from Chinese herbal medicine. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 14: 1367-1402.
- Kao C, Jesuthasan A.C, Bishop K.S, Glucina M.P, Ferguson L.R. (2013). Anti-cancer activities of *Ganoderma lucidum*: active ingredients and pathways. *Functional Foods in Health and Disease*, 3: 48-65.
- Kaufmann S. H, Earnshaw W. (2000) Induction of apoptosis by cancer chemotherapy, *Exp Cell Res*, 256(1): 42-49.
- Keaton WT, Gould G. (2004). Genel biyoloji, Demirsoy A, Türkan I, Gündüz E (Çev. Eds), Palme Yayıncılık, Ankara, 647.
- Kidd P.M. (2000). The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment, *Altern Med Rev*, 5(1): 4-27.
- Kim K.H, Moon E, Choi S.U, Kim S.Y, Lee K.R. (2013). Lanostane triterpenoids from the mushroom *Naematoloma fasciculare*. *Journal Of Natural Products*, 76: 845-851.
- Kim S.H, Lee H.S, Lee S, Cho J, Ze K, Sung J, Kim Y.C. (2004). Mycelial culture of *Phellinus linteus* protects primary cultured rat hepatocytes against hepatotoxins. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 367-372.
- Kawagishi H, Nomura A, Mizuno T, Kimura A, Chiba S. (1990). Isolation and characterization of a lectin from *Grifola frondosa* fruiting bodies, *Biochim Biophys Acta*, 1034: 247-252.
- Kwon H.J, Hong Y.K. (2006) Methanolic extract of *Pterocarpus santalinus* induces apoptosis in HeLa cells, *J Ethnopharmacol*, 105(1-2): 229-234.

- Lau C.B, Ho C. Y. (2004). Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis, *Life Sci*, 75(7): 797-808.
- Lamrood P. (2004). *Studies on Medicinally Important Fungi*, Doktora tezi, Pune Üniversitesi).
- Lee M.L, Tan N.H. (2012). The Antiproliferative Activity of Sclerotia of *Lignosus rhinocerus* (Tiger Milk Mushroom), *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 697603.
- Li Y.R, Liu Q.H, Wang H.X. (2008) Novel lectin with potent antitumor, mitogenic, and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the edible mushroom *Pleurotus citrinopileatus*, *Biochim Biophys Acta*, 1780: 51-57.
- Li X, Wu Q, Xie Y, Ding Y, Du W.W, Sdiri M, Yang B.B. (2015). Ergosterol purified from medicinal mushroom *Amauroderma rude* inhibits cancer growth in vitro and in vivo by up-regulating multiple tumor suppressors, *Oncotarget*, Vol. 6, No.19.
- Lindequist U, Niedermeyer T.H, Jülich W.D. (2005). The pharmacological potential of mushrooms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2: 285-299.
- Liu K, Wang J, Zhao L, Wang Q. (2013). Anticancer, antioxidant and antibiotic activities of mushroom *Ramaria flava*, *Food and Chemical Toxicology*, 58, 375-380.
- Liu Q, Wang H. (2006). First report of a xylose-specific lectin with potent hemagglutinating, antiproliferative and anti-mitogenic activities from a wild ascomycete mushroom, *Biochim Biophys Acta*, 1760(12): 1914-1919.
- Lull C, Wichers H.J. (2005). Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites, *Mediators Inflamm*, 2005(2): 63-80.
- Maiti S, Bhutia SK. (2008). Antiproliferative and immunostimulatory protein fraction from edible mushrooms, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 26(2): 187- 191.
- Mizushima Y, Akihisa T, Ukiya M, Murakami C, Kuriyama I, Xu X, Yoshida H. Sakaguchi K. (2004). A novel DNA topoisomerase inhibitor: dehydroeburonic acid, one of the lanostane-type triterpene acids from *Poria cocos*, *Cancer Sci*, 95: 354-360.
- Moradali M.F, Mostafavi H. (2007). Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi), *Int Immunopharmacol*, 7(6): 701-724.
- Na K, Kataoka, T, Ando T. (2013). The use of lentinan for treating gastric cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry Anti-Cancer Agents)*, 13: 681-688.
- Ngai P.H, Ng T.B. (2004). A mushroom (*Ganoderma capense*) lectin with spectacular thermostability, potent mitogenic activity on splenocytes, and antiproliferative activity toward tumor cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 314(4):

988-993.

- Norikura T, Fujiwara K. (2011). Anticancer activities of thelephantin O and vialinin A isolated from *Thelephora aurantiotincta*, *J Agric Food Chem*, 59(13): 6974- 6979.
- Oba K, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, ve Sakamoto J. (2009). Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. *Anticancer research*, 29: 2739-2745.
- Ohno N, Furukawa M, Miura N.N, Adachi Y, Motoi M, Yadomae T. (2001). Antitumor b -Glucan from the Cultured Fruit Body of *Agaricus blazei*, *Biol Pharm Bull*, 24 (7): 820-828.
- Oliveira J, Jordao B.Q, Ribeiro L.R, Ferreira da Eira A, Mantovani M.S. (2002). Anti-genotoxic effect of aqueous extracts of sun mushroom (*Agaricus blazei* Murill lineage 99/26) in mammalian cells in vitro, *Food Chem Toxicol*, 40: 1775-1780.
- Oyetayo OV. (2011). Medicinal uses of mushrooms in Nigeria: towards full and sustainable exploitation. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*,8(3): 267-274.
- Öztürk A, Çopur ÖU. (2009). Mantar Bileşenlerinin Teröpatik Etkileri. *Bahçe*, 38(1):23- 29.
- Öztürk M, Tel G, Aydogmus-Öztürk F, Duru ME. (2014). The Cooking Effect on Two Edible Mushrooms in Anatolia: Fatty Acid Composition, Total Bioactive Compounds, Antioxidant and Anticholinesterase Activities. *Records of Natural Products*, 8(2):189-194.
- Park B.T, Na, K.H. (2009). Antifungal and Anticancer Activities of a Protein from the Mushroom *Cordyceps militaris*, *Korean J Physiol Pharmacol*, 13(1): 49-54.
- Pegler DN. (2002). Useful fungi of the world: The Poor mans truffles of Arabia and Manna of the Israelites. *Food Chemistry*, 16:108.
- Queiroz L.S, Nascimento S.M, Cruz A.K.M, Castro A.J.G, Moura M.F.V, Baseia I.G, Araujo, R.M, Benevides N.M.B, Lima L.F.A, Leite E.L. (2010). Glucans from the *Caripia montagnei* mushroom present antiinflammatory activity, *Int Immunopharmacol*,10: 34-42.
- Rashid S, Unyayar A. (2011). A study of anti-cancer effects of *Funalia trogii* in vitro and in vivo, *Food Chem Toxicol*, 49(7): 1477-1483.
- Roupas P, Keogh J, Noakes M, Margetts C, Taylor P. (2012). The role of edible mushrooms in health: Evaluation of the evidence. *Journal of Functional Foods*, 4: 687-709.
- Shao H.J, Qing C, Wang F, Zhang Y.L, Luo D.Q, Liu J.K. (2005). A new cytotoxic lanostane triterpenoid from the basidiomycete *Hebeloma versipelle*. *The Journal of antibiotics*, 58: 828.
- Silva S, Martins S. (2012). Production, purification and characterisation of polysac-

- charides from *Pleurotus ostreatus* with antitumour activity, *J Sci Food Agric*.
- Song J, Manir M.M. (2009). Cytotoxic grifolin derivatives isolated from the wild mushroom *Boletus pseudocalopus* (Basidiomycetes), *Chem Biodivers*, 6(9): 1435-1442.
- Sümer S. (2006). Genel mikoloji, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 1-61.
- Şencan İ, Keskinliç B. (2017). Türkiye kanser istatistikleri. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
- Taji S, Yamada T, Wada S.İ, Tokuda H, Sakuma K, Tanaka R. (2008). Lanostane-type triterpenoids from the sclerotia of *Inonotus obliquus* possessing anti-tumor promoting activity, *Eur J Med Chem*, 43: 2373-2379.
- Tong H, Xia F, Feng K, Sun G, Gao X, Sun L, Jiang R, Tian D, Sun, X. (2009). Structural characterization and in vitro antitumor activity of a novel polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Pleurotus ostreatus*, *Bioresource Technol*, 100: 1682-1686.
- Ukawa Y, Ito H, Hisamatsu M. (2000). Antitumor Effects of (1→3)- β -D-Glucan and (1→6)- β -D-Glucan Purified from Newly Cultivated Mushroom, *Hatakeshimeji (Lyophyllum decmtes Sing.)*, *J Biosci Bioeng*, 90: 98-104.
- Vaz J.A, Heleno S. A. (2010). Wild mushrooms *Clitocybe alexandri* and *Lepista inversa*: in vitro antioxidant activity and growth inhibition of human tumour cell lines, *Food Chem Toxicol* 48(10): 2881-2884.
- Vogelstein B, Kinzler KW. (2002). *The Genetics Basis of Human Cancer*. 2nd edition. The McGraw-Hill Companies Inc.p.76.
- Wang C.R, Ng T.B, Li L, Fang J.C, Jian Y, Wen T.Y, Qiao W.T, Li N, Liu, F. (2011). Isolation of a polysaccharide with antiproliferative, hypoglycemic, antioxidant and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the fruiting bodies of the abalone mushroom *Pleurotus abalones*, *J Pharm Pharmacol*, 63: 825-832.
- Wang F, Fang Y, Zhang M, Lin A, Zhu T, Gu Q, Zhu W. (2008). Six new ergosterols from the marine-derived fungus *Rhizopus* sp. *Steroids*, 73: 19-26.
- Wu J.Y, Chen C. H. (2011). Anti-Cancer Effects of Protein Extracts from *Calvatia lilacina*, *Pleurotus ostreatus* and *Volvariella volvacea*, *Evid Based Complement Alternat Med*, 982368.
- Wu J.Y, Chen C.H, Chang W.H, Chung K.H, Liu Y.W, Lu L.F, Chen C.H. (2011). Anti-cancer effects of protein extracts from *Calvatia lilacina*, *Pleurotus ostreatus* and *Volvariella volvacea*, *Evid-Based Compl Alt*, 2011: 1-10.
- Yagi M, Watanabe S, Yoshino S, Hazama S, Suga T, Nakazawa S. (2010). Provision for adverse effect of S-1 containing chemotherapy in patients with advanced digestive cancer-combination with superfine dispersed lentinan. *Gan to kagaku ryoho. Cancer and Chemotherapy*, 37: 457-462.
- Ye L.B, Zheng X, Zhang J, Tang Q, Yang Y, Wang X, Li J, Liu Y.F, Pan, Y.J. (2011). Biochemical characterization of a proteoglycan complex from an edible

- mushroom *Ganoderma lucidum* fruiting bodies and its immunoregulatory activity, *Food Res Int*, 44: 367-372.
- Yu L, Fernig D.G, Smith J.A, Milton J.D, Rhodes J.M. (1993). Reversible inhibition of proliferation of epithelial cell lines by *Agaricus bisporus* (edible mushroom) lectin, *Cancer Res*, 53: 4627-4632.
- Zhang G, Sun J, Wang H. Ng T.B. (2010). First isolation and characterization of a novel lectin with potent antitumor activity from a *RUSSULA* mushroom, *Phytomedicine*, 17-775-781.
- Zhang M, Cui S.W, Chueng P.C, Wang K.Q. (2007). Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity, *Trends Food Sci Tech*, 18: 4-19.
- Zhang Y, Kong H, Fang Y, Nishinari K, Phillips G.O. (2013). Schizophyllan: A review on its structure, properties, bioactivities and recent developments. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 1: 53-71.
- Zhao C, Sun H. (2003). An antitumour lectin from the edible mushroom *Agrocybe aegerita*, *Biochem J*, 374(Pt 2): 321-327.
- Zhao S, Zhao Y, Li S, Zhao J, Zhang G, Wang H, Ng T.B. (2010). A novel lectin with highly potent antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the edible wild mushroom *Russula delica*, *Glycoconj J*, 27: 259-265.



BÖLÜM 16

DIŞ HEKİMLİĞİNDE MİNİ İMPLANT UYGULAMALARI

Selver Suna Başak¹

Giriş

Doğal dişlerin yerine dental implantlarının kullanılması, dünya çapında diş hekimliği uygulamalarında yaygın hale gelmiştir. Dental implant tedavisi, dişsiz hastalarda kaybedilmiş çiğneme fonksiyonunu yerine koyabilir. Dental implantların dişsiz bölgelerde kullanımı ile fonksiyonel ve estetik açıdan başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Son zamanlarda mini implantların minimal invaziv tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir. Mini implantlar yaygın olarak ortodontide ve geçici protetik tedavide kullanılmaktadır. Hareketli protezleri tutan ve sabit protez ile tam protezleri destekleyen mini implantların ilk verileri literatürde bulunmaktadır. Daimi protetik tedavide kullanımlarına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu derlemenin amacı, diş hekimliğinde mini implantların kullanımı ve başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için bir kılavuz oluşturmak, mini implantlarla ilgili güncel literatürü sistematik olarak gözden geçirmek ve yalnızca kesin protetik tedavi için kullanıldıklarında kısa vadeli, orta vadeli ve uzun vadeli sağkalım oranlarını analiz etmektir. Bu derlemede mini implantlar 3 mm çap eşiği ile birlikte GOMI'ye (Oral ve Maksillo Fasiyal İmplantlar Sözlüğü) göre tanımlanmıştır.

Diş hekimliği literatüründe dental implantların etkililikleri ve uzun vadede başarısı doğrulanmış ve belgelenmiştir. Zaman içerisinde uygulanan cerrahi tekniklerde ve implant tasarım özelliklerinde birçok ilerleme olmuştur. İmplantolojideki bu gelişmeler ve elde edilen verilerin giderek artması neticesinde mini dental implantların, seçilmiş doğru endikasyonlu hastalarda hareketli protezleri tutmak için kullanılabilir. Araştırmaların çoğu, ortodontik kullanım için mini implantlar üzerinde yapılmıştır. Uygulanan ortodontik kuvvetler okluzal kuvvetlerden çok daha azdır ve okluzal kuvvetlerden farklı olarak tek yönlü ve sabittir.

Mini implantların yerleştirilmesi ve restorasyonu, kemik kret konturu ve diş eti miktarının uygun olduğu durumlarda nispeten kolay olabilir. Ayrıca, mini implantlar uygun kemik varlığında hemen yüklenebilir ve kemiğin standart boyutlu bir implant yerleşimini engellediği durumlarda alternatif bir tedavi sağlayabilir. Mini implantlar, inderdental boşuğun yetersiz olduğu, yetersiz interokluzal mesafe, komşu diş köklerinin yakın olması veya atrofik kemik konturunun dar olduğu durumlarda yapılabilir (Flanagan & Mascolo, 2011).

Mini implantlar, bazı klinisyenler tarafından uygun olduğu durumlarda implant diş hekimliğine uygulanabilir. Küçük çaplı veya mini implantlar, ciddi kemik atrofi veya uzun süreli standart boyutlu implant tedavisinin kontrendike olabileceği sistemik durumların olduğu hastalarda çözüm sağlayabilir. Örneğin, ciddi derecede güçten düşmüş bir hasta, hareketli bir mandibular tam protezin tutulmasını kolaylaştırmak için immedat yükleme ile 4 mini dental implantın yerleştirilmesini tolere edebilir, ancak standart

boyutlu implantlar için gereken uzun süreli tedavi süresini tolere edemez.

Mevcut kemik miktarı ve/veya kalitesi implantın genişliği için yeterli olduğunda dental implantların cerrahi olarak yerleştirilmesi zor olabilir. Alveol kemiğinin dar olduğu dental implant hastalarında bir takım cerrahi çözümler uygulanabilmektedir. Bunlar:

1. Rezidüel kret augmentasyonu ve standart çapa sahip implantların yerleştirilmesini takiben kemik rejenerasyon prosedürleri
2. Dikey distraksiyon osteogenezisi
3. Alveolar kemikte bölme veya genişletme işlemleri
4. Kemik greftleme işlemleri uygulandığı ya da uygulanmadığı küçük çaplı implantların kullanımı.

Bununla birlikte, küçük çaplı implantlar, atrofik bir alveolar krette uygulanabilecek yeterli genişlikte olmayabilir. Ayrıca, hasta ek cerrahi prosedürleri tercih etmeyebilir veya hasta, yukarıda sayılan alternatif seçenekler için uygun olmayabilir.

Literatürte, küçük çaptaki dental implantlarla ilişkili net bir terminoloji bulunmamaktadır. Mini implantlar, dar çaplı implantlar ve küçük çaplı implantlar terimleri birbirinin yerine kullanılmıştır. Ek olarak, geçici implantlar ve ortodontik implantlar gibi terimlerin kullanılması terminoloji ile ilgili kafa karışıklığını daha da artırmaktadır. GOMI, mini implant terimini “diğer implantlarla aynı biyoyumlu malzemelerden üretilmiş ancak daha küçük boyutlu implantlar” olarak tanımlamaktadır. İmplantlar, geçici veya daimi bir protezin tutuculuğu ve desteklenmesi için tasarlanmış bir abutment içerecek şekilde tek parça olarak yapılabilir. Bu implantlar için herhangi bir çap sınırı belirtilmemiştir. Geçici implantlar, “dar genişliklere sahip daha küçük boyutlu spesifikasyonlara göre yapılmış endosseöz implant” olarak tanımlanır. Belirli bir süre (yani immedat ya da geçici) veya bir geçici protezini desteklemek için kullanılabilir.

Ortodontik ankraj implantı, “ortodontik diş hareketi için ankraj olarak kullanılan endosseöz diş implantı” olarak tanımlanır. Osseoentegrasyon ara yüzeyi, ankilotik doğası nedeniyle ortodontik ankraj amaçlı kullanım son derece uygundur. İmplant minyatür veya standart boyutlu olabilir. Ancak, yapılan bu tanımlamalara rağmen, literatürde küçük çaplı implantların tanımını konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Küçük çaplı implantlar literatürde ilk olarak 1994 yılında Barber ve Seckinger tarafından “miniplant” olarak tanıtılmıştır (Barber & Seckinger, 1994). Bu implant, eksternal bağlantısıyla birlikte 2,9 mm çapına sahiptir. Bu çalışmayı, Sendax tarafından hazırlanan bir rapor izlemiştir. Sendax 1,8 mm çapında ultra küçük tek parça implant tasarlamıştır. Burada birincil ola-

rak, geçici bir protezi desteklemek amaçlanmıştır. Çünkü, bu implantların kolayca çıkarılacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, osseointegrasyona sahip görüldükleri için bu implantların kemikten çıkarılmasının zor olduğu bildirilmiştir. Histolojik çalışmalar ile sonradan kemiğin ışık mikroskopik incelemesinde, ultra küçük implantın yüzeyine entegre olmuş gibi görüldüğü doğrulanmıştır. Ayrıca, kemik olgun ve sağlıklı görünmüştür. Sendax ayrıca, bu implantların, kesin protetik tedavi için dişsiz kretlerde düşük maliyetli bir alternatif implant olarak hizmet edebileceğini belirtmiştir (Sendax, 1996) O zamandan beri, çok sayıda implant üreticisi, bu implantların yalnızca dar alveolar kretler için değil, aynı zamanda daimi sabit ve hareketli protez tedavisi için düşük maliyetli bir alternatif olarak da endike olduklarını iddia ederek, çapı küçültülmüş implantlar üretmişlerdir. Standart çaplı implantlara kıyasla mini implantların düşük maliyetinin nedeni belirsizliğini korumaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), geçici ve uzun süreli protetik tedavi için insan çene kemiğinde mini implantların kullanımını onaylamıştır (Bidra & Almas, 2013).

Mini implantlar ve dar çaplı implantlar arasındaki karışıklık göz önüne alındığında, birçok implant üreticisi, üretim ve pazarlama gereksinimlerini karşılamak için bu 2 implantın boyutlarını birbirinin yerine geçecek şekilde tasvir etmiştir. Ancak, mini implantlar ile dar çaplı implantlar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Mini implantların Özellikleri

1. Diğer implantlarla aynı biyouyumlu malzemelerden ancak daha küçük boyutlarda üretilmiş implant olarak tanımlanır. İmplant, geçici veya daimi bir proteze destek ya da protezin retansiyonunu artırmak amacıyla tasarlanmış bir abutment içerecek şekilde tek parça olarak yapılabilir. Literatürde en yaygın olarak çapı 1,8 mm ile 2,9 mm arasında değişen implantlar olarak rapor edilmiştir.

2. Tarihsel olarak ortodontik tedavi ile geçici sabit ve hareketli protetik tedaviler gibi geçici tedavi amacıyla kullanılır.

3. İmplantlar genellikle, kaynaşmış implant-abutment kompleksi şeklindeki tek parça tasarım olarak mevcuttur.

4. Protezin immedat yüklemesi için tasarlanmıştır.

5. Genellikle flepsiz cerrahi yaklaşımla yerleştirilir.

6. Flepsiz cerrahi yerleştirme nedeniyle, bu implantlar nadiren kemik grefti prosedürleri ile ilişkilidir.

7. Her zaman dar alveol sırt varlığında yerleştirilmezler. Ayrıca, endikasyon öncelikle düşük maliyet ve hasta ile ilgili diğer faktörler ile belirlenir.

8. Dişsiz arklara sahip olan hastalarda, küçük çap, sağ kalımın öngö-

rülememesi ve mevcut bilimsel verinin eksikliği nedeniyle genellikle çoklu implantlara (>2) ihtiyaç duyulur.

9. İmplant yerleştirme esnasında uygulanan yerleştirme torku standart implantlara göre önemli ölçüde daha düşüktür.

10. Standart diş implantlarından önemli ölçüde daha ucuzdur.

11. Ortodontik tedavi için kullanıldığında bu implantlar tedavinin herhangi bir aşamasında yerleştirilebilir.

12. Protetik tedavi için kullanıldığında, somut tedavi sonuçları hastanın ilk andaki memnuniyeti de içerir.

Dar/Küçük Çaplı İmplantların Özellikleri

1. Literatürde tanım konusunda fikir birliği yoktur. En yaygın olarak, çapı 3 mm'ye eşit veya daha büyük olan diğer diş implantlarıyla aynı biyouyumlu malzemelerden üretilen implantlar olarak rapor edilir.

2. Tarihsel olarak mandibular anterior bölgede ve maksiller lateral kesici bölgede daimi sabit protetik tedavi için kullanılır.

3. İmplantlar, abutmentin implanta ayrı olarak bağlandığı 2 parçalı tasarım olarak yaygın olarak mevcuttur.

4. İmmediat ya da geç protez yüklemesi için tasarlanmıştır.

5. Genellikle cerrahi olarak bir mukoperiosteal flep kaldırılarak uygulanır.

6. Mukoperiosteal flep kaldırıldığında kemik grefti prosedürlerini içerebilir.

7. Genellikle dar alveolar sırtlara yerleştirilir. Endikasyon öncelikle mevcut sırt genişliği ve interdental boşluk tarafından belirlenir.

8. Dişsiz arklara sahip olan hastalarda, mali durum ve mevcut kemik öncelikle implant sayısını belirler.

9. İmplant yerleştirme için yerleştirme torku, standart diş implantlarıyla karşılaştırılabilir.

10. Maliyet, standart diş implantlarıyla karşılaştırılabilir.

11. Ortodontik tedavi için kullanıldığında, implantlar dikkatli bir tedavi planlaması ile stratejik olarak yerleştirilmelidir.

12. Protetik tedavi için kullanıldığında, hastalar için somut tedavi sonucu her zaman hemen olmaz.

Daimi Protetik Tedavilerde Mini İmplant Kullanımının Avantajları

1. Düşük maliyet

2. Dar veya geniş sırtlara yerleştirilebilme özelliği
3. Klinisyen için basitleştirilmiş tedavi prosedürleri
4. Neredeyse her zaman hastalar için ameliyat sonrası rahatsızlığı ve morbiditeyi azalttığı bilinen flepsiz cerrahi prosedür ile yerleştirilmesi
5. Çoğunluğu, protezi hemen yükleme ve hastaya tek bir klinik seansta somut tedavi sağlama yeteneğine sahip tek parçalı bir implant olarak tasarlanmış olması.

Daimi Protetik Tedavilerde Mini İmplant Kullanımının Dezavantajları

1. Birden fazla implanta ihtiyaç duyulması
2. Uzun süreli sağ kalım hakkında sınırlı bilimsel kanıt olması
3. Yerleştirme sırasında implantın kırılma potansiyelinin olması
4. Tek parçalı tasarım nedeniyle implantlar arasındaki paralellik sağlamadığında daha az tolere edilmesi
5. Dar çaplı implantlara benzer şekilde oklüzal yüklemeye karşı dirençte azalma
6. Kemik görünürlüğünün olmaması, kemiğin beslenememesi ve alveoloplasti gerektiren durumlarda protez alanı kazanmak için kontrendikasyonların olması gibi flepsiz cerrahi kullanıldığında görülen diğer dezavantajlar.

Yukarıda bahsedilen dezavantajlara rağmen, mini implantlara duyulan ihtiyaç özellikle dişsiz hastalarda büyümeye devam etmektedir. Bunun sebepler aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Tam protez ihtiyacının artması
2. Standart implantların artan maliyeti
3. Özellikle ekonomik açıdan dezavantajlı hastalar ve maksillofasiyal protezler için endike olan hastalar arasında bakım sorunları
4. Geleneksel cerrahi prosedürler veya kemik augmentasyon prosedürleri için aday olamayacak tıbbi açıdan zayıf hastalar
5. Genel diş hekimleri arasında implant diş hekimliğine artan ilgi.

Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı, daimi protetik tedavi için mini implantların sağ kalımına ilişkin mevcut kanıtların gözden geçirilmesi ve mevcut klinik verilerin sentezlemesi gerekmektedir.

İmplant diş hekimliği, diş hekimleri tarafından iyi tanınan bir diş hekimliği disiplini haline gelmiştir. İmplantoloji Hasta beklentilerini karşılarken

öngörülebilir uzun vadeli sonuçlar göstermiştir. Geleneksel çaplı implantlar (3,3–6,0 mm) birincil seçenек olmaya devam etse de minimal kemiği olan hastalar için standart çaplı veya mini dental implantlar (1,8–3,0 mm) alternatif bir seçenек olarak ortaya çıkmıştır. Küçük çaplı implantlar, tam protezler, hareketli bölümlü protezler ve çok üniteli sabit protezler için uzun süreli kullanım için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır. Histolojik ve klinik çalışmalar, geleneksel çaplı implantlara benzer şekilde osseointegrasyonun sağlandığını doğrulamıştır. Küçük çaplı implantlar, tek parçalı ve 1,8 ila 2,9 mm çap aralığında olarak karakterize edilir. İmplant, kırılmaya karşı dayanıklılık sağlayan Ti alaşımından (Ti AL VN) üretilmiştir.

Mini İmplantların Hareketli Protezlerde Kullanımı

Mini implantlar maksiller veya mandibular hareketli protezlerde tutucu olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, uzun vadeli başarı için uygun destek kemik Misch tip I veya II olmalıdır. Atrofik kemik genellikle bu tiplerdendir. Mini implantlar ayrıca atrofik kemiğe sahip dişsiz hastalar için acil bir çözüm olabilmektedir. Başarılı bir immediyat yükleme, mini implantların sayısı, hareketli protezlerin tutulması için birincil stabilite ile ilgilidir. İmplantlar, en az 30 Ncm'lik bir yerleştirme torku ile daha yoğun kemik tiplerine yerleştirildiğinde, overdenture protezin retansiyonunu sağlamak için hemen yüklenebilmektedir. Böylelikle, işlem tamamlandıktan sonra hasta hemen stabil bir fonksiyonel proteze sahip olur. Bu tedavi, standart implant tedavisine kıyasla ucuz ve daha hızlı bir tedavidir. Mini implantlar başlangıçta üreticiler tarafından overdenture protezleri stabilize etmek için tasarlanmıştır. Ancak protezin retansiyonu ve desteklemesi sonucu klinik başarısı nedeniyle hızla gelişmiştir. Yoğun kemiğe yerleştirildiğinde mini implantlar hareketli protezlerin retansiyonu için hemen yüklenebilir. Ancak kemiğin yoğun olması %100 başarıyı hiçbir zaman garanti etmez. Okluzal kuvvetler implantı aşırı yükleyebilir ve başarısızlığa neden olabilir. Sağ kalım analizleri, protez stabilizasyonu için kullanılan mini dental implantların uzun vadeli yüksek performansını göstermektedir. Mini implantın sağ kalım analizleri, %90'ın üzerinde oranlara sahiptir (Flanagan & Mascolo, 2011).

Tam protezlerin retansiyonunun iyi olması için gereken minimum mini implant sayısı maksillada ve mandibulada 6 olabilir. Overdenture protezler için mini implantların paralelliği, protezin oturmamasını ve implantın açısı nedeniyle aksiyal gelen yüklerin lateral yüklere dönüştürülmesini önlemek için genellikle 20 dereceyi geçmemelidir. Mini implant yerleştirmede bu paralelliği sağlamak için bir cerrahi rehber gerekebilir.

Mini İmplantların Tam Dişsiz Hastalarda Kullanımı

Tam dişsizlikler, tüm dünyada esas olarak tam protezlerle rehabilite edilmektedir. Mandibular tam protezlerinden memnun olmayan hastalar, iki geleneksel çaplı implantın yerleştirilmesi ile protezlerini implant destek-

li tam proteze dönüştürebilir. Alverolar sırt bölgesinde kemik genişliğinin yetersiz olduğu durumlarda, iki, üç ya da dört dar çaplı implant ya da mini implantlar kullanılabilir. İmplant destekli mandibular overdenture protezlerde, topuz tutucular ya da locator tutucular gibi splintlenmemiş tutucular ile protez, implantlara bağlanabilmektedir (Aktaş & Canay, 2015).

İmplantların etrafındaki kemik kaybı zamanla bir sorun olmaya devam etmektedir. Splintlenmemiş tutucular kullanılarak yapılan overdenture protezleri destekleyen immediat yüklenen konvansiyonel çaplı implantlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 12 ila 83 aylık takip periyotları sırasında 0,67 ila 1,29 mm arasında değişen marjinal kemik kaybı bildirirken; dar çaplı implantların kullanıldığı benzer çalışmalar, 0,3 ile 1,04 mm arasında kemik kaybı bildirmektedir (Mifsud et al., 2020). Splintlenmemiş tutucular kullanılarak overdenture ile immediat yüklenen konvansiyonel ve dar çaplı implantların sağ kalım oranları oldukça yüksektir. Bununla birlikte, immediat yüklenen iki mini implantın (≤ 3.0 mm çap) kullanıldığı implant destekli overdenture protezler ile geleneksel çaplı implantlar kullanılarak yapılan locator tutuculu overdenture protezlerin klinik sonuçları arasındaki karşılaştırmalar hakkında çok az şey bilinmektedir.

Dental implanların mandibular tam protezlerin retansiyonu ve desteklemesi için yaygın kullanımı, protetik rehabilitasyon için öngörülebilir ve güvenli bir yaklaşım sağladıklarını göstermektedir. Olası tedavi seçenekleri arasında implant destekli mandibular overdenture protezler tasarım, pozisyon, implant sayısı ve hastanın klinik görünümüne bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. İmplant destekli mandibular overdenture protezlerin faydalarına rağmen, hastalar maliyet, ağız cerrahisi korkusu veya psikolojik sorunlar nedeniyle tedaviyi reddedebilmektedir. Ayrıca, standart çaplı implantların kullanımı, anatomik veya finansal nedenlerle klinik olarak her zaman mümkün olmayabilmektedir.

Dar rezidüel kretleri olan hastaların rehabilitasyonu, cerrahi süreyi ve postoperatif travmayı azaltabilen mini implantlar gibi daha küçük çaplı implantların kullanımını gerektirebilmektedir. Bununla birlikte, kullanılan implant çapından (standart veya mini implant) bağımsız olarak, protez komplikasyonlarının ve idame döneminde karşılaşılan birtakım durumların sayısı (abutment uyumlamaları, tutucu elemanların değiştirilmesi, okluzal uyumlama ve overdenture kırığı), hasta başında geçirilen süre üzerindeki etkisi düşünüldüğünde, klinisyenler için önemli bir parametredir. Ek olarak, temizlemesi kolay olmasına rağmen, implant destekli mandibular overdenture protezler, sabit protezleriyle karşılaştırıldığında idame döneminde yukarıda konu edilen durumların daha fazla sayıda görüldüğü bildirilmiştir. Ancak, implant çapına karar verirken, protez komplikasyonları ve bakım gereksinimleri göz önünde bulundurulduğunda, protetik rehabilitasyon planıyla ilgili olarak daha fazla kanıt ihtiyacı vardır (Borges et al., 2022).

Mini implantlar, implant destekli protezlerde tutucu olarak yerleştirildiğinde klinik dönüşlerinin olumlu olmasından dolayı, gün geçtikçe daha fazla kullanılır hale gelmektedir. Mini implantın uygulandığı hastalarda, implant cerrahisinden hemen sonra hastaların yaşadığı ağrı hafif veya orta derecede olmakta ve 6 saat sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır (Tan et al., 2014). Bununla birlikte, klinik prosedürün süresi ve teknik (flep veya flepsiz) gibi cerrahi özellikler ağrı ile yüksek oranda ilişkilidir ve sonucu etkileyebilir. Böylece mini implantlar flepsiz olarak yerleştirildiğinde, daha az travma ve cerrahi süre ile standart implantlara göre daha az ağrı rapor edilmiştir (Ribeiro et al., 2015). Literatürde kısa süreli postoperatif ağrı karşılaştırılmasına rağmen, standart implantlar ve mini implantları karşılaştıran metaanalizler eksiktir. İmplantoloji alanındaki klinik kanıtlar, esasında önemli ölçüde artmıştır. Ancak hastanın ameliyat sonrası ağrı algısı implant çapına göre değişebilmekte ve klinisyenler tercih edilen tedaviyi değerlendirirken implant sağkalım oranı gibi diğer parametreler ile birlikte değerlendirmelidir. Ek olarak, plak indeksi, sondlama derinliği ve marjinal kemik kaybı gibi klinik veriler ile klinik sonuçlar değerlendirilirken, elde edilen sonuçlar ve tedavinin zaman içerisindeki başarısına ışık tutmaktadır. Borges ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında protetik komplikasyonların risk oranını, tedavinin idamesinde karşılaşılan abutment uyumlamaları, tutucu elemanların değiştirilmesi, okluzal uyumlama ve overdenture kırığı gibi durumları ve beraberinde plak indeksi, sondlama derinliği ve marjinal kemik kaybı gibi klinik sonuçlar üzerinde implant çağının etkisini araştırmışlar ve mini implantların, özellikle overdenture kırığı, okluzal uyumlama, abutment uyumlaması ve tutucu elemanların değiştirilmesi gibi tedavinin idamesi süresince görülen durumların ve protetik komplikasyonların sayısında risk oranında azalma bildirmişlerdir. (Borges et al., 2018). Ayrıca, mini implantlar 6 ve 12 ayda biyofilm birikimini azaltmada olumlu sonuçlar göstermiştir. Mini implantlar ve standart implantlar arasında postoperatif ağrı bakımından anlamlı bir sonuç elde edilemezken; implant sağkalım oranı, sondlama derinliği ve marjinal kemik kaybı bakımından ise benzer sonuçlar gösterilmiştir.

Mini implantlar (≤ 3 mm çapında), implant destekli mandibular overdenturelar için standart implantlara alternatif olarak kullanılmaktadır. Ancak krestal bölgede daha yüksek stresler gösterebilmektedir. Ek olarak, Patil ve ark.'ları yaptıkları sonlu elemanlar analizinde tek taraflı veya iki taraflı yüklenme koşulları altında iki standart implant veya iki mini implant ile tutulduğunda mandibular overdenture, mukoza, kemik ve implantlardaki biyomekanik davranışı (stres dağılım modeli) değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, iki standart implant, iki mini implantla karşılaştırıldığında overdenture daha iyi bir stres dağılım modeli gösterdiğini rapor etmişlerdir (Patil, Seow, Uddanwadikar & Uke, 2021). Bu nedenle, iki mini implantta ve etraflarındaki krestal kemikte gözlenen daha yüksek stresler nedeniyle, mini

implantlarla mandibular overdentureların uzun vadeli başarısı sınırlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Mini İmplantların Sabit Protetik Tedavide Kullanımı

Diş hekimleri, uygulamaları sırasında dişsiz ve kısmi dişsiz atrofik kretleri olan hastalar ile her gün karşılaşabilmektedir. Aynı zamanda, hastanın beklentilerine rağmen uzun vadeli hasta için en uygun tedavinin nasıl sağlanacağı ikilemiyle de karşı karşıyadırlar. Çok küçük çaplı implantlar veya mini dental implantlar, küçültülmüş boyutları nedeniyle bir tedavi alternatifi-dir. Mini dental implantlar, tekniğe duyarlı, zaman alıcı ve öngörülen sonuçları değişken olan kemik augmentasyon işlemleri gerektirmemektedir. Mini dental implantlar kullanma seçeneği, yetersiz kemik hacmi olan hastayı restore etmek için minimal invaziv, güvenli ve uygun maliyetli bir yaklaşım sağlamaktadır.

Mini dental implant kullanımı, hareketli overdenture'larda, kısmi protezlerde ve sabit çok üniteli köprülerde uzun süreli kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır (Christensen, 2006). Literatürde birkaç çalışma, sabit çok üniteli köprüleri korumak için çok küçük çaplı implantların geçici implantlar olarak kullanımını desteklemektedir. Daha sonraki araştırmalar, biyolojik osseointegrasyon olgusunun çok küçük çaplı implantların yüzeyinde meydana geldiğini ve son araştırmalar ise mini dental implantların sabit çok üniteli kısmi protezleri tutmak için başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir (Jackson, 2014). Mini dental implantla kullanımı, tek aşamalı implant olarak kategorize edilir ve tek parça bir implanttır. Tartışmalı olsa da bir mikro aralığın olmaması, geleneksel 2 parçalı implantlarda görüldüğü gibi krestal kemik rezorpsiyonu miktarını azaltabilir. Mini dental implantı çevreleyen keratinize diş etinin varlığı, patojenik bakterilere karşı bir bariyer görevi görmektedir. Mini dental implantlar titanyum alaşımından üretilmiştir. Ayrıca, tek aşamalı prosedür, daha kısa iyileşme süresi ile daha fazla hasta konforu sağlamaktadır.

Mini veya küçük çaplı diş implantları (3.2 mm'den küçük) uzun yıllardır başarıyla kullanılmaktadır. Bu implantların çoğu, (küçük çaplı veya mini dental implantlar), hareketli ve sabit ağız protezlerini desteklemek için başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, birçok klinisyen implant üstü sabit protezleri desteklemek için mini implantları kullanmaktadır. Öte yandan, literatürde mini implant tedavisiyle ilgili olarak uzun süreli, randomize, kontrollü çalışmalar yapılmış veya bir başarısızlık oranı tespit edilmemiştir. Pek çok hastada standart çaplı implantların (3.25 mm'den büyük) kullanımını engelleyen sistemik ya da psikolojik durumlar söz konusu olabilmektedir. Ekonomik faktörler de sorun oluşturabilmektedir. Bu hastaların çoğuna önemli augmentasyon prosedürleri olmadan mini implantlar yerleştirilebilir ve böylelikle cerrahi travma çok daha az olabilmektedir. Ayrıca, mini imp-

lant cerrahisinin maliyeti standart çaplı implantlara göre çok daha düşüktür. Posterior mandibulada sabit protezleri desteklemek için mini implantları kullandığı durumda, çok yönlü döngüsel yükleme ile daha yüksek bir okluzal yüke maruz kalınacağı unutulmamalıdır. Bu, kemik implant protez kompleksini anterior bölgelere göre daha şiddetli yükleme koşullarına maruz bırakır. Sonuç olarak, tedavinin başarısı etkilenebilir. Bu nedenle tedavi planlaması çok önemlidir.

Bu implantlar, destek kemiğe milimetre kare başına yaklaşık iki kat daha fazla kuvvet uygulamaktadır (Flanagan, 2015). Bu bilgi, tedavi planlaması sırasında ele alınmalıdır. Posterior bölgede, çiğneme kuvvetleri anterior bölgeden daha büyüktür. Bu da destek kemiğin aşırı yüklenmesine ve osseointegrasyonun başarısız olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, aksiyal yükleri indükleyen, fonksiyonel hareketler sırasında okluzal temas olmamalıdır. Literatürde elde edilen veriler, mini dental implantların mandibular bölgedeki sabit protezleri desteklemek için başarılı bir şekilde kullanılabilirliğini göstermektedir (Flanagan, 2015). İmplant cerrahisi esnasında kemik yoğunluğuna, implantın yavaş yerleştirilmesine, 4 aylık iyileşme süresinin gözlenmesine, flepsiz yerleştirmeye, mevcut herhangi bir periodontitisin varlığında tedavisine, olası bir siman artığı ve fonksiyonel hareketler sırasında istenmeyen okluzal temasların varlığına dikkat edilmelidir. Bu amaçla, aksiyal olmayan lateral yükleri en aza indirmek için dar, yuvarlatılmış bir okluzal tabla kullanılmalı ve ağız ortamında çözünmeyen bir siman tercih edilmelidir. Çünkü, aksi durumda simanın çözünmesi nedeniyle kronların gevşemesini ve içinde kalan siman ile tutulan implant aşırı yüklenmekte, önlemek için ağız ortamında çözünmeyen bir yapıştırma simanı kullanılmamalıdır. Simante edilmiş destek implant üzerinde okluzal yüklemeler sırasında kaldıraç kuvvetinin etkisiyle oluşan rotasyon, osseointegrasyona zarar verebilecek ve bu da implantın başarısızlığına sebep olabilecektir.

Mini implantlar, kemik atrofisi olan bölgelerde, sabit restorasyonları desteklemek için dikkatle seçilmiş hastalarda yine doğru endikasyonla yerleştirilebilmektedir. Estetik kaygılar ortaya çıkar. Estetik bölge için, hastanın estetik algısına belirleyicidir. Yani hasta nerede olduğunu düşünüyorsa o bölge estetikdir. Fakat, hastaların beklentileri her zaman gerçekçi olmayabilmektedir. Ek olarak, mini implantların hemen yüklenmesi, sabit apareyler için uygun olmayabilir.

Sabit protezler istenmeyen kuvvetlere daha sıklıkla maruz kalabilmektedir. Bu da mikro hareketi indükleyebilmekte ve implantın entegrasyonuna veya bir entegrasyon kaybına neden olabilmektedir. Böyle durumlarda klinik olarak dikkatli olunmalıdır. Kemik Misch tip I veya II olmalı ve okluzal yükleri eşit olarak dağıtan bir okluzal ilişki veya gerekiyorsa implant koruyucu bir plak kullanılmalıdır. Bununla birlikte, mini implant destekli sabit ve tam veya kısmi dişsiz maksillada protez tedavisi için çok az yayımlanmış kanıt

bulunmaktadır. Maksiller hareketli tam protezi tutmak için en az 6 implant gerekebilse de splintlenmiş tüm ağız maksiller sabit protezi desteklemek için 10 ila 12 implant gerekebilmektedir. Bu durumda, okluzal ve çiğneme kuvvetleri çok sayıda splintlenmiş implant üzerine dağıtılır, böylece yüklenen destek kemik yüzey alanını artırarak herhangi bir tek implant üzerindeki nispi yükü azaltmaktadır.

Mini implantlar mandibular molar bölgede, iki mini implant üzerine splintlenmiş bir sabit restorasyon şeklinde de kullanılabilir. Genellikle bu tip molar bölgeler standart çaplı bir implant ve üzerine sabit restorasyonunun yerleştirilmesine yetecek yeterli yer bulunmayan alanlardır. Yerleştirilen iki mini implant lateral okluzal kuvvetlere karşı koyabilir. Bununla birlikte, lateral kuvvetleri en aza indirmek için küçük bir okluzal tabla oluşturulmalı ve bu amaçla daha yuvarlak ve dar dişler gerekmektedir. Öte yandan, tek mini implantlar, tek kron restorasyonları için yeterli deste sağlayabilmektedir. Maksiller lateral ve mandibular kesici dişler gibi kısa interdental boşluk (5 mm'den az) bulunan ve diş hareketinin olduğu yerler ile lokal anatomi küçükse tek bir mini implant kabul edilebilir olabilmektedir. Daha düşük okluzal kuvvetler nedeniyle anterior bölgeler daha uygun olabilmektedir. Sabit protezler için tek veya çok sayıda mini implantın yerleştirmeleri için cerrahi rehber plaklara ihtiyaç duyulabilmektedir.

Özetle, mini dental implantlar, hareketli ve sabit protezleri desteklemek için uygun olabilir. Anatomik faktörler, kemik kalitesi, estetik faktörler ve koruyucu okluzal plaklar, tedavinin başarısını etkileyen unsurlardır. Bu bakımdan, mini implantlar için, Tip I ve II (Misch) kemik bölgeleri, minimum 1 mm kalınlıkta fasiyal ve lingual kortikal kemik bulunması, diş ve mini implant arasında minimum 0,5 mm boşluk olması, hareketli protezler için maksillada 6 mini implant, mandibulada 4 mini implantın yerleştirilmesi; tüm ağız sabit rekonstrüksiyonlarda maksillada 10 mini implant, mandibulada 8 mini implantın yerleştirilmesi öngörülmektedir.

Literatürde, mini implant vakaları, standart çaplı implant tedavisini engelleyebilecek koşullara sahip birçok hastanın mini implant destekli sabit protezler ile tedavi edilebileceğini göstermektedir. Bu amaçla doğru hasta seçimi yapılmalı ve aynı zamanda doğru endikasyon konulmalıdır. Bölgenin kemik yoğunluğuna, 4 aylık iyileşme süresinin gözlemlenmesine, flepsiz yerleştirmeye, 10 mm'den daha uzun implantların kullanılmasına, mevcut herhangi bir periodontitisin tedavisine, ağız ortamında çözünmeyen bir yapıştırma simanı seçimine, dişlerde lateral hareketlerde istenmeyen okluzal temasın ortadan kaldırılmasına özellikle dikkat edilmelidir (Flanagan, 2015).

Mini implantlar maksiller lateral kesici diş agenezisinin protetik rehabilitasyonunda da uygulanmıştır. Lacarbonara ve ark., 2022 yılındaki retrospektif çalışmalarında ki bu çalışma mini implantların davranışını 10 yıl için-

de değerlendiren ilk çalışmadır, tatmin edici marjinal kemik rezorpsiyonu değerleri ve peri-implant dokuların iyi durumu ile %100'e eşit bir sağ kalım oranı göstermişlerdir (Lacarbonara ve ark., 2022).

Mini İmplantların Ortodontide Kullanımı

Ortodontide ankraj, ortodontik tedavinin başarısındaki en önemli unsurlardan biridir. Mini implantlar, maksimum ankraj sağlamaktadır. Mini implantlar, klinisyene zor diş hareketlerini herhangi bir yan etki olmadan gerçekleştirmesi için uygun bir seçenek sunmaktadır (Goyal ve ark., 2012). Mini implantların güvenilir ve emniyetli olması ve bununla birlikte takıp çıkarmalarının basit olması ortodontide kullanım avantajlarından. Titanyum alaşımı, sert ve yumuşak dokulara üstün biyouyumluluğu nedeniyle ortodontik mini implantların üretiminde tercih edilen malzeme olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Mini implantların tüm avantajlarına rağmen yerleştirilen mini implantların yaklaşık %7'si çıkarılmaları sırasında kırılma göstermektedir. Mini implantların baş kısımları, çeşitli fiziksel zorluklara (ağız içinde bol miktarda bulunan çeşitli aşındırıcı maddeler tarafından) ve/veya kimyasal zorluklara (dengesiz pH ve ağız boşluğunda bulunan çeşitli kimyasal maddeler) etkilenebilmektedir. Bu durumlar titanyum alaşımlarının koruyucu yüzey oksitine zarar vererek titanyumun korozyona uğramasına neden olabilir ki korozyon titanyum ürünlerinin kırılma hale gelmesi ve bunun bir sonucu olarak kırılmaya neden olan ana faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Öte yandan, koruyucu titanyum oksit tabakasının yok edilmesi, bu mini implantlardan titanyum iyonlarının salınmasına neden olabilir. Titanyum iyonları ve tuzları daha önce osteoliz, böbrek lezyonları, aşırı duyarlılık, karsinogenez, peri-implant doku birikimi ve uzak bölge birikimi gibi bir takım zararlı etkilere neden olabilmektedir. Bundan dolayı, çeşitli mini implant üreticileri, mini implantların ağız boşluğu içindeki idamesi için önerilen maksimum süre hakkında bilgi vermemektedir (Abbassy et al., 2018).

Mini implant uygulamasının basit olması özellikle ortodontik hastaların oral rehabilitasyonunda, anterior bölgede kron ankrajına umut verici bir alternatif haline getirmektedir. Oliveira ve ark, bir vaka raporunda anterior dişlerinde avulsiyonu olan bir hastada ortodontik mini implantların kullanımı ile acil protetik rehabilitasyonunda oldukça tatminkar sonuçlar bildirmiştir (Oliveira et al., 2017). Mini implant uygulamaları bu bakımdan, kısıtlamalara rağmen tek seansta düşük maliyetli tedavi imkanı sağlamaktadır. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilecek estetik ve fonksiyonel sonuçlar elde etmek mümkündür.

Mini İmplantların Maksiller Molar Distalizasyonunda Kullanımı

Sınıf II maloklüzyonun çekimsiz tedavisi, maksiller dentisyonun posterior hareketini, mandibular dentisyonun anterior hareketini veya her ikisinin bir kombinasyonunu gerektirmektedir. Olumlu klinik sonuçlarla maksiller

molar dişlerini distalize etmek için birçok aparey tekniği geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Ancak hasta kooperasyonu ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan dolayı, istenilen minimal hasta iş birliğini gerektiren ortodontik tedavidir. Maksiller molar distalizasyonu için birtakım apareyler kullanılmaktadır. Bununla birlikte kullanılan bu tekniklerin aynı zamanda olumsuz etkileri de olmaktadır. Anterior dişler, distalize azı dişlerine karşı molar dişlerinin distalizasyonu sırasında öne doğru hareket etme eğilimindedir ve daha sonra geri çekilmeleri gerekmektedir. Distalize molar dişlerinin anterior diş retraksiyonu sırasında ileri hareketi genellikle distalizasyon apareylerinin tedavi etkisini dengelemektedir. Ayrıca tedavi süresini de uzatmaktadır. Bu olumsuz diş hareketleri veya reaktif kısımdaki değişiklikler mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. İmplant diş hekimliğindeki son gelişmelerle birlikte dental implantlar, mini plaklar ve implantların ankraj olarak kullanılması ile anterior dişlerin veya posterior dişlerin (veya her ikisinin) ankraj kaybı olmadan distal hareketi mümkün hale gelmiştir. Dental implantlar arasında mini implantlar, küçük boyutları ve düşük maliyetleri nedeniyle minimal anatomik kısıtlamalarla kolay yerleştirme ve çıkarma avantajlarına sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamaları genişletilmiş ve molar distalizasyon için benimsenmiştir. Sonuç olarak, mini implantlar posterior dişlerin distal hareketi için başarıyla kullanılabilir. Mini implantların kullanımı tedavi süresini kısaltır ve anterior dişlerin öne kaymasını önler. Bu nedenle, ekstraksiyonun kontrendike olduğu durumlarda implant kullanarak molar distalizasyon en iyi seçenek olabilir (Goyal, Kalra, & Singla, 2012).

LaBarre ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada, 626 mini implantın başarı oranı %92,6 olarak gösterilmiştir (LaBarre, Ahlstrom, & Noble, 2008). Bulard ve Vance, 5 aydan 8 yıla kadar olan geniş bir takip aralığında 1029 mini implant ile çoklu bir klinik çalışma tanımlamıştır. Buna göre, yaklaşık 600 mini implantın minimum 2 yıl boyunca işlev görmüş ancak, çalışmadan elde edilen veriler net değildir (Bulard & Vance, 2005). Bidra ve Almas, yalnızca daimi protetik tedavi için kullanıldığında mini implantların %94,7'lik kısa süreli sağ kalım oranıyla umut vadecici olduğunu bildirmiştir (Bidra & Almas, 2013).

Bununla birlikte, elde edilen verilerin kısa vadeli olmasından dolayı, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, daimi protetik tedavilerde sağ kalım oranlarıyla ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Sonuçlar

Mini implantlar ilk kez 15 yıl önce tanıtılmasına rağmen, protez/implant literatüründe yayınlanmış çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Ek olarak, tam protez tedavisi için dar çaplı mini implantları veya standart diş implantlarını karşılaştıran ve obturator gibi maksillofasiyal protezleri desteklemek için mini implantların kullanımını açıklayan hiçbir çalışma bulunmamakta-

dır. Buna karşılık, mini implantların ortodontik tedavide kullanımına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Abbassy, Bakry, Zawawi & Hassan, 2018); Belki de bunun nedeni, mini implantların ortodontide kullanılma süresinin kısa olmasıdır; bu da çalışmanın tasarımını kolaylaştırmaktadır.

Hastalar diş eksikliği ile ortaya çıkan kemik kaybı ile kliniğe başvurmaktadır. Diş hekimleri bu klinik durumun zamanla kötüleştiğini, klinik yönetimin daha zor hale geldiğini ve implant cerrahisinden önce kapsamlı prosedürler gerektirdiğini öngörür. Yüksek düzeyde seçilmiş hastalar için çok küçük çaplı implantların kullanılması, geleneksel kemik greftleme prosedürlerine minimal invaziv, güvenli ve öngörülebilir bir alternatif sağlayabilir.

Mini implantlar estetik, fonksiyonel ve maliyet etkinliği açısından güvenilir ve öngörülebilir bir tedavi olarak kabul edilebilir. İmplant kullanımının ek kemik büyütme/genişletme prosedürlerine ihtiyaç duyduğu alanlar için belirtilebilirler. Bununla birlikte, yüksek bir başarı oranı sağlamak için implant bölgelerinin kemik kalitesinin değerlendirilmesinde ve zaman içinde iyi bir ağız hijyeninin sağlanmasında özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir.

İmplant diş hekimliği alanı, geniş çapta kabul görmüş bir diş disiplini haline gelmiştir. Küçük çaplı implantlar bazı hastalar için bir tedavi alternatifi olabilir. Literatürde, belirli klinik durumlarda kullanımlarını öneren yüksek başarı oranları göstermiştir. Küçük çaplı implant tedavi planı değerlendirmeleri, kemik yoğunluğunu, protez tasarımını ve okluzal faktörleri içermelidir. Mini dental implantlar yüksek başarı oranları gösterse de klinisyenler tarafından geniş çapta kabul edilmeden önce standart dental implantlara odaklanan ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Mini implantlar ile ilgili literatür bilgisi geriye dönük verilere, vaka serilerine veya kontrolsüz çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle, randomize, kontrollü, prospektif ve longitudinal insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Abbassy, M.A., Bakry, A.S., Zawawi, K.H. & Hassan, A.H. (2018). Long-term durability of orthodontic mini-implants. *Odontology*, 106(2), 208-214.
- Aktaş, G. & Canay, Ş. (2015). İmplant üstü overdenture protezlerde tutucu alternatifleri. *Acta Odontol Turc*, 32(3), 158-64.
- Barber, H.D. & Seckinger, R.J. (1994). The role of the small-diameter dental implant: a pre-liminary report on the Miniplant system. *Compendium*, 15, 1390-2.
- Bidra, A.S. & Almas, K. (2013). Mini implants for definitive prosthodontic treatment: a systematic review. *J Prosthet Dent*, 109(3), 156-64.
- Borges, G.A., Codello, D.J., Silva, L.D.R., Dini, C., Barão, V.A.R. & Mesquita, M.F. (2022). Factors and clinical outcomes for standard and mini-implants retaining mandibular overdentures: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent*, S0022-3913(21), 00635-1.
- Bulard, R.A. & Vance, J.B. (2005). Multi-clinic evaluation using mini-dental implants for long-term denture stabilization: a preliminary biometric evaluation. *Compend Contin Educ Dent*, 2005, 26:892-7.
- Christensen, G.J. (2006). The “mini” implant has arrived. *J Am Dent Assoc*, 2006, 137, 387–390.
- Flanagan, D. & Mascolo, A. (2011). The mini dental implant in fixed and removable prosthetics: a review *J Oral Implantol*. 37 Spec No:123-32.
- Flanagan, D. (2015). Mini Implants Supporting Fixed Partial Dentures in the Posterior Mandible: A Retrospective. *J Oral Implantol*, 41(4); e138-43.
- Goyal, A., Kalra, J.P.S. & Singla, S. (2012). Mini-implant-supported Molar Distalization The Journal of Indian Orthodontic Society, 46(4), 283-286 283.
- Jackson, J.B. (2014). Fixed Partial Denture Treatment With Mini Dental Implants, *J Oral Implantol*, 40 (6), 744–750.
- Jackson, B.J. (2017). Small-Diameter Implants: A 7-Year Retrospective Study. *J Oral Implantology*, 43(2), 125-129.
- LaBarre, E.E., Ahlstrom, R.H. & Noble, W.H. (2008). Narrow diameter implants for mandibular denture retention. *J Calif Dent Assoc*, 2008, 36:283-6.
- Lacarbonara, M., Cazzolla, A.P., Lacarbonara, V., Lo Muzio, L., Ciavarella, D., Testa, N.F., Crincoli, V., Di Venere, D., De Franco, A., Tripodi, D., Grassi, F. R. & Capogreco, M. (2022). Prosthetic rehabilitation of maxillary lateral incisors agenesis using dental mini-implants: a multicenter 10-year follow-up. *Clinical Oral Investigations*, 26, 1963–1974.
- Mifsud, D.P., Sammut, E.J., Degiorgio, J., Borg, P., Cortes, A.R.G. & Attard, N.J. (2020) Immediately loaded mini-implants supporting mandibular overdentures: A one-year comparative prospective cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 22(4), 507-513.

- Patil, P.G., Seow, L.L., Uddanwadikar, R. & Uke, P.D. (2021). Biomechanical behavior of mandibular overdenture retained by two standard implants or 2 mini implants: A 3-dimensional finite element analysis. *J Prosthet Dent.* 125(1), 138.e1-138.e8.
- Pomini, M. C., Samra, A. P., B., Fischborn, A. R., Junior, V. A. K. & Alves, F. B. T. The use of mini-implants for provisional prosthetic rehabilitation in growing patients: a critical review. *J Prosthodont Res*, 24, 65(1):19-24.
- Ribeiro, A. B., Della Vecchia, M. P., Cunha, T.R., Sorgini, D.B., Dos Reis, A. C., Muglia, V. A., de Albuquerque Jr, R. F. & de Souza, R. F. (2015). Short-term post-operative pain and discomfort following insertion of mini-implants for retaining mandibular overdentures: a randomized controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation*, 542, 605-614.
- Sendax, V.I. (1996). Mini-implants as adjuncts for transitional prostheses. *Dent Implantol Update*, 7, 12-5.
- Sousa de Oliveira, N., Lopes de Rezende Barbosa, G., Lanza, L.D., Pretti, H. (2017). Prosthetic Rehabilitation of Child Victim of Avulsion of Anterior Teeth with Orthodontic Mini-Implant. *Case Rep Dent*, 2017, 8905965.
- Tan, W.C., Krishnaswamy, G., Ong, M. A. M. & Lang, N. P. (2014). Patient-reported outcome measures after routine periodontal and implant surgical procedures. *J Clin Periodontol*, 41(6), 618-24.



BÖLÜM 17

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE UYKU VE
HEMŞİRELİK YÖNETİMİ**

Serap TUNA¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Köyceğiz Sağlık Hizmetleri MYO, Muğla, Türkiye, e-mail: seraptuna@mu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9868-8514

Giriş

Uyku, bireylerin yaşamını ve sağlığını etkileyen fizyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan ve gerek fiziksel gerekse ruhsal yönden sağlıklı olmaları için gerekli temel yaşam aktivitelerinden biridir (Kornienko, 2021; Patel vd., 2008). Uyku ile ilgili farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bireylerin dış uyaranlara karşı uyanabilecekleri bir bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır (Şahin & Aşçıoğlu, 2013). Basit bir davranışsal tanıma göre uyku, çevreden algısal olarak ayrılmanın ve çevreye tepki vermemenin tersine çevrilebilir bir davranış halidir (Carskadon & Dement, 2005) Hastanede en kritik hastalar yoğun bakımlarda bulunmaktadır. Yoğun bireyselleştirilmiş bakım ve izleme, var olan hastalıkları nedeniyle bu hastalar genellikle şiddetli uyku yoksunluğu çekerler. Uyku yoksunluğu protein sentezini, hücre bölünmesini ve hücresel bağışıklığı bozarak iyileşme sürecini etkileyebilir ve böylece morbidite ve mortalitenin artmasına katkıda bulunabilir (Pulak & Jensen, 2016). Kaliteli uyku, kişinin zihinsel ve fiziksel sağlığının korunmasına ve yaşam kalitesinin artmasına katkıda bulunmaktadır (Algın vd., 2016). Yoğun bakımdaki hastalarla birebir ilgilenen sağlık personellerinin bu durumun farkında olmaları gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, uykunun yoğun bakım hastaları üzerindeki etkileri ve gerekli hemşirelik müdahalelerini incelemektir.

Normal Uyku

İnsanın en temel fizyolojik ihtiyaçlarından biri uykudur. Uyku, her biri benzersiz fizyolojik, elektroensefalografik (EEG) ve davranışsal özelliklerle tanımlanan hızlı olmayan göz hareketi “non-rapid eye movement” (NREM) ve hızlı göz hareketi “rapid eye movement” (REM) olarak ikiye ayrılır. Normal insan uyku periyodu, NREM ve REM’in döngüsel bir şekilde değiştiği 90 ila 120 dakikalık periyottan oluşur (Carskadon & Dement, 2005; Collop vd., 2008).

Hızlı olmayan göz hareketi uykusu (NREM), toplam uyku süresinin sırasıyla %1-5’ini, %40 -50’sini, %3-8’ini ve %10-15’ini oluşturan N1, N2, N3 ve N4 olmak üzere dört aşamaya ayrılır. Evre N1 veya “hafif uyku”, uyanık durumdan uykuya geçme aşamasıdır ve EEG’de düşük voltajlı teta dalgaları (4-8 Hz) ile karakterize edilir. N1 ile karşılaştırıldığında, evre N2, göz salınım ve hareketlerin kaybolduğu uyku evresi olup, EEG’de K kompleksleri ve uyku iğleri ile daha yavaş, daha yüksek genlikli dalgalar ile karakterize edilir. N3 evresi ve N4 evresi benzerdir ve her ikisi de yavaş dalga uykusu kategorisine girer, EEG’de yüksek genlikli delta dalgaları (0,5-2 Hz) ile uyarılma için özellikle yüksek bir eşik vardır. Bu nedenle evre N3 ve N4’e “yavaş dalga” veya “derin” uyku denir (Carskadon & Dement, 2005; Collop vd., 2008; Şahin & Aşçıoğlu, 2013).

Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku dönemi (REM uykusu), toplam

uyku süresinin %20 ila %25'ini kaplamaktadır. Uykuda hayallerin görüldüğü bölümüdür ve REM dönemi boyunca meydana gelen tonik REM ile aralıklı fazik REM patlamalarından oluşur. Tonik REM, EEG'de iskelet kası atonisi ve düşük voltaj, yüksek genlik, karışık frekans beta ve "testere dişi" teta dalgaları ile karakterizedir. Fazik REM, otonomik değişkenlik ve somatik kas seğirmeleri ile birlikte hızlı göz hareketleri ile karakterizedir. Beyin REM uykusu sırasında oldukça aktiftir ve rüya görme ve algısal öğrenme ile ilişkilidir (Carskadon & Dement, 2005; Collop vd., 2008).

Sirkadiyan ritim (Uyku-uyanıklık döngüsü): İnsanların geceleri uyuması, gündüz aktivitelerini sürdürülmesi şeklinde bir döngüdür. Bu döngü hipotalamus tarafından sağlanmaktadır. Hastanelerdeki bakım ve tedavi uygulamaları genellikle sirkadiyan ritime göre ayarlanmamaktadır. Buda hastaların uyku sorunları yaşamalarına, uyku kalitelerinin azalmasına neden olmaktadır. Gece boyunca uyku evreleri sirkadiyen ritim, yaş, ortam sıcaklığı, ilaçlar ve bazı hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (Beltrami vd., 2015).

Uyku Değerlendirme Yöntemleri

Hastalar uyku ve dinlenmeye çok fazla gereksinim duymaktadırlar. Uyku problemlerinin önlenmesinde bakım kalitesinin artırılması için hastaların uyku kalitesinin değerlendirilmesi ve ölçülmesi önem taşımaktadır. Uykuyu değerlendirmede kabul edilen standart yöntem Polisomnografi (PSG)'dir. PSG, uykunun kalitesini belirlemek ve uyku bozukluğunun nedeni bulmak için bütün gece boyunca cihazlar yardımıyla kayıt yapılarak yapılan bir işlemdir. Kullanımı maliyetli ve uygulamada zorluklar yaşanabildiği için yoğun bakım ünitelerinde yorumlanması özellikle zordur (Andersen vd., 2013). PSG ile karşılaştırıldığında, aktigrafide yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda objektif uyku ölçümü için daha uygun araçlar olarak görülebilir (Kamdar vd., 2012). Aktigrafide, uykudaki hareketleri zamana bağlı olarak kaydeden bir cihazdır. Hastanın cihazı bir saat gibi bileğine takıp uyuması ile motor aktivite ölçülür. Bu ölçüm ile hastanın uyku-uyanıklık durumu değerlendirilir. Uyku evrelerinin değerlendirilmesi yapılamamaktadır (Ersoy vd., 2016).

Araştırmacılar tarafından subjektif uyku ölçüm araçları kullanılmaktadır. Bu ölçeklerden bazıları Richard-Campbell Uyku Ölçeği, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Standford Uykululuk Ölçeği, Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS), Uyku Vaktini Erteleme Ölçeği, Berlin Uyku Anketi, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi ve Uyku Hijyen İndeksi'dir.

Subjektif uyku değerlendirme yöntemleri arasında da en yaygın kullanılan Richards-Campbell Uyku Anketi 'dir (RCSQ). RCSQ anketinde uyku derinliği, uyku gecikmesi, uyanma sıklığını, uykunun yeniden başlaması

için zaman, uykunun kalitesi ve ortamdaki gürültünün seviyesini belirleyen maddeler bulunmaktadır. Ölçekte alınan yüksek puanlar uyku kalitesinin iyi olduğunu gösterir (Kamdar vd., 2012). Ölçeğin cronbach alfa değeri 0.82'dir Türkçe geçerlik güvenirliği 2015 yılında yapılmıştır. Cronbach alfa değeri 0,92'dir (Richards, 1987; Karaman Özlü ve Özer 2015).

Bir diğer değerlendirme anketi olarak Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ)'dir. PUKÖ, 1989 yılında geliştirilmiş, Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 1996 yılında yapılmıştır (Buysse vd.,1989; Ağargün vd., 1996). Ölçeğin cronbach alfa değeri 0,80'dir. PUKÖ uyku kalitesini ve uyku bozukluğunu değerlendiren niceliksel bir ölçüm aracıdır. Ölçekten alınan puanın yüksek olması uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir (Yıldız & Aydın, 2013).

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Hastaların gündüz uykululuğunu değerlendirmek amacıyla Dr. Johns tarafından ilk olarak 1991 yılında geliştirilmiş ve 1997 yılında revize edilmiştir. Ölçekten alınan toplam puanın yüksek olması, kişinin gündüz uykululuk derecesinin fazla olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği 2008 yılında yapılmıştır. Cronbach-alfa katsayısı 0,86'dır (Johns 1991; İzci vd., 2008).

Stanford Uykululuk Ölçeği (SUÖ); Gündüz uykululuğunu belirleyen subjektif bir ölçektir. MacLean ve arkadaşları tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir (MacLean vd., 1992).

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Parkinson hastalığında uyku kalitesini değerlendiren bir ölçektir. Chaudhuri ve arkadaşları tarafından 2002 yılında geliştirilmiş, 2011 yılında ölçek revize edilmiştir. Ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0,73'tür (Chaudhuri vd.,2002; Trenkwalder vd., 2011).

Uyku Vaktini Erteleme Ölçeği; Uykuyu erteleme ve uyku yetersizliği arasındaki ilişkiyi tanımlamak için 2014 yılında geliştirilmiş. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 2016 yılında yapılmış ve cronbach-alfa değeri 0.71 bulunmuştur (Kroese vd.,2014; Yılmaz Dinç vd., 2016;).

Berlin Uyku Anketi; Obstruktif uyku apnesi sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir (Netzer vd., 1999).

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi; Uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük, çok erken uyanma, uyku memnuniyeti, gündüz işlevsellikte bozulma ve uyku problemlerinin neden olduğu stres düzeyini değerlendirmek için 2001 yılında geliştirilen bir ölçektir. Türkçe geçerlik güvenirliği 2010 yılında yapılmıştır ve cronbach alfa değeri 0,79 olarak bulunmuştur (Bastien vd., 2001; Boysan vd.,2010).

Uyku Hijyeni İndeksi; Uyku hijyenini oluşturan uyku davranışlarının değerlendirilmesini sağlayan ve 2006 yılında geliştirilen bir ölçektir. Öl-

çekten alınacak toplam puanın artması kötü uyku hijyeninin olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 2015 yılında yapılmıştır. Cronbach alfa değeri 0,70 olarak bulunmuştur (Mastin vd., 2006; Özdemir vd., 2015).

Yoğun Bakımda Uyku Yoksunluğu Nedenleri

Yoğun bakım ünitesinde uyku yoksunluğunun nedenleri arasında bireylerin hastane ortamına yabancı ve yeni bir ortam olması, hastayla ilgili faktörler, hasta-ventilatör uyumsuzluğu, bakım ve tedavi uygulamaları, ilaçlar, gürültü ve ışık yer alır (Andersen vd., 2013; Beltrami vd., 2015; Kamdar vd., 2012; Karagözoğlu vd., 2007; Little vd., 2012).

Çevresel Faktörler

Yoğun bakım ünitelerinde yüksek düzeyde gürültü yaygındır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hastanelerdeki ortalama arka plan gürültüsünün 30 A ağırlıklı desibel (dB [A]) aşmamasını ve gece boyunca tepe noktaların 40 dB(A)'dan az olmasını tavsiye etmektedir (Berglund vd., 1999; Pugh vd., 2007). Ancak bu seviye yoğun bakım ünitelerinde aşılmaktadır. Gürültü, yoğun bakım hastaları tarafından uyku bozukluğuna yol açan önemli bir faktördür. Bu gürültüler çoğu zaman personel konuşmaları, hasta başı monitör alarmları, ilaç, malzeme ve yemek taşımak için kullanılan arabalardan, telefonlar ve televizyonlardan kaynaklanmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde yatan 64 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada gürültünün hastaların uyku kalitesini olumsuz etkilediği saptanmıştır (Simons vd., 2018). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %82'sinin uykularının hastanedeki gürültüden etkilendiği saptanmıştır (Şirin & Deniz, 2021). İnsan vücudu 24 saatlik bir sirkadiyen ritmin sürdürmek üzere programlanmıştır ve ışık bu ritim senkronizasyonunda hayati bir rol oynar. Yoğun bakımda ışıkların sürekli açık olması, ışıkların hastanın başında yer alması, hastaların gece ve gündüzü ayırt edememelerine yol açabilmektedir. Buda uyku-uyanıklık siklusunu düzenleyen biyolojik saatin bozulması uyku bozukluğuna neden olabilir. Hastane ortamında uykuyu etkileyen faktörlerden biride ortam sıcaklığıdır. Yoğun Bakım ünitelerinde ortam sıcaklığının 24°C'den fazla olması REM uykusunda azalmaya ve sık uyanmaya neden olabilirken, 12°C'den düşük olması da rüyaların içeriğini etkileyerek uyku kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (Karagözoğlu vd., 2007).

Yoğun bakımda yatan hastalar kritik bakım almaktadırlar. Bu bakım ve tedavi uygulamaları arasında yer alan yaşam bulgularının kontrolü, hijyenik bakımlar, ilaç tedavisi, invaziv girişimler, kan alma, elektrokardiyografi çekimi, aspirasyon ve var olan drenlerin hastalarda uyku sorunları yaşamalarına neden olmaktadır (Locihová vd., 2021). Yapılan çalışmada hastaların yoğun bakımda rahat hareket edememeleri, diğer hastaların sesleri ve onlarda gelişen olumsuz durumları görmeleri, tedavi için damar yollarının takılması

yada değiştirilmesi ve ortamdaki alarm seslerinden dolayı uyku sorunu yaşadıkları belirlenmiştir (Yildiz & Aydin, 2013).

Hastayla İlgili Faktörler

Yoğun Bakımda yatan hastalarda var olan hastalığın ciddiyeti de uyku sorunlarının görülmesine neden olabilir. Hastanın var olan hastalığı (Uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, öksürük, dispne vs.), yaşadığı ağrılar (eklem, göğüs, baş ağrısı vs.), konforda bozulma (aşırı yumuşak ya da sert yatak), uygulanan tedaviler (oksijen maskesinden rahatsızlık yaşaması, monitörizasyonu için kullanılan elektrotlardan rahatsızlık duyma, intravenöz serum setlerinin olması), fiziksel aktivitede azalma, anksiyete ve depresyon hasta ile ilgili faktörler olabilir.

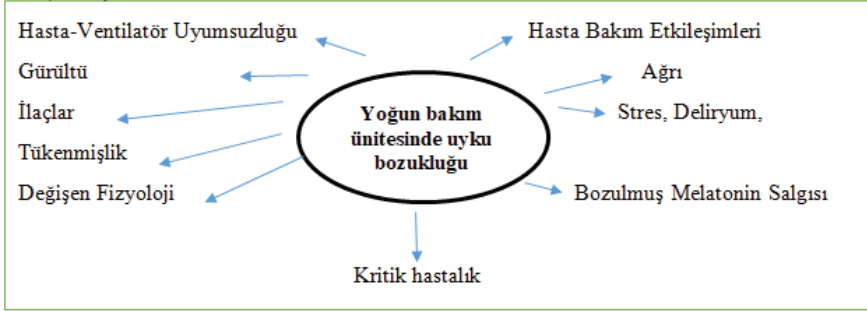
Mekanik ventilasyon ihtiyacı: Yoğun bakım ünitelerinde uykuyu olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri mekanik ventilasyon modlarıdır. Mekanik ventilasyon desteği alan hastaların uykularında bozulma, uyku bölünmelerinde artma, uyku kalitesinde azalma, yavaş dalga uykusu ve REM uykusunda azalma olur. Mekanik ventilasyonun uyku bölünmesine katkıda bulunan yönleri arasında artan ventilasyon eforu, anormal gaz değişimi ve hasta-ventilatör uyumsuzluğu yer alır. Yardımcı kontrollü ventilasyon, basınç destekli ventilasyona tercih edilmeli ve daha küçük tidal hacimlere izin verecek şekilde ayarlanarak merkezi apnelere kaçınılmalıdır (Andersen vd., 2013). Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon desteği almayan hastalarda mekanik ventilasyonun çıkardığı seslerden dolayı uyku bozulmaları yaşayabilmektedir. Endotrakeal tüp, nazogastrik tüp rahatsızlığı, ventilatör alarmları, aspirasyon ve sık yapılan değerlendirmeler gibi mekanik ventilasyonla ilişkili prosedürlerde uykunun bozulmasına katkıda bulunabilir.

Kullanılan İlaçlar: Uyku- uyanıklık döngüsünü ilaç kullanımı veya ilaç bağımlılığı etkilemektedir. Yoğun bakımlarda çoğunlukla tercih edilen ilaçlar arasında; sedatif ilaçlar (Andersen vd., 2013), analjezikler, antipsikotikler, antidepresanlar, kardiyovasküler ve kortikostreoid ilaçlar yer almaktadır. Hastaların sakinleşmesi ve mekanik ventilasyona uyumlarını sağlamak için verilen sedatifler tipik olarak uyku gecikmesini kısaltır ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunu bastırmaktadır. Bazı sakinleştiriciler özellikle yaşlılarda deliryum, düşme, amnezi ve kafa karışıklığına neden olduğu görülmektedir (Bartick vd., 2010).

Yoğun bakım ünitesinde yetişkinlerde farmakolojik olmayan müdahalelerin etkinliğine ve zararlarına dair net kanıt bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmada farmakolojik olmayan müdahaleler uykunun süresini, kalitesini iyileştirebildiği ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresini azaltabildiği görülmüştür (Hu vd., 2015; Locihová vd., 2021). Özellikle farmakolojik olmayan müdahalelerden kulak tıkacı veya göz maskesi kullanımının uyku üzerinde yararlı etkileri olduğu gözlenmiştir (Akpınar vd., 2022; Hu vd.,

2015; Locihová vd., 2021). Yapılan bir çalışmada kulak tıkacı ve göz maskesi uygulanan hastaların N3 uykusu sürelerinin uzattığı belirlenmiştir (Demoule vd., 2017). Bunun dışında masajın kasların gevşemesine, kan dolaşımını hızlandırması gibi etkileri ile hastalarda ağrı ve kaygıyı azaltarak uyku kalitesinin arttırmaktadır. 60 yoğun bakım hastası üzerinde yapılan çalışmada, 10 dakikalık bir sırt masajının uyku kalitesini, uyku süresini, nefes almayı ve anksiyete üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir (Hsu vd., 2019).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde uyku bozukluğunun etiyojisi ve olası sonuçları (Kamdar vd., 2012)



Yoğun Bakımda Uykusuzluğun Sistemler Üzerine Etkisi

Yoğun bakım hastalarında yeterli ve kaliteli uykunun sağlanması son derece önemlidir. Uyku kalitesinin azalması, iyileşmeyi geciktirmekle birlikte, bağışıklık, metabolik, kardiyovasküler, solunum ve nörolojik sistemleri etkilediği de saptanmıştır (Beltrami vd., 2015; Collop vd., 2008; Gabor vd., 2001; Mistraretti vd., 2008).

Uyku eksikliğinin nörolojik sistemi etkilemesi sonucu hastalarda sinirlilik, ajitasyon, depresyon, post-travmatik stres sendromu, uyku bozuklukları, ağrı toleransında azalma, deliryum, halüsinasyon, halsizlik ve yorgunluk gibi semptomlar görülebilmektedir (Grimm, 2020). Ağrı toleransında azalma ile ilaç kullanımında artış görülebilir, fazla ilaç kullanıma bağlı olarak uykuyu etkileyerek kısır bir döngü oluşturur.

Uyku esnasında kardiyovasküler sistem birtakım değişikliklere uğrar. Kan akışında ve elektriksel aktivitede dinamik dalgalanmalar meydana gelir ve alta yatan kalp hastalığı olan hastalarda yaşamı tehdit eden aritmiler, kan basıncında yükselme, kalp yetmezliğinde artış ve ölüm görülebilir. Yapılan bir çalışmada uyku kalitesi ve uyku süresinin koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lao vd., 2018). Kalp yetmezliği olan 60 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada uyku kalitelerinin düşük olduğu bulunmuştur (Gökçe, 2008). Almanyada yapılan bir çalışmada gecede 6 saatten az uyuyan bireylerin, 6 saatten fazla uyuyan bireylere göre kardiyovasküler hastalık riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (Hoevenaer-Blom vd., 2011).

Uyku yoksunluğu solunum sistemini etkilemesi sonucu hastalarda solunum problemleri görülebilir, ventilatörden geç ayrılma gibi sorunlar hastanın ventilasyonda kalma süresinin uzamasına ve etkisiz gaz değişimi nedeniyle hiperkapni ve hipoksiye yol açar.

İmmün sistemi etkilemesi sonucu hastaların enfeksiyona karşı direncinin bozulması, yara iyileşmesinde gecikme ve doku yenilenmesinde değişim ve hastaların hastanede kalış süresinde artış görülür (Friese vd., 2007). Endokrin sistemin etkilenmesi sonucu katekolamin, kortizol ve prolaktin seviyelerinde yükselme, büyüme hormonu seviyesinde azalma ve hiperglisemi görülür.

Uykunun Düzenlenmesine Yönelik Hemşirelik Önlemleri

Hemşireler bakım verdikleri hastaların uyku sorunlarının farkında olmalı gerektiğinde müdahalede bulunabilmeli ve hastalarına bütüncül yaklaşımda bulunmaları gerekmektedir. Temel bakım sorunları arasında yer alan uyku sorunları, uyku ile ilgili problemler hemşirelik tanıları arasında da yer almaktadır. Hastalarda uykuyu etkileyen faktörlerin araştırılması, iyileşmenin hızlandırılmasına, normal uyku sürecinin sağlanmasına, uykusuzluğun yol açtığı sorunların ortadan kaldırılmasına ve etkin bakımın verilmesinde önemli rol oynar. Çevresel, bireysel, tedavi ile ilgili risk faktörlerine yönelik girişimlerde hemşirelere önemli sorumluluklar düşmektedir.

Çevrenin düzenlenmesine yönelik olarak;

- Sağlık ekibi üyelerinin alçak sesle konuşmalarına dikkat etmeleri,
- Hastaların kendi aralarında konuşmamaları için uyarılması,
- Hasta başı monitör alarmlarının azaltılması ve merkezi monitör kullanımı,
- Televizyon, telefon sesi gibi gereksiz gürültüler sınırlandırılmalı,
- Ortamın sıcaklığı kontrol altına alınmalı,
- Bireyin beden sıcaklığının korunması amacıyla ek battaniye vb. sağlanmalı,
- Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda uygun modların seçilmesi,
- Hasta ziyaret saatlerinin kısıtlanması,
- Bakım arabalarının çıkardığı sesler için uygun tamiratın yaptırılması,
- Hastaların sirkadiyan ritm için gündüz uyumaması için gerekli ışıklandırılmaların yapılması, perdelerin çekilmesi gece ise lambaların kapatılması yapılmalıdır.

Ağrının kontrolüne yönelik olarak;

- Hastanın yatmadan 30 dk öncesinde doktor istemi ile analjezik verilmeli,
- Hastanın ağrısını gidermeye yönelik gerektiğinde nonfarmakolojik yöntemler (sıcak-soğuk uyg, masaj) kullanılmalıdır.

Hasta uygulamalarına yönelik olarak;

- Banyo, giyinme ve kıyafet değişimi gibi bakım uygulamalarının gece yapılmaması,
- Yaşamsal bulguları stabil olan hastaların takibi hekime danışılarak gece saatlerinde azaltılmalı,
- Laboratuvar vb. gibi izlemlerin zorunlu olmadıkça gece saatlerinde alınmaması,
- Gece saat 10'dan sonra ışıklar azaltılmalı ya da mümkünse kapatılmalı,
- Hastanın uygunsa kulak tıkacı ya da göz maskesi takması sağlanmalı,
- Hastaların uyumasını kolaylaştırmak için uygun ilaçlar hekim gözetiminde verilmeli,
- İlaç saatlerinin uyku düzenini engellemeyecek şekilde ayarlanmalı,
- Hastalarda sedasyon minimumda tutulmalı,
- Hastanın psikolojik olarak rahatlaması için kendini ifade etmesine izin verilmelidir (Greve&Pedersen., 2016; Ersoy vd., 2016; Grimm, 2020; Locihová vd., 2021; Zengin, 2015)

Bunların dışında yoğun bakımlarda durumu stabil olan hastaların bakım ve uygulamalardan etkilenmemeleri için tek kişilik odaya alınmaları sağlanabilir. Hastalar bireysel olarak ele alınmalı ve uyku alışkanlıkları değerlendirilmeli, kişisel uyguladıkları uyku ritüelleri sorgulanmalı ve uyumasına yardımcı olacak eşyaları varsa evden getirilmesi sağlanmalıdır (Uslu & Korkmaz, 2016).

Sonuç ve Öneriler

Yoğun bakımda yatan hastalarda görülen uyku bozukluğu ve uyku kalitesinde azalma önemli problemlere neden olabilmektedir. Uygunun bozulmasına neden olan faktörlerin belirlenmesi ile zamanında ve uygun yapılan hemşirelik girişimleriyle uyku bozuklukları önlenabilmektedir. Uyku durumunu etkileyen faktörlerin kontrol altına alınmasına yönelik hemşirelere ve diğer sağlık personellerine hizmet içi eğitimlerin düzenlenmesi, yoğun bakım ünitelerinde uyku sorunlarına yönelik hemşirelik bakım planları geliştirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Ağargün, M.Y., Kara, H., & Anlar, O. (1996). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 7:107-11.
- Akpınar, R.B., Aksoy, M., Kant, E. (2022). Effect of Earplug/Eye Mask on Sleep and Delirium in İntensive Care Patients. *Nursing in Critical Care*. <https://doi.org/10.1111/nicc.12741>
- Algın, D. İ., Akdağ, G., Erdinç, O. O. (2016). Kaliteli Uyku ve Uyku Bozuklukları / Quality Sleep and Sleep Disorders. *Osmangazi Journal of Medicine*, 38(0).
- Andersen, J. H., Boesen, H. C., Skovgaard, O. K. (2013). Sleep in the İntensive Care Unit Measured by Polysomnography. *Minerva Anestesiol*, 79(7), 804-815.
- Bartick, M. C., Thai, X., Schmidt, T., Altaye, A., Solet, J. M. (2010). Decrease in as-needed Sedative use by Limiting Nighttime Sleep Disruptions from Hospital Staff. *Journal of Hospital Medicine: an Official Publication of the Society of Hospital Medicine*, 5(3), 20-24.
- Bastien, C.H., Vallieres, A., Morrin, C.M. (2001). Validation of the İnsomnia Severity Indeks as an Outcome Measure for İnsomnia Research. *Sleep Medicine*. 2: 297-307
- Beltrami, F. G., Nguyen, X.-L., Pichereau, C., Maury, E., Fleury, B., & Fagondes, S. (2015). Sleep in the İntensive Care Unit. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41, 539-546.
- Berglund, Birgitta, Lindvall, Thomas, Schwela, Dietrich H. (1999). World Health Organization. Occupational and Environmental Health Team. Guidelines for community noise. World Health Organization.
- Boysan, M., Güleç, M., Beşiroğlu, L. Kalafat, T. (2010). Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk Örneklemindeki Psikometrik Özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 11: 248-52
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res*. 28:193- 213.
- Carskadon, M. A., Dement, W. C. (2005). Normal Human Sleep: An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4(1), 13-23.
- Chaudhuri, K.R., Pal, S., Dimarco, A., Whately-smith, C., Bridgman, K., Mathew, R., Pezzela, F.R., Forbes, A., Högl, B., Trenkwalder, C. (2002). The Parkinson's Disease Sleep Scale: A New Instrument for Assessing Sleep and Nocturnal Disability in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73(6): 629-35
- Collop, N. A., Salas, R. E., Delayo, M., Gamaldo, C. (2008). Normal Sleep and Circadian Processes. *Critical Care Clinics*, 24 (3), 449-460.
- Demoule, A., Carreira, S., Lavault, S., Pallanca, O., Morawiec, E., Mayaux, J., Arnulf, I., & Similowski, T. (2017). Impact of Earplugs and Eye Mask on Sle-

- ep in Critically İll Patients: A Prospective Randomized Study. *Critical Care*, 21(1), 284.
- Ersoy, E. O., Demir, A. U., Topeli, A. (2016). Yoğun Bakımda Uyku: Var mı, Yok mu?: Sleep in Intensive Care: Is there or not? *Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine / Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*, 7(1), 28-33.
- Friese, R. S., Diaz-Arrastia, R., McBride, D., Frankel, H., Gentilello, L. M. (2007). Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: Are our patients sleeping? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 63(6), 1210-1214.
- Gabor, J. Y., Cooper, A. B., Hanly, P. J. (2001). Sleep Disruption in the İntensive Care Unit. *Current Opinion İn Critical Care*, 7(1), 21-27.
- Gökçe, S. (2008). Kalp Yetmezliği Olan Hastaların Uyku Kalitesinin ve Etkileyen Etmenlerin İncelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Hemşirelik Anabilim Dalı İç Hastalıkları Hemşireliği Yüksekisans Tezi*
- Greve, H., , Pedersen, P. U. (2016). Improving Sleep After Open Heart Surgery– Effectiveness of Nursing İnterventions. *Journal of Nursing Education and Practice*. 6(3),1-11.
- Grimm, J. (2020). Sleep Deprivation in the İntensive Care Patient. *Critical Care Nurse*, 40(2), 16-24.
- Hoevenaar-Blom, M. P., Spijkerman, A. M. W., Kromhout, D., van den Berg, J. F., Verschuren, W. M. M. (2011). Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: The MORGEN study. *Sleep*, 34(11), 1487-1492.
- Hsu, W.-C., Guo, S.-E., Chang, C.-H. (2019). Back Massage İntervention for Improving Health and Sleep Quality among İntensive Care Unit Patients. *Nursing in Critical Care*, 24(5), 313-319.
- Hu, R.-F., Jiang, X.-Y., Chen, J., Zeng, Z., Chen, X. Y., Li, Y., Huining, X., Evans, D. J., Wang, S. (2015). Non-Pharmacological İnterventions for Sleep Promotion in the İntensive Care Unit. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 10.
- İzci, B., Ardıc, S., Fırat, H., Şahin, A., Altınors, M., Karacan, I.(2008). Reliability and Validity Studies of the Turkish Version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 12(2): 161-68
- Johns, M.W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 14(6): 540-45
- Kamdar, B. B., Needham, D. M., Collop, N. A. (2012). Sleep Deprivation in Critical İllness: its Role in Physical and Psychological Recovery. *Journal of İntensive Care Medicine*, 27(2), 97-111.
- Karagözoğlu, Ş., Çabuk, S., Tahta, Y., Temel, F. (2007). Hastanede Yatan Yetişkin Hastaların Uykusunu Etkileyen Bazı Faktörler. *Toraks Dergisi*, 8(4), 234-240.

- Kornienko, A. (2021). Intensive Care Unit Environment and Sleep. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 33(2), 121-129.
- Kroese, F.M., Deridder D.T.D., Evers, C., Adriannse, M.A. (2014). Bedtime Procrastination: Introducing a New Area of Procrastination. *Frontiers in Psychology Personality and Social Psychology*. 5: 611
- Lao, X. Q., Liu, X., Deng, H.-B., Chan, T.-C., Ho, K. F., Wang, F., Vermeulen, R., Tam, T., Wong, M. C., Tse, L. A. (2018). Sleep Quality, Sleep Duration, and The Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(1), 109-117.
- Little, A., Ethier, C., Ayas, N., Thanachayanont, T., Jiang, D., Mehta, S. (2012). A Patient Survey of Sleep Quality in the Intensive Care Unit. *Minerva anesthesiologica*, 78(4), 406-414.
- Locihová, H., Axmann, K., & Žiaková, K. (2021). Sleep-Disrupting Effects of Nocturnal Nursing Interventions in Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review. *Journal of Sleep Research*, 30(4), e13223.
- Maclean, A.W., Fekken, G.C., Saska, P., Knowles, J.B. (1992). Psychometric Evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res.* 1: 35-9
- Mastin, D.F., Bryson, J., Corwyn, R. (2006). Assessment of Sleep Hygiene Using the Sleep Hygiene Index. *J Behav Med.* 29(3): 223-27
- Mistraletti, G., Carloni, E., Cigada, M., Zambrelli, E., Taverna, M., Sabbatici, G., Ombrello, M., Elia, G., Destrebecq, A. L. L., Iapichino, G. (2008). Sleep and Delirium in the Intensive Care Unit. *Minerva Anesthesiologica*, 74(6), 329-334.
- Netzer, N.C., Stoohs, R.A., Netzer, C.M., Clark, K., Strohl, K.P. (1999). Using the Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med.* 131: 485-91.
- Özdemir, P.G., Boysan, M., Selvi, Y., Yıldırım, A., Yılmaz, E. (2015). Psychometric Properties of the Turkish Version of the Sleep Hygiene Index in Clinical and Non-Clinical Samples. *Comprehensive Psychiatry*. 135-40
- Patel, M., Chipman, J., Carlin, B. W., & Shade, D. (2008). Sleep in the Intensive Care Unit Setting. *Critical Care Nursing Quarterly*, 31(4), 309-318.
- Pugh, R. J., Jones, C., Griffiths, R. D. (2007). The Impact of Noise in the Intensive Care Unit. İçinde J.-L. Vincent (Ed.), *Intensive Care Medicine*. 942-949.
- Pulak, L. M., Jensen, L. (2016). Sleep in The Intensive Care Unit: A Review. *Journal of Intensive Care Medicine*, 31(1), 14-23.
- Simons, K. S., Verweij, E., Lemmens, P. M. C., Jelfs, S., Park, M., Spronk, P. E., Sonneveld, J. P. C., Feijen, H.-M., van der Steen, M. S., Kohlrausch, A. G., van den Boogaard, M., de Jager, C. P. C. (2018). Noise in The Intensive Care Unit and its Influence on Sleep Quality: A Multicenter Observational Study in Dutch Intensive Care Units. *Critical Care*. 22(1), 250.
- Şahin, L., Aşçıoğlu, M. (2013). Uyku ve Uykunun Düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri*

Dergisi, 22(1), 93-98.

- Şirin, A., Deniz, S. Y. (2021). Hastanede Yatan Hastaların Uyku Kalitesi ve Uyku Durumlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Disiplinlerarası Yenilik Araştırmaları Dergisi*, 1(2), 148-155.
- Trenkwalder, C., Kohlen, R., Hogl, B., Metta, V., Sixel Doring, F., Frauscher, B., Hulsmann, J., Martinez Martin, P., Chaudhuri, K.R. (2011). Parkinson's Disease Sleep Scale-Validation of the Revised Version PDSS-2. *Mov Disord.* 26(4): 644-52.
- Uslu, Y., Korkmaz, F.D. (2016). Yoğun Bakım Hastalarında Uyku: Hemşirelik Bakımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2015;12 (3): 156-161.
- Yıldız, F. T., Aydın, H. T. (2013). Uyku Hijyeni Eğitiminin Koroner Yoğun Bakım Sonrası Hastaların Uyku Kalitesine Etkisi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 17(1), 1-7.
- Yılmaz Dinç, S., Koçhan, K., Zat, Z. (2016). The Validity and Reliability of The Bedtime Procrastination Scale. *International Journal of Humanities and Social Science Invention.* 57-62.
- Zengin, N. (2015). Yoğun Bakım Ünitesinde Yaşlı Hastalarda Uyku Sorunları ve Çözüm Önerileri. 19, 80-87.



BÖLÜM 18

ANATOMİ EĞİTİMİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Saim Betül BAYGELDİ¹

Barış Can GÜZEL²

1 Dr. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Elazığ/Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4403-8663

2 Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Elazığ/Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2504-120X

Giriş

Bilgi ve iletişim teknolojileri alanında yaşanan gelişmeler, öğretim materyallerinin nitelik ve niceliğini arttırmıştır. Gelişen teknolojiler, öğrencilerin seviyelerine ve ilgilerine uygun, aktif katılımlarını destekleyen ve gerçek yaşam durumlarına elverişli öğrenme ortamları sağlamaktadır. Bu noktada bilgisayar destekli öğretim, öğrencilere bireysel hızlarında öğrenme, kişisel öğrenme ilkelerini bilgisayar teknolojisiyle birleştirme ve öğretim sürecine aktif olarak katılma olanağı sağlar. Ayrıca bilgisayar destekli öğretim materyalleri aracılığıyla hazırlanan çoklu ortam uygulamaları, öğrencilerin bu tip öğrenme materyalleriyle etkileşime girmelerini ve kişisel öğrenme stillerine göre materyal seçmelerini sağlayarak öğrenmeyi kolaylaştırdığından, eğitim alanında ilgi çekmektedir (Alessi ve Trollip, 2001).

Sağlık alanında bilgisayarların yaygın kullanılması sağlık enformatiği adı altında bilim dalının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. 19. Yüzyılın sonunda Wilhem Conrad Röntgen'in bir rastlantı ile X-ışınlarını keşfetmesi sonucunda görüntüleme sağlık alanında teşhis için kullanılan non-invazif muayene yöntemleri arasında yerini almıştır. Tıbbi görüntüleme sağlık sektöründe tanı koymak için yaygın şekilde kullanılan bir yöntemdir. Tıbbi görüntüleme kullanılmakta olan teknolojiler her geçen gün daha fazla gelişmektedir. Tıbbi görüntü elde işlemine Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve nükleer tip örnek verilebilir (Gezer, 2021).

Yumuşak dokuların ve derinin renk, hacim ve yüzey değişikliklerinin temassız objektif ölçümü ile uzun süre sabit kalan vücuttaki yumuşak dokuların durumu ve olası değişiklikleri izlenebilir. Epidermal hücrelerde melanin yıkımına neden olan UV radyasyonu gibi iç ve dış faktörlerin etkisiyle uzun süre sabitlenen vücut dokularında değişiklikler meydana gelir. Temassız izleme yöntemlerinin öncü gelişimi 1960'larda V.I. Mozolesi'nin bir parçası olan bir Moskova laboratuvarı tarafından başladı. Bazı mumyalar ayrıca iyi korunmuş yumuşak dokulara sahip olabilir. Durumlarını ve devam eden değişiklikleri değerlendirmek için şu analizleri yapmak gerekir: fotoğraf dokümantasyonu, CT taraması, 3D yüzey taraması, kolorimetri ve çeşitli mikrobiyolojik, mikroskopik, biyokimyasal ve kimyasal analizler. Analiz edilen vücudun durumu, bu tür temassız yöntemler veya minimal invazivlik ile yöntemler kullanılarak belirlendikten sonra, düzenli vücut bakımı ve izlemesi yapmak mümkündür (Frishons et al., 2022).

Görüntüleme yöntemleri

Temel Radyoloji bilgileri:

X-ışınları 1985 yılında Wilhelm Cormack Röntgen tarafından keşfedilmiştir. İleri zamanlarda sağlık alanında kullanımına geçiş yapmakla beraber ileri görüntüleme tekniklerinde kullanılmaya başlanmıştır.(Tuncel 2007, Olgar 2015, Kaya 2016a) Sağlık alanında kullanılan enerji çeşitleri bilgisayarlı

tomografide X ışınları, Nükleer tıpta gama ışınları, manyetik rezonans görüntülemesinde radyo dalgaları ve ultrasonografide ise ses dalgaları kullanılmaktadır.(Tuncel 2007, Kaya, 2016b)

Digital Röntgen

Alman fizikçi Wilhelm Roentgen'in 1895 yılında x-ışınlarını keşfinden sonra kullanılmaya başlanan konvansiyonel röntgen tıbbi bilimlerde özellikle de cerrahide önemli bir yere sahiptir (Alkan, 1999). Günümüzde konvansiyonel radyografi dijital radyografiye göre daha yaygın olarak kullanılsa da her geçen gün bu kullanımda bir azalma meydana gelmektedir. Bu azalmanın başlıca sebepleri görüntülerde meydana gelen doğru olmayan gri tonlama etkisi ve hastanın maruz kaldığı yüksek doz radyasyon seviyesidir (Bansal, 2006). Konvansiyonel röntgende oluşan görüntü bir film üzerinde oluşur ve bu görüntü üzerinde herhangi bir değişiklik yapılması mümkün olmamaktadır. Ayrıca oluşan görüntülerin saklanması ve başka bir yere aktarılması da oldukça güçtür (Alkan, 1999; Bansal, 2006; Garmer ve ark., 2000).

Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi köken olarak tomos (kesit) ve Graphia(görüntü) kelimelerinin birleşimiyle oluşmaktadır.X ışınları ile nesnenin kesitsel olarak incelenmesi temeline dayanmaktadır. (Baykal ve Oyar, 2003; Tuncel, 2007; Capello ve Cauduro, 2008). Tıbbi uygulamaları ilk olarak Güney Afrikada Cape Town'daki bir hastanede tedavi geliştirmek için AM Cormarck tarafından gerçekleştirilmiştir(Kalender, 2006). Bilgisayarlı tomografinin ilk pratik uygulamasını da 1972 yılında İngiliz Hounsfield tarafından gerçekleştirilmiştir. (Hounsfield, 1973). Bilgisayarlı tomografide kesitler tüp ve dedektörün nesne etrafında döndürülmesi ile edilir. (Adapınar, 2016a) Kesitlerin birleştirilip 3 boyutlu model oluşturulmasına rekonstrüksiyon denir. Elde edilen 3 boyutlu görüntülerde tedavi protokolü oluşturulmasında, Patolojik vakalarda ve anatomi de ise düzensiz yapı ve organların görüntülenmesinde kullanılır.(Verhoff ve ark., 2008; Sarıtaş, 2015) Cerrahi işlemler öncesi kemik hacmi hesaplanması, yapılacak implant pozisyonları, kemik açıları gibi operasyonel katkı sunarken, bilgisayarlı tomografi yüksek çözünürlüklü yumuşak doku görüntülerinin elde edilmesinde sağlar. (ASC. Siu ve ark., 2010)

Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)

Mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) ilk olarak 1980'lerin başında geliştirildi (Elliot, 1982). Tezgah üstü sistemlerde, X ışını konisi, X ışını ışını büyütmek için kullanılır. Böylece, Feldkamp ve ark. (Feldkamp, 1984) 1980'lerin sonlarında tezgah üstü mikro-BT'yi büyük ölçüde kolaylaştırdı.

BT, bir nesne boyunca bir eksen etrafında birçok görüş açısında X-ışını projeksiyon görüntülerinin elde edilmesini ve daha sonra, bitişik transaksi-

yal dilimlerin ince tomografik görüntülerinden oluşan bir yığın oluşturmak için bir tomografik yeniden yapılandırma algoritmasının uygulanmasını içeren üç boyutlu (3B) bir X-ışını görüntüleme yöntemidir. Transaksiyel görüntüler voksellerden oluşur. Bir numune genellikle, sabit bir X-ışını kaynağı ve bir X-ışını görüntüleme dizisinden oluşan bir sistem içinde dikey bir eksen etrafında döndürülerek taranır. Canlı hayvanlar genellikle yatay olarak konumlandırılır ve X-ışını kaynağı ve görüntüleme dizisi hayvanın içinden yatay bir eksen etrafında döndürülerek taranır. Mikro-BT terimi yaygın olarak milimetre altı voksel çözünürlüğüne sahip BT tarayıcıları için kullanılsa da, günümüzde daha uygun bir genel isim mikroskobik BT'dir. Uzamsal çözünürlüklerine bağlı olarak üç mikroskobik BT seviyesi vardır: mini-BT, mikro-BT ve nano-BT. Yine de, "mikro-BT" terimi bunların genel adı olarak kullanılmaya devam edecektir (Flannery ve ark., 1987; Sasoy, 1987).

Ultrasonografi(USG)

İlerleyen teknolojiyle beraber tanı koyma amaçlı yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılmaktadır. Canlılar sadece 20 Hz ile 20.000 Hz arasındaki ses dalgalarını algılayabilmektedir. Hekimlikte görüntüleme amacıyla kullanılan ultrason 20 kHz ile 10 MHz arasında kullanılmaktadır(Web 2003). USG'de yüksek frekanslı ses dalgalarının yumuşak doku ve parankimal organlardan yansıyarak görüntü oluşturma prensibine dayanır. Ses dalgaları hava dolu organlar ve kemik yapılarında sesin yansımaları zor olacağından incelemede zorluk çıkardığı bilinmektedir.(Waldron 2003;Lorente ve ark 2012;Beatty 2012)

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG):

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) bilgisayarlı tomografide(BT) olduğu kesit şeklinde görüntü elde etme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografide iyonize radyasyon kullanılırken, manyetik rezonans radyo dalgaları kullanılır(Ceydeli 2000; Koçak 2009; Demir 2011). Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) rutin olarak kliniklerde rutin olarak kullanılır.Doku kontrast rezolüsyonu en yüksek olan görüntüleme sistemidir.Özellikle yumuşak doku görüntülemesinde en iyi teknik manyetik rezonanstır.Patolojik dokularda hastalığın net bir şekilde tanı konulmasında en etikili yöntemlerdendir(Ceydeli 2000,Koçak 2009). MRG'de genel olarak canlı hayvan görüntüleri alınmasında son yıllarda fresh(taze) veya formaldehitli beyin dokularının düşük kesit kalınlığı ile beyin yapılarının üç boyutlu modelleri yapılmaktadır(Edlow ve ark 2019, Henssen ve ark 2019).

Anatomi çalışmalarında kullanılan bu teknikte formaldehit'te bekletilmiş beynin sapında nucleus ve yolakları üç boyutta modellenmiştir(Rushmore ve ark 2020). Bununla birlikte bazı çalışmalarla stretaktik beyin anatomik atlaslar yapılmasında katkı sağladığı bilinmektedir(Johnson ve ark 2019). Postmortem köpek beyininde alınan MRG görüntüleri ile görme yollarının

anatomik yapıları ortaya çıkarılmıştır(Peterson ve ark 2016). Beyinde gerçekleşen bazı hormonal çalışmalarda örneğin fizyolojik çalışmalarda MRG kullanılmaktadır. Gonadal hormonların cinsiyet açısından beyindeki morfolojik ve fizyolojik dağılımlarını MRG ile ortaya çıkarabileceğini ortaya koymuşlardır(Barrière ve ark 2019). Deneysel çalışmalarda MRG tekniği ile incelenmektedir. Koyunun beyinde dexamethasone ilacının dağılımlarının gelişimsel olarak etkileri incelenmiştir(Yates ve ark 2020).

Üç Boyutlu Rekonstrüksiyon

Beşeri hekimlikte olduğu kadar veteriner hekimlikte de, patolojik tanı için birçok noninvazif görüntü tekniği kullanılmaktadır. En sık kullanılan teknikler arasında BT ve MRG yöntemleri gelmektedir. Genel olarak bu yöntemlerle, vücuda ait önemli yapıların anatomik ilişkisini göstermeyi zorlaştıran bir dizi 2B görüntü üretilir. 2B görüntüler, uluslararası standart DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) dosya biçiminde dijital olarak depolanır ve veri dönüştürme için ekstra maliyet olmaksızın farklı tıbbi sistemler ile çalıştırılmaktadır. Bu dosya biçimi, 3B yeniden yapılandırma ve kesitsel görüntüler ile ilgili gerekli verileri içerir. 2B görüntüleri içeren DICOM dosyaları için özel olarak geliştirilmiş yazılım programları ile ilgilenilen bölge için 3B modeller üretilmektedir. Yazılımlar sayesinde incelenen bölgenin anatomik yapısı açıkça gösterilebilmekte, ölçülebilmekte, vurgulanabilmekte veya aynı anda ayrı ayrı bölümlendirilebilmektedir (Freitas ve ark., 2011; Özkadif ve Eken, 2015). Ayrıca 3B olarak yeniden yapılandırılmış görüntüler cerrahi operasyonlar öncesi ilgili bölgenin anatomisi hakkında bir kılavuz olarak kullanılmaktadır (Estai ve Bunt, 2016; Kim ve ark., 2012; Murgitroyd ve ark., 2015).

Medikal Alanda 3 Boyutlu Baskılama

Üç boyutlu baskı temel olarak; plastik, metal, seramik, toz, sıvı, hatta canlı hücre gibi materyallerin katmanlar halinde birleştirilmesiyle veya biriktirilmesiyle yapılan bir nesne üretim yöntemidir. Charles Hull, 1980'lerin başında "stereolitografi" olarak adlandırdığı 3B baskıyı icat etmiştir. Mühendislik fiziği alanında lisans derecesine sahip olan Hull, Kaliforniya'daki "Ultra-Violet Products" şirketindeki fotopolimerlerden plastik nesnelere üretmek için çalışmalarda bulunmuştur. Stereolitografi'de, bir bilgisayar destekli tasarım (Computer Aided Design-CAD) dosyasındaki verileri yorumlamak için bir STL (Surface Tessellation Language) dosya formatı kullanılır ve bu dosya bilgileri elektronik olarak 3B yazıcıya iletilir. STL dosyasındaki veriler, basılacak olan nesnenin rengi, dokusu ve kalınlığı gibi bilgileri içermektedir (Gross ve ark., 2014; Ventola, 2014).

Plastinasyon

Anatomi tip eğitiminin önemli bir parçası olarak görülse de, ideal ana-

tomi pedagojisi yöntemi hakkında bir tartışma vardır (Papa ve Vaccarezza, 2013). Brenner ve ark. (2003) anatomi eğitiminin altı tekniğini tanımladı: (1) dersler, (2) öğrenciler tarafından kadavra diseksiyonu, (3) proseksiyon yapılan örneklerin incelenmesi, (4) modellerin kullanımı, (5) canlı ve radyolojik anatomi öğretimi ve (6) bilgisayar tabanlı öğrenme [sanal gerçeklik, artırılmış gerçeklik ve üç boyutlu (3B) yeniden yapılandırma] (Estai ve Brunt, 2016). Estai ve Bunt'a (2016) göre anatomi öğretim uygulamaları için eleştirel inceleme, anatomi eğitimi için tek bir yöntem yoktur ve öğretim yöntemlerinin bir kombinasyonu gereklidir. Bunlar arasında, kadavra diseksiyonu, özellikle 3D baskı anatomik görüntüleri kullanarak, anatomi öğrenimi için yeri doldurulamaz bir öğretim aracıdır (Abou Hashem ve ark., 2015). Bununla birlikte, günümüzde ölüm sonrası vücut bağıışı önemli ölçüde azalırken, kadvraların bakımının zorluğu hakkında endişeler dile getirildi (Dhanwate ve Gaikwad, 2015; Jadhay ve ark., 2016).

Yirmi yılı aşkın bir süredir, von Hagens (1977) tarafından tanıtılan, su ve lipidlerin kürlenebilir polimer (Riederer, 2014) ile yer değiştirmesini içeren plastinasyon tekniği, dokuların korunması için yararlı bir araç haline geldi. Yenilikçi teknik, şeffaf vücut dilimlerinin üretimi ve anatomik yapıların ayrıntılı gösterimi için de kullanıldı (Von Hagens, 1987).

Plastinasyon tekniğinde doku suyu ve lipidler kürlenmiş polimerler ile değiştirilir. Kullanılan polimer sınıfı, numunenin mekanik (esnek veya sert) ve optik (opak veya şeffaf) özelliklerini belirler. Plastinatlı numuneler kuru, kokusuz ve dayanıklıdır; hatta yapısal detayları histolojik seviyeye kadar korurlar. Plastinasyon tüm dünyada 150'den fazla anatomi, patoloji, adli bilim ve biyoloji bölümünde uygulanmaktadır. Bu süre zarfında, çeşitli yeni teknikler geliştirildi ve çok çeşitli deneyimler biriktirildi (Von Hagens, 1987).

Plastinasyon, elde edilmek istenen son ürünün yapısına göre temel olarak 3 farklı yöntemle yapılabilmektedir. Bunlar silikon plastinasyonu, polyster plastinasyonu ve epoksi plastinasyonudur (DeJong ve Henry, 2007; Ekim ve ark., 2014a; Ekim ve ark., 2014b).

Kolorimetre

Fiziksel bir nesneden yansıyan ışık, baskın dalga boyu, spektrumun diğer bölümlerine göre baskın dalga boyu bölgesindeki yansımanın göreceli büyüklüğü ve yansıyan radyasyonun mutlak yoğunluğu ile nicel ve nitel olarak karakterize edilebilir. Bu fiziksel nitelikler, algılanan rengin ton, doygunluk ve parlaklık olarak adlandırılan psikofiziksel niteliklerine karşılık gelir ve bu nedenle renk, üç bileşenli bir nitelik olarak görünür. Pratikte, spektral ölçümlerin (yansıma eğrileri) sonuçlarını uygun bir matematiksel modelle kolorimetrik koordinatlara dönüştürmek uygundur, çünkü bunlar daha sezgisel ve nesnel bir kromatiklik karşılaştırmasına ve değerlendirmesine izin verir. Daha sonra kolorimetrik koordinatların hesaplanmasına üç bileşen girer:

kaynağın emisyon spektrumu (standart aydınlatıcılar olarak adlandırılanlardan biri), nesnenin yansıma spektrumu ve üç renk eşleşmesi ile x , y , z fonksiyonları tanımlanan gözlemcinin özellikleri. Temel tristimulus değerleri X , Y , Z , spektral bir ürün olarak elde edilir (Astahov, 2000; Frišhons et al., 2022).

Hesaplanan değerler ayrıca, rengin görselleştirilmesini ve objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan uygun renk uzaylarına (belirli bir renk organizasyonu) dönüştürülür. X , Y , Z değerlerinin basit bir normalizasyonu ile x ve y koordinatlarının elde edildiği ve kromatik diyagram olarak adlandırılan şekilde görselleştirilen Yxy uzayı, temel ve tarihsel olarak ilk renk uzayı olarak benimsenmiştir. Dezavantajı, karşılaştırılan örneklerin iki koordinatının geometrik mesafesinin görsel olarak algılanan farkın derecesine karşılık gelmemesi gerçeğiyle kendini gösteren orantısızlıktır. Bu orantısızlıktan zarar görmeyecek renk uzayları tasarlamak için az çok başarısız birkaç girişimden sonra, $L^* a^* b^*$ alanı daha sonra tanımlandı ve X , Y , Z değerlerinin doğrusal olmayan dönüşümü ile yaygın olarak kabul edildi, burada parlaklık bileşeni L^* ve kromatik bileşenler a^* , b^* elde edildi. Böylece, elde edilen alan çok daha tekdüze ve orantılıdır, yani, bu tür bir uzayda karşılaştırılan iki noktanın geometrik mesafesi aşağı yukarı bu alanın tüm hacmindeki renk örnekleri arasında öznel olarak hissedilen sapmanın derecesine karşılık gelir (Frišhons et al., 2022).

Uzun süre sabitlenmiş cisimler üzerinde periyodik kolorimetrik ölçümlerin yapılması, örneğin deride meydana gelen ve ikincil bileşiklerin oluşumunun eşlik ettiği oksidatif süreçlerin neden olduğu değişiklikleri izlemek için önemlidir. Bu tür değişiklikler UV radyasyonundan kaynaklanabilir. Kollajenin alkali hidrolizatlarındaki değişiklikler, bir kromofor oluşumuyla birlikte derinin renginde açık sarıdan koyu sarıya doğru değişikliklere neden olur ve sonunda sarının sadece biraz fark edilebilir bir renk olduğu bir renk tonuna ilerler. Enzimatik olmayan bir glikosilasyon da gerçekleşebilir; bu sürece floroforların ve kromoforların oluşumu eşlik eder. Tarif edilen süreçler cildin spektrofotometrik ve florometrik özelliklerinde değişikliklere neden olur (Vasilevskij, 2004; Vasilevskij ve diğerleri, 2009).

Fotogrametri

Fotogrametri, elektromanyetik radyant görüntü ve diğer fenomenlerin fotoğrafik görüntülerini ve modellerini kaydetme, ölçme ve yorumlama süreci yoluyla fiziksel nesnelere ve çevre hakkında güvenilir bilgi elde etme bilimi ve teknolojisidir.(arc 1936) Fotogrametrinin birçok çeşidi vardır.

Bir örnek, iki boyutlu verilerden (yani görüntülerden) üç boyutlu ölçümlerin çıkarılmasıdır; örneğin, fotoğrafik görüntü düzlemine paralel bir düzlemde uzanan iki nokta arasındaki mesafe, görüntünün ölçeği biliniyorsa, görüntü üzerindeki mesafeleri ölçülerek belirlenebilir.

Bir diğeri, fiziksel tabanlı işleme amacıyla malzemelerin fotoğraflarından albedo, aynasal yansıma, metaliklik veya ortam tıkanıklığı gibi nice-likleri temsil eden doğru renk aralıklarının ve değerlerinin çıkarılmasıdır. Fotogrametrik analiz, bir fotoğrafa uygulanabilir veya yüksek hızlı fotoğrafçılık ve uzaktan algılamayı kullanarak karmaşık 2D ve 3D hareket alanlarını tespit etmek, ölçmek ve kaydetmek için ölçümleri ve görüntü analizini artan doğrulukla art arda tahmin etme girişiminde hesaplama modellerine besleyerek kullanılabilir.(wiki)

Fotogrametri sağlık alanlarında ölçüm alanının zor olduğu anatomik yapılarda ve morfometrik çalışmalarda, çalışma yapılmak istenilen model üzerinde ölçüm yapmak oldukça avantajlıdır.(meise 2014)Bir diğer avantajı ise çalışma yapılmak istenilen canlı üzerinde sağlık açısından radyasyona maruz kalmasını engellemektedir. Ayrıca maliyet olarak diğerlerine nazaran daha maliyeti düşüktür.(chang 2014)

Fotogrametride morfometri çalışmalarından Ölçüm noktaları doğru-ndan-doğruya değil de maddenin iz düşümünden yapılmaktadır. Bu nedenlerden dolayı birçok alanda kullanılmaktadır (ege 2002).

İnsan ve hayvan kemiklerinde özellikle düzgün olmayan şekillerde yüzey analizi ve morfometri çalışmak oldukça zor olduğu görülmüştür. Şekillerin 3 boyutlu modellerini oluşturmak için farklı teknikler mevcuttur.3 boyutlu modelleri oluşturmak için fotogrametri hem doğruluk hem de maliyet açısından oldukça uygun bir tekniktir.(şeker 2002)

Artırılmış Gerçeklik

Bilgisayar grafiklerini gerçek dünya üzerine yerleştirme yeteneğine genellikle Artırılmış Gerçeklik (AR) denir. Sürükleyici Sanal Gerçekliğin aksine, AR arayüzleri, kullanıcıların gerçek dünyayı gerçek konumlara ve nesnelere eklenmiş sanal görüntülerle aynı anda görmelerine olanak tanır. Bir AR arayüzünde, kullanıcı dünyayı, çevredeki ortamın videosu üzerinde şeffaf veya üst üste bindiren elde taşınan veya başa takılan bir ekran (HMD) aracılığıyla görüntüler. AR arayüzleri, kullanıcıları gerçek dünyadan ekrana çeken diğer bilgisayar arayüzlerinden farklı olarak gerçek dünya deneyimini geliştirir (Zachary ve ark., 1997)

Son yirmi yılda, artırılmış gerçeklik (AR) uygulamaları giderek daha fazla dikkat çekiyor. AR ilk olarak 1990'larda, uygulamaların pilotların eğitimi ile ilgili olduğu zamanlarda kullanıldı. 2011 Ufuk Raporuna göre, AR, 3B uzay üzerinde bilgi katmanlaması ile dünyanın yeni deneyimlerini yaratır ve öğretme, öğrenme, araştırma için yeni fırsatlar sağlamak için AR'nin önümüzdeki 2-3 yıl içinde benimsenmesini önerdi. AR, sanal nesnelere veya fiziksel nesnelere veya ortamların üst üste bindirilmesinden yararlanarak, öğrenme deneyimlerini artırmak için sanal nesnelere ve gerçek ortamların

anamlı bir şekilde bir arada var olduğu karma bir gerçeklikle sonuçlanır (Azuma, 1999; Behringer ve ark., 2001).

Eğitimde AR'nin avantajlarını, sınırlamalarını, etkililik zorluklarını vb. bildiren çok sayıda yayınlanmış çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, AR yeni gelişen bir teknoloji olduğundan, daha fazla öğrenci merkezli öğrenme senaryosu oluşturmak için AR'nin nasıl kullanıldığını açıklayarak eğitim ortamlarında kullanımının ilerlemeleri ve gerçek etkisi hakkında bir genel bakış elde etmek önemlidir (Elford, 2013; Zhu ve ark., 2004; Squire, 2007).

Kaynaklar

- Abou Hashem Y, Dayal M, Savanah S, Štrkalj G (2015) The application of 3D printing in anatomy education. *Med Educ Online* 20:10.
- Adapınar, B. (2016a). Bölüm-15. BT Fiziği. Kaya, T. (Ed.). (2016). *Temel Radyoloji Tekniği* 5. Baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 315-322.
- Alessi, S.M. ve Trollip, S.P. (2001). *Multimedia for learning: Methods and development*. Boston, MA; Allyn and Bacon.
- Alkan Z (1999). *Veteriner Radyoloji*. 1. Baskı. Ankara. Mina Ajans. s.: 82-83, 94-95, 106-111.
- Anonim “*Archaeological Photography*”, *Antiquity*, vol. 10, pp. 486–490, 1936 <https://tr.wikipedia.org/wiki/Fotogrametri>.
- Astahov Ju.Ju. 2000: K voprosu o primeneniı metoda profilometriı dlja količestvennoj otsenki rel'yefa kozhi čeloveka. *Biomedicinskie tehnologii: Sb. nauch. Rabot. Trudy mezhdedomstvennogo nauchno-issledovatel'skogo i uchebno-metodičeskogo centra biomedicinskih tehnologij*. [On the issue of applying the profilometry method for quantitative assessment of the relief of the human skin. *Biomedical technologies: scientific works. Proceedings of the interdepartmental research and educational - methodological center of biomedical technologies*]. 9: 110-115 [In Russian].
- Azuma, R. T. (1999). The challenge of making augmented reality work outdoors. *Mixed reality: Merging real and virtual worlds*, 1, 379-390.
- Bansal GJ (2006). Digital radiography. A comparison with modern conventional imaging. *Postgrad Med J.*, 82: 425-428.
- Barrière DA, Ella A, Adriaensen H, Roselli CE, Chemineau P, Keller M, 2019. In vivo magnetic resonance imaging reveals the effect of gonadal hormones on morphological and functional brain sexual dimorphisms in adult sheep. *PSYCDE*, 109, 1-12.
- Baykal, B. ve Oyar O. (2003). Bölüm-4: Bilgisayarlı Tomografi Fiziği. Oyar, O. ve Gülsoy U.K. (Ed), *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Ankara; Rekmay Ltd Şti. 231-276.
- Beatty J. *The radon transform and the mathematics of medical imaging*. Waterville: Colby College, 2012 [cited 2021 Feb 15].
- Behringer, R., Mizell, D., & Klinker, G. (2001, August). International Workshop on Augmented Reality. *VR News*, 8(1). <http://www.vrnews.com/issuearchive/vrn0801/vrn0801augr.html> adresinden 3 Eylül 2013 tarihinde ulaşılmıştır.
- Brenner E, Maurer H, Moriggl B, Pomaroli A (2003) General educational objectives matched by the educational method of a dissection lab. *Ann Anat* 185(173):229–230.
- Caudell, T. P., ve Mizell, D. W. (1992). Augmented reality: An application of heads-up display technology to manual manufacturing processes. In *System*

- Sciences, 1992. Proceedings of the Twenty-Fifth Hawaii International Conference on (Vol. 2, pp. 659-669). IEEE.
- Capello, V. ve Cauduro, A. (2008). Clinical technique: Application of computed tomography for diagnosis of dental disease in the rabbit, guinea pig, and chinchilla. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 17, 93-101.
- Ceydeli N, 2000. Radyoloji görüntüleme tekniği. İzmir, Merit Medikal Teknolojiler, s. 251-307.
- Cover, S. A., Ezquerra, N. F., O'Brien, J. F., Rowe, R., Gadacz, T., ve Palm, E. (1993). Interactively deformable models for surgery simulation. *Computer Graphics and Applications*, IEEE, 13(6), 68-75.
- Dejong K, Henry RW (2007). Silicone plastination of biological tissue: Coldtemperature technique Biodur™ S10/S15 technique and products. *J Int Soc Plastination.*, 22: 2-14.
- Demir M, 2011. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. 3. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, s. 154-69.
- Dhanwate AD, Gaikwad MD (2015) Plastination a boon to medical teaching & research. *Int J Sci Res* 4(5):1550–1553.
- Edlow BL, Mareyam A, Horn A, Polimeni JR, Witzel T, Tisdall MD, Augustinack JC, Stockmann JP, Diamond BR, Stevens A, Tirrel LS, Folkerth RD, Wald LL, Fischl B, Kouwe AVD, 2019. 7 Tesla MRI of the ex vivo human brain at 100 micron resolution. *Sci Data*, 6 (244), 1-10.
- Ege A., Şeker D.Z., Tuncay İ., Duran Z., 2002. Radius distal eklem yüzünün digital fotogrametrik yöntemle ölçme değerlendirmesi, VIII. Congress Book of the Turkish Society for Surgery of the hand and upper extremity, 21/10: 128-132, Adana.
- Eken E, Çorumluoğlu Ö, Paksoy Y, Beşoluk K, Kalaycı İ (2009). A study on evaluation of 3D virtual rabbit kidney models by multidetector computed tomography images. *Anatomy*, 3: 40-44.
- Ekim O, Tunalı S, Hazıroğlu Rm, Ayvalı M (2014a). Evcil memeli hayvanlarda böbreklerin soğuk ortam tekniği ile silikon plastinasyonu. *Vet Hekim Der Derg.*, 85(2): 1-11.
- Ekim O, İnsal B, Bakıcı C, Hazıroğlu RM, Akgün RO (2014b). Yılanlarda Soğuk Ortam Tekniği ile Tüm Vücut Silikon Plastinasyonu. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.*, 1(1): 1-14.
- Elford, M. D. (2013). Using tele-coaching to increase behavior-specific praise delivered by secondary teachers in augmented reality learning environment.(Unpublished doctoral dissertation) University of Kansas, the United States.
- Estai M, Bunt S (2016). Best teaching practices in anatomy education: A critical review. *Annals of Anatomy*, 208: 151-157.
- Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. 1984. Practical cone-beam algorithm. *J.Opt. Soc.Am.A*1:162–91

- Freitas EP, Noritomi PY, Silva JVL (2011). Use of rapid prototyping and 3D reconstruction in veterinary medicine. In: *Advanced Applications of Rapid Prototyping Technology in Modern Engineering*. Ed.: Hoque, M.E., InTech. Chapter 7.
- Frišhons, J., Koutecký, T., Dzik, P., Dzetkuličová, V., Melnyk, O. P., & Guminskyi, Y. Y. (2022). Comparative analysis of possibilities for contactless monitoring of tissue condition in bodies undergoing long-term preservation.
- Garmer M, Hennigs SP, Jager HJ, Schrick F, Loo T, Jacobs A, Hanusch A, Christmann A, Mathias K (2000). Digital Radiography Versus Conventional Radiography in Chest Imaging: Diagnostic Performance of a Large-Area Silicon Flat-Panel Detector in a Clinical CT-Controlled Study. *AJR.*, 174: 75-80.
- Gezer, M. (2021). Tıpta Görüntü İşleme Yöntemleri.
- Gross BC, Erkal JI, Lockwood SY, Chen C, Spence DM (2014). Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. *Anal Chem.*, 86: 3240-3253.
- Henssen D, Mollink J, Kurt E, van Dongen R, Bartels R, Grabetael D, Kozicz T, Axer M, Van Cappellen van Walsum AM, 2019. Ex vivo visualization of the trigeminal pathways in the human brainstem using 11.7T diffusion MRI combined with microscopy polarized light imaging. *Brain Struct Funct*, 224, 159-70.
- Hounsfield, GN. Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography): Part 1. Description of System. *Br. J. Radiol.*, 1973;46(552):1016-1022.
- Jadhav A, Kulkarni PR, Chakre G (2016) Plastination: a novel way of preserving tissues. *Al Ameen J Med Sci* 9(4):212–214.
- Johnson PJ, Janvier V, Luh W-M, FitzMaurice M, Southard T, Barry EF, 2019. Equine stereotactic population average brain atlas with neuroanatomic correlation. *Front Neuroanat*, 13 (89), 1-13.
- Kalender, WA. X Ray Computed Tomography. *Phys. Med. Biol.*, 2006;51(13):29.
- Kaya, T. (2016a). Bölüm-1. Radyoloji Tarihi. Kaya, T. (Ed.). (2016). *Temel Radyoloji Tekniği 5. Baskı*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 2-5.
- Kaya, T. (2016b). Bölüm-21. Radyonüklid Görüntüleme. Kaya, T. (Ed.). (2016). *Temel Radyoloji Tekniği 5. Baskı*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 445-453.
- Kaya, T. (2016c). Bölüm-2. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri ve Ana Prensipleri. Kaya, T. (Ed.). (2016). *Temel Radyoloji Tekniği 5. Baskı*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 7-10.
- Kim M, Huh KH, Yı WJ, Heo MS, Lee SS, Choi SS (2012). Evaluation of accuracy of 3D reconstruction images using multi-detector CT and cone-beam CT. *Imaging Sci Dent.*, 42: 25-33.
- Koçak A, 2009. Karotis arter ve periferik arter lezyonlarının değerlendirilmesinde renkli doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi, çok kesitli bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve dijital substraksiyon anjiyografi bulguları-

- nın karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Lorente-Ramos RM, Armán JA, Muñoz-Hernández A, Gómez JM, de la Torre SB.US of the Eye Made Easy: A Comprehensive How-to Review with Ophthalmoscopic Correlation. *Radiographics*. 2012;32(5):175-200 58.
- Meise K., Mueller B., Zein B., Trillmich F., 2014. Applicability of single-camera photogrammetry to determine body dimensions of pinnipeds: Galapagos sea lions as an example. *Plos One*, 9: 1-7.
- Murgitroyd E, Madurska M, Gonzalez J, Watson A (2015). 3D digital anatomy modelling - Practical or pretty? *The Surgeon*, 13: 177-180.
- Olgar, T. (2015). Bölüm-1: Temel Radyoloji Fiziği. Sancak, İ.T. (ed.) Temel Radyoloji. Ankara; Güneş Tıp Kitabevi, 3-36.
- Papa V, Vaccarezza M (2013) Teaching anatomy in the XXI century: new aspects and pitfalls. *Sci World J* 2013:310348.
- Peterson DE, Chen SD, Calabrese E, White LE, Provenzale JM, 2016. Automated segmentation of the canine corpus callosum for the measurement of diffusion tensor imaging. *NRJ*, 29 (1), 4-12.
- Riederer BM (2014) Plastination and its importance in teaching anatomy. Critical points for long-term preservation of human tissue. *J Anat* 224(3):309–315.
- Rushmore RJ, Wilson-Braun P, Papadimitriou G, Ng I, Rathi Y, Zhang F, O'Donnell LJ, Kubicki M, Bouix S, Yeterian E, s Lemaire JJ, Calabrese C, Johnson, GA, Kikinis R, Makris R, 2020. 3D Exploration of the Brainstem in 50-micron Resolution MRI. *Front Neuroanat*, 14 (40), 1-18.
- Sarıtaş, M.Z. (2015). Adli Tıp Uygulamalarında 3D (Üç Boyutlu) Teknolojinin Kullanımı. Denizli; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi.
- Sasov A. 1987. Non-destructive 3D imaging of the objects internal microstructure by microCT attach-ment for SEM.J. *Microsc.*147:169–924.
- Siu, ASC., Chu, FCS., Li, TKL., Chow, T.W., Deng, F. Imaging Modalities For Pre-operative Assessment in Dental Implant Therapy: An Overview. *Hong Kong Dent. J.*, 2010;7:23-30.
- Squire, K. D., ve Jan, M. (2007). Mad City Mystery: Developing scientific argumentation skills with a place-based augmented reality game on handheld computers. *Journal of Science Education and Technology*, 16(1), 5-29.
- Şeker D.Z., Duran Z., Ege A., 2002. Digital fotogrametrinin tıp alanında uygulanmasına bir örnek. 30. Yıl Sempozyumu, Konya.
- Tuncel, E. (2007). Klinik Radyoloji: Radyolojik Yöntemler. (Genişletilmiş 2. Baskı). Bursa; Nobel & Güneş Tıp Kitabevi,3-240.
- Vasilevskij VK. 2004: Opyt kompleksnogo primenenija objektivnyh metodov ocen-

ki reljefa i cveta kozhnogo pokrova cheloveka v kosmetologii. Biomedicinskie tehnologii i radioelektronika: ezhemesjachnyj nauchno-prikladnoj zhurnal. [Experience in the complex application of objective methods for assessing the relief and color of human skin in cosmetology. Biomedical Technology and Radio Electronics: Monthly Scientific and Applied Journal] 1-2: 68-76 [In Russian].

- Vasilevskij VK, Semkin VI, Golubev VP. 2009: Izuchenie vlijaniya faktorov vneshej sredy na cvet i strukturu fiksirovannoj kozhi cheloveka. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. [Study of the influence of environmental factors on the color and structure of fixed human skin. Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry Issues] 12 (2): 45-48 [In Russian].
- Ventola CL (2014). Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(10): 704-711.
- Verhoff, M. A., Ramsthaler, F., Krähhahn, J., Deml, U., Gille, R. J., Grabherr, S., Michael, J.T., Kreutz, K. (2008). Digital forensic osteology—possibilities in cooperation with the Virtopsy® project. *Forensic science international*, 174(2-3), 152- 156.
- Webb A. Introduction to Biomedical Imaging. IEEE Press Series on Biomedical Engineering, ed. M. Akay., Hoboken, New Jersey: JohnWiley & Sons, Inc.2003
- Waldron RG. Contact B-Scan Ultrasonography. Emory Eye Center. 2003:1-9. 57.
- Yates NJ, Feindel KW, Mehnert A, Beare R, Quick S, Blache D, Pillow JJ, Hunt RW, 2020. Ex vivo MRI analytical methods and brain pathology in preterm lambs treated with postnatal dexamethasone. *Brain sciences*, 10 (4), 1-16.
- Von Hagens G, Tiedemann K, Kriz W (1987) The current potential of plastination. *Anat Embryol* 175:411–421.
- Zachary, W., Ryder, J., Hicinbothom, J., & Bracken, K. (1997). The Use of Executable Cognitive Models in Simulation-based Intelligent Embedded Training. *Proceedings of Human Factors Society 41st Annual Meeting*. (pp. 1118-1122). Santa Monica, CA: Human Factors Society.
- Zhu, W., Owen, C. B., Li, H., ve Lee, J. H. (2004). Personalized in-store e-commerce with the promopad: an augmented reality shopping assistant. *Electronic Journal for E-commerce Tools and Applications*, 1(3), 1-19.



BÖLÜM 19

NÖROKİNİN B

Muşhap KURU¹

Merve Sena KUMCU²

1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, mushapkuru@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4409-251X

2 Araş. Gör., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, mervesenakumcu@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2630-8818

1. GİRİŞ

Üreme hormonları, gamet üretimi, fertilizasyon, fetal gelişim, doğum, yeni doğan gelişimi, ergenlikten yetişkinliğe ve yaşlanmaya kadar yaşamın tüm aşamalarını etkilemektedir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ve antagonistlerinin erken ergenlik, prostat kanseri, iyi huylu prostat hiperplazisi, endometriozis ve uterus fibroidleri gibi hormona bağlı çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kapsamlı uygulamaları yapılmaktadır. Ayrıca tüp bebek protokollerinin önemli bir bileşenidir. GnRH nöronlarını düzenleyen nöroendokrin peptitler, kisspeptin ve nörokinin B (NKB) de terapötik hedefler olarak tanımlanmaktadır (Millar & Newton, 2013).

Günümüzde GnRH'nin yeni agonist ve antagonistleri geliştirilmektedir. Üreme sisteminin düzenlenmesi, fotoperiyot, metabolik ürünler ve besinler, büyüme faktörleri, stres, enfeksiyon ve inflamasyon gibi bir dizi dış ve iç girdinin yanı sıra birçok merkezi ve çevresel büyüme faktörü ve hormon tarafından etkilenebilmektedir. Bu girdiler, gonadotropin salgılatıcı hormonun biyosentezini ve salgılanmasını düzenlemek için beyin ve hipotalamusa entegre edilmiştir. GnRH portal damarlar tarafından ön hipofize iletilir ve burada gonadotropin hücrelerindeki GnRH reseptörü (GnRH-R) ile birleşerek, luteinize edici hormonun (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) biyosentezini ve salgılanmasını sağlar. LH ve FSH daha sonra steroid ve peptit hormonlarının üretimini uyarmak için ovaryum ve testis üzerinde etkisini göstermektedir. Bu hormonlar, üreme fonksiyonunu düzenlemek için hipotalamus ve hipofizde pozitif ve negatif bir şekilde geri beslenir. GnRH'yi düzenleyen çeşitli dış ve iç faktörler, bunu merkezi sinir sistemi ile hipotalamustaki karmaşık bir nörotransmitter ve nöropeptid ağı aracılığıyla yapmaktadır. İnsanlarda, bu nöropeptidlerden ikisinin, kisspeptin ve nörokinin B'nin veya bunların inaktive edici mutasyonları vardır. Aynı kökten gelen reseptörler, pubertas ve yetişkinlikte oluşan infertilite de şekillenen olumsuzluklarda da kilit rol oynar ve bu nöropeptidlerin GnRH nöron aktivasyonundaki kritik rolü bilinmektedir (Millar vd., 2004; Millar & Newton, 2013; Seeburg vd., 1987)

Nörokininler, ortak bir C-terminal amino asit dizisini (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂) paylaşan ve madde P, nörokinin A ve B, nöropeptid K, nöropeptid gamma ve hemokinin-1'i içeren taşıkinin peptitleri (10-11 amino asit) ailesinin üyeleridir (Almeida vd., 2012; Page, 2005; Page vd., 2001).

Ön hipofiz bezinden LH ve FSH salgılanması ile ovaryum ve testis fonksiyonunun kontrolünü düzenlemek için hipotalamustan GnRH salgılanmasının düzenlenmesi yoluyla etki gösteren üreme ile ilgili ilaçlarından yeni terapötik olarak NKB antagonistlerine büyük ilgi gösterilmektedir (Skorupskaite & Anderson, 2022). Bunu, hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle gecikmiş ergenlik semptomları gösteren bireylerde NKB veya nörokinin 3 reseptöründe (NK3R) mutasyonun tanımlanmasıyla, insan hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin kontrolünde NKB sinyalinin zorunlu rolünü gösteren önemli

kanıtlardandır (Topaloglu vd., 2009).

Nörokinin B, insanlarda TAC3, insan olmayan primatlarda, sıgırlarda ve köpeklerde Tac3 ve kemirgenlerde Tac2 olarak adlandırılan preprotaşikinin-B geninden sentezlenen tek taşıkinidir. TAC3 öncül mRNA'sı, beşi preprotaşikinin B peptidini oluşturmak üzere çevrilmiş olan yedi ekzon içermektedir. Bu prepropeptit, pronörokinin B'yi ve ardından NKB'yi oluşturmak için enzimatik bölünmeye uğrar. Oluşan aktif peptidin birincil amino asit dizisi, ekson 5 tarafından kodlanır (Bonner vd., 1987; Kotani vd., 1986; Page vd., 2000). TAC3 öncü mRNA varyantları tarif edilmiştir, ancak NKB peptidi omurgalılar arasında geniş çapta değişiklik gösterebilmektedir (Page vd., 2009).

Nörokinin B, tercihen TACR3 geni tarafından kodlanan NK3R'ye bağlanır. Üç taşıkinin reseptörü tanımlanmıştır, ancak ilave reseptörlerin olabileceği ileri sürülmüştür (Grant vd., 2002; Pennefather vd., 2004). Üç reseptör (NK1R, NK2R ve NK3R). G-protein-bağlı reseptörlerin rodopsin benzeri ailesine aittir ve önemli yapısal homolojiyi paylaşır (Almeida vd., 2012; Rance vd., 2010). Madde P, nörokinin A ve NKB sırasıyla NK1R, NK2R ve NK3R için güçlü şekilde bağlanır, ancak her biri yeterince yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduklarında diğer reseptörlerde bir agonist görevi görebilir (Linden vd., 2000; Pennefather vd., 2004). NK3R tür farklılıkları, NKB–NK3R sisteminin farmakolojik çalışmasını karmaşıklaştırmıştır. Çoğu NK3R antagonisti, gerbil, kobay, köpek ve insan NK3R'leri üzerinde benzer aktiviteye sahiptir, ancak rat ve fare NK3R'sinde önemli ölçüde daha düşük etki gücüne sahiptir (Leffler vd., 2009).

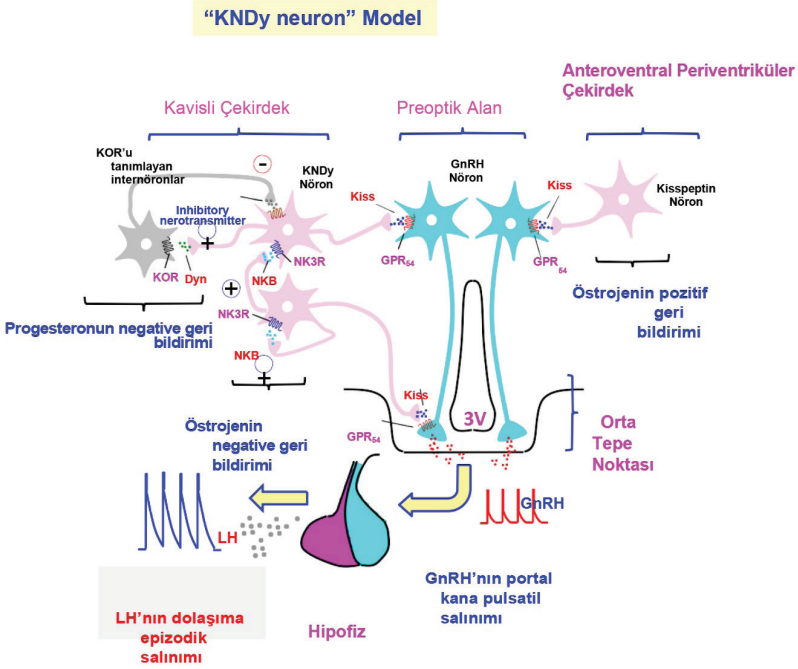
Yapılan bir çalışmada ovaryumdan sentezlenen cinsiyet hormonları ile nörokinin B arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (Rance & Young, 1991). Postmenopozal kadınların hipotalamusundaki infundibular (arkuat) çekirdekte (ARC) NKB ekspresyonu artış göstermektedir. NKB'nin üremenin düzenlenmesinde çok önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir. Hem TAC3 hem de TAC3R geninde homozigot fonksiyon kaybı mutasyonları olan bireyler hipogonadotropik hipogonadizm ve pubertal gelişim ile ilgili problem yaşamaktadırlar (Tusset vd., 2012; Young vd., 2010). Böylesi yapılan bildirimler sayesinde, GnRH sekresyonunun uyarılmasında ve birçok reproduktif fonksiyonlarının düzenlenmesinde NKB'nin önemli rolü daha iyi anlaşılmaktadır. Yeni hipotalamik nöropeptitlerin keşfi ve fizyolojik mekanizmalarının tanımı, yeni hipotalamik spesifik peptit agonistlerinin ve antagonistlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu tip yeni analoglar, hipotalamik-hipofiz fonksiyonunun düzensizliğinden kaynaklanan çok sayıda endokrinolojik bozukluk için yeni tedavi seçenekleri olarak geliştirilebilecektir. Nörokinin B'nin üreme fonksiyonunun düzenlenmesinde oynadığı temel rolün daha fazla analizi, şüphesiz NKB'nin potansiyel kullanımlarının daha da gelişmesine yol açacaktır (Szeliga vd., 2020).

2. NÖROKİNİN SENTEZ YOLLARI VE REPRODÜKTİF İŞLEVLERİ

Nörokinin B'nin üreme eksenindeki rolü ilk olarak, menopoz öncesi ve sonrası kadınların hipotalamusunda NKB'nin ekspresyonunu karşılaştıran nöroanatomi çalışmaları tarafından önerildi (Rance & Young, 1991). Menopoz sonrası kadınlarda, infundibular çekirdekteki nöronların bir alt kümesi hipertrofiye olmuştur ve NKB ve östrojen reseptörü α (ER α) mRNA'sını ifade ettiği gösterilmiştir (Rance vd., 1990; Rance & Young, 1991). Bu hipertrofiye nörokinin B nöronları, nöropeptid mRNA ekspresyonunda belirgin bir artış sergilediği ve menopoz öncesi kadınlara kıyasla GnRH nöronları ile daha sık aksosomatik ve aksodendritik temaslar oluşturduğu belirlenmiştir (Rance & Young, 1991). Bu olaylardan sonra, NKB'nin negatif östrojen geri bildirimine aracılık etmede bir rolü olduğunu öne sürüldü, bu sayede menopozda ovaryumda folikülün tükenmesi ile steroid geri bildirim kaybı, artan NKB aktivitesi ile sonuçlanmıştır. Yine GnRH'nin hipofizyal portal dolaşıma artan salgılanmasını ve dolayısıyla yüksek gonadotropin salgılama karakteristiğine de neden olmuştur. NKB'nin HPG ekseninin kontrolünde yer aldığı bildirilmesinden sonra ovariektomi sonrası NKB'nin arttığı ve östrojen replasmanının NKB gen ekspresyonunu azalttığı hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir (Abel vd., 1999; Sandoval-Guzmán vd., 2004). İnsan menopozuna benzeyen düşük östrojenli yaşlanan insan dışı primatlarda, NKB'nin arkuat nucleus'da regüle edilmemiş olması, bu değişikliklerin ovaryum kaynaklı steroidlerinin kaybına neden olabileceğini düşündürmektedir (Eghlidi vd., 2010).

Neurokinin B içeren perikaryon, insan hipotalamusunda ve bazal ön beyinde ayrıntılı olarak haritalanmıştır. NKB nöronları insanlarda ağırlıklı olarak infundibular nukleus (Chawla vd., 1997) ve hayvanlarda arkuat nucleusta bulunur (Duarte vd., 2006; Foradori vd., 2006; Marksteiner vd., 1992; Sandoval-Guzmán vd., 2004). Az sayıda NKB nöronu da septal bölge, Broca bandı, stria terminalinde ve amigdala dahil olmak üzere beyin diğer bölgelerine dağılmıştır (Chawla vd., 1997; Marksteiner vd., 1992). Arkuat nörokinin B nöronları, ratlarda (Krajewski vd., 2010) kontralateral arkuat çekirdeğe projekte olur ve GnRH'nin hipofizer dolaşıma salındığı ve bu sayede aktivitesini ön hipofizin gonadotropin üzerinde uyguladığı medyan eminence'deki GnRH terminallerine dallanır ve bunlara yakın konumlanır (Goubillon vd., 2000; Krajewski vd., 2005). Daha sonra yapılan çalışmalarda, postmenopozal kadınlarda infundibular nukleustaki hipertrofik kisseptin nöronlarının dağılımının ve morfolojisinin, menopoz sonrası NKB nöronlarınıninkine benzer olduğu ve bu nöropeptidlerin birlikte ekspresyonunu düşündürdüğü gözlemlenmiştir (Rance vd., 1990; Rance & Young, 1991; Rometo vd., 2007). Kisseptin, pulsatil GnRH sekresyonunun ve dolayısıyla üreme fonksiyonu için gerekli hipotalamik nöropeptidlerden biridir; burada Kisseptin ve onun aynı kökenli reseptöründeki fonksiyon kaybı mutasyonları hem klinik olarak hem de hayvan modellerinde pubertal gecikme ile ilişkilidir (De Roux vd., 2003; Kükürt vd., 2020; Pinilla vd., 2012). Kisseptin infüzyonu, nörokinin B mutasyonları olan hastalarda

LH pulsatilesini ve salgılanmasını arttırmaktadır (Young vd., 2013). Bunu destekler nitelikte yapılan birçok çalışmada bazı infundibular/arkuat NKB nöronlarının kisspeptin ve dynorphini birlikte eksprese ettiğini doğrulanmıştır (Burke vd., 2006; Hrabovszky vd., 2010; Navarro vd., 2009; Ramaswamy vd., 2008; Rometo vd., 2007). Bununla birlikte, üçüncü ventrikülün pre-optik/rostral periventriküler bölgesindeki başka bir kisspeptin popülasyonunda, NKB ve dynorphin yoktur. Bu nedenle, üç nöropeptidin tümünü birlikte eksprese eden ve Kisspeptin-Nörokinin B-Dynorphin (KNDy) nöronları (Şekil 1) olarak adlandırılan benzersiz bir infundibular (insan)/arkuat (diğer türler) nöron popülasyonu vardır (Goodman vd., 2007; Hu vd., 2014).



Şekil 1. Memelilerde GnRH regülasyonu ve steroid geribildirim için “KNDy nöron” modeli. Hipotalamusta, bilateral/otosinaptik innervasyon yoluyla arkuat çekirdekler içinde yer alan KNDy nöronları, nörokinin B'nin lokal salınımının neden olduğu tip 3 nörokinin reseptörü aktivasyonu yoluyla kisspeptin salgılanmasını tetikleyebilir. Aynı kökenli reseptörü GPR54'ün aktivasyonu yoluyla KNDy nöronlarından gelen Kiss çıkışı, yalnızca preoptik alanda yer alan hücre gövdeli GnRH nöronlarını uyarmakla kalmaz, aynı zamanda GnRH sinir terminallerinin doğrudan innervasyonu yoluyla portal kana GnRH salgılanmasını da tetikler. NKB'nin uyarıcı etkisinin yanı sıra, KNDy nöronlarından dynorphin A (Dyn) salgılanması, indüklenmiş kisspeptin salınımı ile hem bazal hem de NKB-'yi inhibe etmek için negatif bir geri besleme uygulayabilir (Hu vd., 2014).

KNDy nöronları, preoptik alanda ve mediobazal hipotalamusta hem GnRH hücre gövdeleri hem de dendritlerle doğrudan temas kurar ve medyan eminense yanısır (Ciofi vd., 2006; Clarkson & Herbison, 2006; Dahl vd., 2009; Krajews-

ki vd., 2005; Ramaswamy vd., 2008). Arkuat KNDy nöron ağı karşılıklı olarak birbirine bağlıdır ve birbirine bağlı KNDy hücrelerinin sinerjik nöroaktivitesine izin verir (Burke vd., 2006; Foradori vd., 2002; Lehman vd., 2010). NK3R, GnRH nöronlarında yaygın olarak eksprese edilmemesine rağmen, KNDy hücreleri ile birlikte lokalize olmaktadır, bu sayede NKB, GnRH'yi düzenlemek için hareket eder (Herbison vd., 2010; Krajewski vd., 2005; Navarro vd., 2011; Navarro vd., 2009). Mevcut anlayış, uyarıcı nörokinin B ve inhibitör dynorphin'in (her ikisi de KNDy hücreleri tarafından ifade edilen, sırasıyla aynı kökenli NK3R ve kapp opioid reseptörleri aracılığıyla), kisspeptin salınımını otosinaptik olarak koordine ettiğidir. GnRH nöronları tarafından eksprese edilen kisspeptin reseptörleri aracılığıyla, bu da GnRH ve LH'nin salgılanmasını sağlar (Şekil 1) (Han vd., 2005; Herbison vd., 2010; Irwig vd., 2004; Shahab vd., 2005; Shibata vd., 2007; Skorupskaite vd., 2014). GnRH terminallerinde bulunmayan ER α , androjen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu yoluyla KNDy nöronları, GnRH üzerinde negatif ve pozitif seks-steroid geribildirimine ve dolayısıyla gonadotropin salgılanmasına aracılık ederek bağlantıyı sağlar (Skorupskaite vd., 2014). Kemirgenlerde, bu iki fonksiyona anatomik olarak farklı konumlanmış nöronlar aracılık eder, burada AVPV nukleusun kisspeptin nöronları, arkuat nukleusun pozitif ve KNDy nöronlarına negatif seks-steroid geribildirimine yanıt verir (Herbison, 2008; Smith vd., 2006; Smith vd., 2005). Bununla birlikte, immünohistokimyasal analizlerden elde edilen son veriler, menopozdan sonra rostral hipotalamusta daha az kisspeptin eksprese eden nöron olduğu ve bunlar NKB'yi eksprese etmediği için insanlarda da benzer bir durumun olabileceğini düşündürmektedir (Rumpler vd., 2021).

KNDy nöron peptitlerinin protein ve mRNA ekspresyonunun dişi koyunlarda ergenlik döneminin başlangıcından çok önce kolayca belirgin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, hücre başına kisspeptin mRNA ekspresyonunun artma yönündeki istatistiksel eğilimin dışında, pulsatil GnRH/LH salınımındaki pubertal artışla bağlantılı protein veya mRNA ekspresyonunda öngörülebilir bir değişiklik bulunamamıştır. Bu, puberta başlangıcı için kritik olmakla birlikte, KNDy nöronlarının aktif katılımının, beslenme, fotoperiyot veya stres gibi ipuçlarından kaynaklanan girdilere aracılık eden diğer nöronlardan yön bekleyebileceğini düşündürebilir. Bu girdilerin koyunlarda GnRH/LH salgılanması üzerindeki etkisi tespit edilmiştir, ancak bu sinyallere aracılık eden nöral yollar ve bunların bu türdeki KNDy nöronlarıyla ilişkileri tam olarak anlaşılmamıştır (Aerts vd., 2021).

Koyunlarda NK3R aktivasyonunun LH ve büyük olasılıkla GnRH salgılanmasını uyardığına ve bu uyarıcı etki için önemli bir bölgenin RCh olduğuna dair güçlü kanıtlar sağlanmıştır. Bu uyarıcı etkilerin endokrin durumuna bağlı olarak değiştiği görülmüş, ancak hiçbir durumda kemirgenlerde görülenlere benzer inhibitör etkiler gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, insanlarda ve farelerde NKB reseptöründeki mutasyonların etkilerindeki farklılıklar ile birlikte, NKB'nin GnRH sekresyonunun kontrolü rolündeki önemli tür farklılıkları olasılığını arttırmaktadır (Billings vd., 2010).

Yine koyunlarda yapılan bir çalışmada kisspeptin nöronlarının dörtte üçünden fazlası aynı zamanda NKB'yi ifade ettiği ve NKB nöronlarının benzer bir yüzdesi kisspeptin içerdiği bildirilmiştir. Elde edilen verilere göre koyunlarda kisspeptin nöronlarının yüksek bir yüzdesinin aynı zamanda dynorphin ve NKB ürettiği gösterilmiştir ve arkuat nucleus nöronlarının tek bir alt popülasyonunun üç nöropeptidin tümünü içerebileceği ön görülmüştür. Bu nöronların neredeyse tamamı östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese ettiğinden, üreme fonksiyonunu düzenlemek için bu steroidlerin geri besleme etkilerini GnRH nöronlarına iletmeleri muhtemel olduğu bildirilmiştir (Goodman vd., 2007).

Yapılan bir çalışmada yetersiz beslenmenin genç, ovarektomize kuzularda GnRH/LH salgısını azaltmak için KNDy nöronları aracılığıyla etki ettiği ileri sürülmüştür. Ayrıca, elde edilen verilerle, erkek ve dişi koyunlarda yetersiz beslenme ve metabolik durumun pulsatil LH salgısını düzenlediği merkezi mekanizmada farklılıkların var olma olasılığını artırmaktadır. Kronik yem kısıtlaması sırasında dinorfinin rolünü destekleyecek kanıt bulunamamıştır. Ek olarak, leptin ve insülin gibi metabolik durum için dolaşımdaki belirteç konsantrasyonlarının ve GnRH/LH sekresyonunu kontrol etmek için önemli olan internöronlarda ilgili reseptörlerinin ekspresyonunun rolü, gelecekte kronik yetersiz beslenme araştırmalarında önemli olabileceği vurgulanmıştır (Harlow vd., 2022).

Koyunlarda, kisspeptinin puberte başlangıcı için oldukça önemli olduğu bildirilirken NKB'deki artışların da bu sürece katkıda bulunabileceği olasılığı üzerinde durulmuştur. Ayrıca, NKB ekspresyonunun hem puberte öncesi hem de postpubertal koyunlarda steroid negatif geri beslemenin kontrolü altında olduğu açıkça gösterilmiştir ve elde edilen verilerin koyunlarda bu nöropeptid için önerilen uyarıcı rolü desteklediği bildirilmiştir (Nestor vd., 2012).

3. NÖROKİNİNLER VE HPG KONTROLÜNÜN FİZYOLOJİSİ

Nörokinin B (TAC3) ve NK3R'yi (TACR3) kodlayan genlerdeki fonksiyon mutasyonlarının kaybının, insanlarda pubertal ilerlemenin hipogonadotropik yetmezliği ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, NKB'nin HPG ekseninin normal fonksiyonundaki kritik rolünü sağlam bir şekilde ortaya koydu (Topaloglu vd., 2009). O zamandan beri hem homozigot hem de heterozigot NKB/NK3R mutasyonları olan bir dizi bireyde benzer fenotipler rapor edilmiştir ve normosmik hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalar arasında önerilen prevalans %5.5'tir (Gianetti vd., 2010; Rance vd., 2010). Nörokinin B yolunda mutasyonları olan insanlarda görülen derin hipogonadotropik hipogonadizmin aksine, Tacr3'ün genetik ablasyonuna sahip kemirgenler GnRH eksikliği olan bir fenotip göstermezler ve doğurgandırlar (Kung vd., 2004). Kemirgenlerde yapılan farmakolojik çalışmalar, madde P ve nörokinin A'nın, etkili baskılama için gerekli olan 3 taşikinin reseptörünün tümünün antagonizmi ile GnRH salgılanmasının kontrolünde de yer aldığını göstermektedir (De Croft vd., 2013;

Nörokinin B sisteminde mutasyonları olan hastalarda anormal gonadotropin salgılanması, kisspeptinin GnRH nöronları üzerindeki uyarıcı etkisindeki eksiklikten kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, TAC3 veya TACR3 mutasyonları olan hastalarda kisspeptin infüzyonu, LH salgısını ve nabız frekansını arttırmaktadır (Young vd., 2013), ancak LH salgılanması tamamen normale dönmesi gerçekleşmedi (George vd., 2011). Bu, NKB'nin normal pulsatil GnRH sekresyonu için gerekli olduğunu ve NKB'nin etkisinin ağırlıklı olarak kisspeptinin daha önemli olabileceğini göstermektedir (Skorupskaite & Anderson, 2022).

Neurokinin B, üreme eksenini üzerindeki etkisini araştırmak için kadın ve erkeklere uygulanmıştır. NKB'nin intravenöz infüzyonu (8 saat boyunca en yüksek doz 5,12 nmol/kg/saat) adet döngüsünün farklı evreleri boyunca incelendiğinde bile LH, FSH veya seks-steroid seviyeleri üzerinde hiçbir etki göstermemiş ve sağlıklı erkek ve kadınlarda LH atımlarının sıklığını değiştirmemiştir. İnsan ve hayvan bulguları arasındaki tutarsızlık, farklı dozlar (maymunlarda 30 nmol/kg ve insanda 5,2 nmol/kg/saat) ve NKB uygulama yolları (merkezi ve periferik) ile açıklanabilir. İlgili çalışmada, NKB infüzyonu alan (premenopozal) kadınların çoğunun, infüzyon sırasında çok hızlı başlayan, sıcak basmasına benzer semptomlar bildirmiş olmalarına ve nörokinin B yolunun vazomotor semptomların olması dikkate değerdir (Jayasena vd., 2014).

Nörokinin B antagonizmasını kullanan çalışmalar, gonadotropin salgısının nörokinin B tarafından hipotalamik kontrolüne ilişkin anlayışımızı daha da güçlendirdi (Skorupskaite & Anderson, 2022). Bir NK3R antagonistinin (MRK-08) merkezi infüzyonu, LH salgılanması üzerinde güçlü bir baskılayıcı etkiye sahipti ve ovaryumları alınmış koyunlarda LH pulsalarının hem frekansını hem de genliğini ortadan kaldırmıştır, bu da nörokinin B sinyalinin pulsatil GnRH ve dolayısıyla LH salgılanmasının düzenlenmesinde etkili şekilde rol oynadığını düşündürmektedir (Li vd., 2015). Benzer şekilde, kastre edilmiş maymunlarda, seçici NK3R antagonisti ESN364'ün oral yoldan verilmesi, LH salgısını baskılamış, ancak FSH salgılanmasını baskılamamıştır; bu, azaltılmış GnRH pulsatilitesi ile LH seviyelerinin tercihli olarak baskılandığının göstergesidir. ESN364, adet döngüsünün 2. gününden birbirini takip eden 35 gün boyunca cinsel olarak olgun dişi maymunlara uygulandığında, bazal gonadotropin salgılanması üzerinde hiçbir etkisi olmamış, ancak dalgalanma benzeri LH ve FSH salgılanmasını geciktirmiştir ve seviyeleri bazal seviyelere inmesi de ovaryum kaynaklı hormon üretimini azaltmıştır (Fraser vd., 2015).

4. SONUÇ

Nörokinin B ve kisspeptinin keşfi reproduktif sistemin kilit noktalarındaki eksenleri kontrol eden nöroendokrin sinyallerini anlama konusun-

da büyük bir devrimdir. NKB, KNDy sistemi içindeki üstlendiği görevler aracılığıyla, GnRH sekresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Bu nedenle birçok türde yaşam süresi boyunca normal reprodüktif fizyolojinin her adımında yer alacaktır. NKB-NK3R yolunda kusurların oluşması gecikmiş pubertal gelişimin bildirilmesinden bu yana klinik deneylerde birkaç nörokinin B antagonisti hızlı bir şekilde geliştirilmiştir. HPG ekseninin GnRH analogları tarafından manipüle edilmesi, yardımcı üreme teknolojilerinin yanı sıra birçok üreme endokrin durumunun yönetiminde temel bir terapötik yaklaşım olmuştur. Bununla birlikte, nörokinin B sinyalleme antagonizması ile görülen benzersiz özellikler, GnRH sekresyonunun daha kesin bir modülasyonuna izin vermektedir. Görünen odur ki insan ve kemirgenlerden elde edilen NKB bulguları ile özellikle çiftlik hayvanlarından elde edilen NKB bulguları tutarsızlık gösterebilmektedir. Hormonal fizyolojinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abel, T. W., Voytko, M. Lou, & Rance, N. E. (1999). The effects of hormone replacement therapy on hypothalamic neuropeptide gene expression in a primate model of menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *84*(6), 2111–2118. <https://doi.org/10.1210/jc.84.6.2111>
- Aerts, E. G., Harlow, K., Griesgraber, M. J., Bowdridge, E. C., Hardy, S. L., Nestor, C. C., & Hileman, S. M. (2021). Kisspeptin, neurokinin b, and dynorphin expression during pubertal development in female sheep. *Biology*, *10*(10). <https://doi.org/10.3390/biology10100988>
- Almeida, T. A., Rojo, J., Nieto, P. M., Pinto, F. M., Hernandez, M., Martín, J. D., & Candenias, M. L. (2012). Tachykinins and tachykinin receptors: Structure and activity relationships. *Current Medicinal Chemistry*, *11*(15), 2045–2081. <https://doi.org/10.2174/0929867043364748>
- Billings, H. J., Connors, J. M., Altman, S. N., Hileman, S. M., Holaskova, I., Lehman, M. N., McManus, C. J., Nestor, C. C., Jacobs, B. H., & Goodman, R. L. (2010). Neurokinin B acts via the neurokinin-3 receptor in the retrochiasmatic area to stimulate luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology*, *151*(8), 3836–3846. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0174>
- Bonner, T. I., Affolter, H. U., Young, A. C., & Young, W. S. (1987). A cDNA encoding the precursor of the rat neuropeptide, neurokinin B. *Molecular Brain Research*, *2*(3), 243–249. [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(87\)90031-3](https://doi.org/10.1016/0169-328X(87)90031-3)
- Burke, M. C., Letts, P. A., Krajewski, S. J., & Range, N. E. (2006). Coexpression of dynorphin and neurokinin B immunoreactivity in the rat hypothalamus: Morphologic evidence of interrelated function within the arcuate nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, *498*(5), 712–726. <https://doi.org/10.1002/cne.21086>
- Chawla, M. K., Gutierrez, G. M., Young, W. S., McMullen, N. T., & Rance, N. E. (1997). Localization of neurons expressing substance P and neurokinin B gene transcripts in the human hypothalamus and basal forebrain. *Journal of Comparative Neurology*, *384*(3), 429–442. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19970804\)384:3<429::AID-CNE8>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19970804)384:3<429::AID-CNE8>3.0.CO;2-5)
- Ciofi, P., Leroy, D., & Tramu, G. (2006). Sexual dimorphism in the organization of the rat hypothalamic infundibular area. *Neuroscience*, *141*(4), 1731–1745. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.041>
- Clarkson, J., & Herbison, A. E. (2006). Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, *147*(12), 5817–5825. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0787>
- Dahl, S. K., Amstalden, M., Coolen, L., Fitzgerald, M., & Lehman, M. (2009). Dynorphin immunoreactive fibers contact GnRH neurons in the human hypothalamus. *Reproductive Sciences*, *16*(8), 781–787. <https://doi.org/10.1177/1933719109336619>

- De Croft, S., Boehm, U., & Herbison, A. E. (2013). Neurokinin b activates arcuate kisspeptin neurons through multiple tachykinin receptors in the male mouse. *Endocrinology*, *154*(8), 2750–2760. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1231>
- De Roux, N., Genin, E., Carel, J. C., Matsuda, F., Chaussain, J. L., & Milgrom, E. (2003). Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(19), 10972–10976. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>
- Duarte, C. R., Schütz, B., & Zimmer, A. (2006). Incongruent pattern of neurokinin B expression in rat and mouse brains. *Cell and Tissue Research*, *323*(1), 43–51. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-0027-x>
- Eghlidi, D. H., Haley, G. E., Noriega, N. C., Kohama, S. G., & Urbanski, H. F. (2010). Influence of age and 17 β -estradiol on kisspeptin, neurokinin B, and prodynorphin gene expression in the arcuate-median eminence of female rhesus macaques. *Endocrinology*, *151*(8), 3783–3794. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0198>
- Foradori, C. D., Amstalden, M., Goodman, R. L., & Lehman, M. N. (2006). Colocalisation of dynorphin A and neurokinin B immunoreactivity in the arcuate nucleus and median eminence of the sheep. *Journal of Neuroendocrinology*, *18*(7), 534–541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01445.x>
- Foradori, Chad D., Coolen, L. M., Fitzgerald, M. E., Skinner, D. C., Goodman, R. L., & Lehman, M. N. (2002). Colocalization of progesterone receptors in parvocellular dynorphin neurons of the ovine preoptic area and hypothalamus. *Endocrinology*, *143*(11), 4366–4374. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220586>
- Fraser, G. L., Hoveyda, H. R., Clarke, I. J., Ramaswamy, S., Plant, T. M., Rose, C., & Millar, R. P. (2015). The NK3 receptor antagonist ESN364 interrupts pulsatile LH secretion and moderates levels of ovarian hormones throughout the menstrual cycle. *Endocrinology (United States)*, *156*(11), 4214–4225. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1409>
- George, J. T., Veldhuis, J. D., Roseweir, A. K., Newton, C. L., Faccenda, E., Millar, R. P., & Anderson, R. A. (2011). Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(8). <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0089>
- Gianetti, E., Tusset, C., Noel, S. D., Au, M. G., Dwyer, A. A., Hughes, V. A., Abreu, A. P., Carroll, J., Trarbach, E., Silveira, L. F. G., Costa, E. M. F., De Mendonça, B. B., De Castro, M., Lofrano, A., Hall, J. E., Bolu, E., Ozata, M., Quinton, R., Amory, J. K., ... Seminara, S. B. (2010). TAC3/TACR3 mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(6), 2857–2867. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2320>
- Gill, J. C., Navarro, V. M., Kwong, C., Noel, S. D., Martin, C., Xu, S., Clifton, D.

- K., Carroll, R. S., Steiner, R. A., & Kaiser, U. B. (2012). Increased neurokinin B (Tac2) expression in the mouse arcuate nucleus is an early marker of pubertal onset with differential sensitivity to sex steroid-negative feedback than Kiss1. *Endocrinology*, *153*(10), 4883–4893. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1529>
- Goodman, R. L., Lehman, M. N., Smith, J. T., Coolen, L. M., De Oliveira, C. V. R., Jafarzadehshirazi, M. R., Pereira, A., Iqbal, J., Caraty, A., Ciofi, P., & Clarke, I. J. (2007). Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology*, *148*(12), 5752–5760. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0961>
- Goubillon, M. L., Forsdike, R. A., Robinson, J. E., Ciofi, P., Caraty, A., & Herbison, A. E. (2000). Identification of neurokinin B-expressing neurons as an highly estrogen-receptive, sexually dimorphic cell group in the ovine arcuate nucleus. *Endocrinology*, *141*(11), 4218–4225. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7743>
- Grachev, P., Millar, R. P., & O’Byrne, K. T. (2014). The role of neurokinin B signaling in reproductive neuroendocrinology. *Neuroendocrinology*, *99*(1), 7–17. <https://doi.org/10.1159/000357734>
- Grant, A. D., Akhtar, R., Gerard, N. P., & Brain, S. D. (2002). Neurokinin B induces oedema formation in mouse lung via tachykinin receptor-independent mechanisms. *Journal of Physiology*, *543*(3), 1007–1014. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.018846>
- Han, S. K., Gottsch, M. L., Lee, K. J., Popa, S. M., Smith, J. T., Jakawich, S. K., Clifton, D. K., Steiner, R. A., & Herbison, A. E. (2005). Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3328-05.2005>
- Harlow, K., Griesgraber, M. J., Seman, A. D., Shuping, S. L., Sommer, J. R., Griffith, E. H., Hileman, S. M., & Nestor, C. C. (2022). The impact of undernutrition on KNDy (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin) neurons in female lambs. *Journal of Neuroendocrinology*, e13135. <https://doi.org/10.1111/jne.13135>
- Herbison, A. E. (2008). Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: The case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). İçinde *Brain Research Reviews* (C. 57, Sayı 2, ss. 277–287). <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.006>
- Herbison, A. E., De Tassigny, X. D. A., Doran, J., & Colledge, W. H. (2010). Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons (Endocrinology (2010) 151, (312-321)). *Endocrinology*, *151*(7), 3473. <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/151/1/312/2456177>
- Hrabovszky, E., Ciofi, P., Vida, B., Horvath, M. C., Keller, E., Caraty, A., Bloom, S. R., Ghatei, M. A., Dhillon, W. S., Liposits, Z., & Kallo, I. (2010). The kisspeptin system of the human hypothalamus: Sexual dimorphism and relationship

with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *European Journal of Neuroscience*, 31(11), 1984–1998. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x>

- Hu, G., Lin, C., He, M., & Wong, A. O. L. (2014). Neurokinin B and reproductive functions: “KNDy neuron” model in mammals and the emerging story in fish. *General and Comparative Endocrinology*, 208, 94–108. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.08.009>
- Irwig, M. S., Fraley, G. S., Smith, J. T., Acohido, B. V., Popa, S. M., Cunningham, M. J., Gottsch, M. L., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2004). Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*, 80(4), 264–272. <https://doi.org/10.1159/000083140>
- Jayasena, C. N., Comninou, A. N., De Silva, A., Abbara, A., Veldhuis, J. D., Nijher, G. M. K., Ganiyu-Dada, Z., Vaal, M., Stamp, G., Ghatei, M. A., Bloom, S. R., & Dhillon, W. S. (2014). Effects of neurokinin B administration on reproductive hormone secretion in healthy men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(1), E19–E27. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2880>
- Kotani, H., Hoshimaru, M., Nawa, H., & Nakanishi, S. (1986). Structure and gene organization of bovine neuromedin K precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(18), 7074–7078. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.18.7074>
- Krajewski, S. J., Burke, M. C., Anderson, M. J., McMullen, N. T., & Rance, N. E. (2010). Forebrain projections of arcuate neurokinin b neurons demonstrated by anterograde tract-tracing and monosodium glutamate lesions in the rat. *Neuroscience*, 166(2), 680–697. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.053>
- Krajewski, Sally J, Anderson, M. J., Iles-Shih, L., Chen, K. J., Urbanski, H. F., & Rance, N. E. (2005). Morphologic evidence that neurokinin B modulates gonadotropin-releasing hormone secretion via neurokinin 3 receptors in the rat median eminence. *Journal of Comparative Neurology*, 489(3), 372–386. <https://doi.org/10.1002/cne.20626>
- Kükürt, A., Kuru, M., Başer, Ö. F., & Karapehlivan, M. (2020). Kisspeptin: Role in female infertility. İçinde C. Marsh (Ed.), *Reproductive Hormones*. InTechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94925>.
- Kung, T. T., Crawley, Y., Jones, H., Luo, B., Gilchrest, H., Greenfeder, S., Anthes, J. C., Lira, S., Wiekowski, M., Cook, D. N., Hey, J. A., Egan, R. W., & Chapman, R. W. (2004). Tachykinin NK 3-receptor deficiency does not inhibit pulmonary eosinophilia in allergic mice. *Pharmacological Research*, 50(6), 611–615. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.07.002>
- Leffler, A., Ahlstedt, I., Engberg, S., Svensson, A., Billger, M., Öberg, L., Bjursell, M. K., Lindström, E., & von Mentzer, B. (2009). Characterization of species-related differences in the pharmacology of tachykinin NK receptors

- 1, 2 and 3. *Biochemical Pharmacology*, 77(9), 1522–1530. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.01.020>
- Lehman, M. N., Coolen, L. M., & Goodman, R. L. (2010). Minireview: Kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: A central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 151(8), 3479–3489. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0022>
- Li, Q., Millar, R. P., Clarke, I. J., & Smith, J. T. (2015). Evidence that neurokinin B controls basal gonadotropin-releasing hormone secretion but is not critical for estrogen-positive feedback in sheep. *Neuroendocrinology*, 101(2), 161–174. <https://doi.org/10.1159/000377702>
- Linden, D. R., Reutter, M. A., McCarson, K. E., & Seybold, V. S. (2000). Time-dependent changes in neurokinin3 receptors and tachykinins during adjuvant-induced peripheral inflammation in the rat. *Neuroscience*, 98(4), 801–811. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00160-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00160-3)
- Marksteiner, J., Sperk, G., & Krause, J. E. (1992). Distribution of neurons expressing neurokinin B in the rat brain: Immunohistochemistry and in situ hybridization. *Journal of Comparative Neurology*, 317(4), 341–356. <https://doi.org/10.1002/cne.903170403>
- Millar, R. P., Lu, Z. L., Pawson, A. J., Flanagan, C. A., Morgan, K., & Maudsley, S. R. (2004). Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocrine Reviews*, 25(2), 235–275. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0002>
- Millar, R. P., & Newton, C. L. (2013). Current and future applications of GnRH, kisspeptin and neurokinin B analogues. İçinde *Nature Reviews Endocrinology* (C. 9, Sayı 8, ss. 451–466). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.120>
- Nakahara, T., Uenoyama, Y., Iwase, A., Oishi, S., Nakamura, S., Minabe, S., Watanabe, Y., Deura, C., Noguchi, T., Fujii, N., Kikkawa, F., Maeda, K. I., & Tsukamura, H. (2013). Chronic peripheral administration of kappa-opioid receptor antagonist advances puberty onset associated with acceleration of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. *Journal of Reproduction and Development*, 59(5), 479–484. <https://doi.org/10.1262/jrd.2013-046>
- Navarro, Víctor M., Castellano, J. M., McConkey, S. M., Pineda, R., Ruiz-Pino, F., Pinilla, L., Clifton, D. K., Tena-Sempere, M., & Steiner, R. A. (2011). Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 300(1), E202–E210. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00517.2010>
- Navarro, Victor M, Gottsch, M. L., Chavkin, C., Okamura, H., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2009). Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *Journal of Neuroscience*, 29(38), 11859–11866. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1569-09.2009>
- Navarro, Victor M, Ruiz-Pino, F., Sánchez-Garrido, M. A., García-Galiano, D.,

- Hobbs, S. J., Manfredi-Lozano, M., León, S., Sangiao-Alvarellos, S., Castellano, J. M., Clifton, D. K., Pinilla, L., Steiner, R. A., & Tena-Sempere, M. (2012). Role of neurokinin B in the control of female puberty and its modulation by metabolic status. *Journal of Neuroscience*, *32*(7), 2388–2397. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4288-11.2012>
- Nestor, C. C., Briscoe, A. M. S., Davis, S. M., Valent, M., Goodman, R. L., & Hileman, S. M. (2012). Evidence of a role for kisspeptin and neurokinin B in puberty of female sheep. *Endocrinology*, *153*(6), 2756–2765. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2009>
- Noritake, K. I., Matsuoka, T., Ohsawa, T., Shimomura, K., Sanbuissho, A., Uenoyama, Y., Maeda, K. I., & Tsukamura, H. (2011). Involvement of neurokinin receptors in the control of pulsatile luteinizing hormone secretion in rats. *Journal of Reproduction and Development*, *57*(3), 409–415. <https://doi.org/10.1262/jrd.11-002S>
- Page, N. M., Woods, R. J., Gardiner, S. M., Lomthaisong, K., Gladwell, R. T., Butlin, D. J., Manyonda, I. T., & Lowry, P. J. (2000). Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature*, *405*(6788), 797–800. <https://doi.org/10.1038/35015579>
- Page, Nigel M. (2005). New challenges in the study of the mammalian tachykinins. *Peptides*, *26*(8), 1356–1368. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.03.030>
- Page, Nigel M., Morrish, D. W., & Weston-Bell, N. J. (2009). Differential mRNA splicing and precursor processing of neurokinin B in neuroendocrine tissues. *Peptides*, *30*(8), 1508–1513. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.04.023>
- Page, Nigel M., Woods, R. J., & Lowry, P. J. (2001). A regulatory role for neurokinin B in placental physiology and pre-eclampsia. *Regulatory Peptides*, *98*(3), 97–104. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00239-1)
- Pennefather, J. N., Lecci, A., Candenias, M. L., Patak, E., Pinto, F. M., & Maggi, C. A. (2004). Tachykinins and tachykinin receptors: A growing family. *Life Sciences*, *74*(12), 1445–1463. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.039>
- Pineda, R., Garcia-Galiano, D., Roseweir, A., Romero, M., Sanchez-Garrido, M. A., Ruiz-Pino, F., Morgan, K., Pinilla, L., Millar, R. P., & Tena-Sempere, M. (2010). Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist. *Endocrinology*, *151*(2), 722–730. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0803>
- Pinilla, L., Aguilar, E., Dieguez, C., Millar, R. P., & Tena-Sempere, M. (2012). Kisspeptins and reproduction: Physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*, *92*(3), 1235–1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2010>
- Ramaswamy, S., Guerriero, K. A., Gibbs, R. B., & Plant, T. M. (2008). Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. *Endocrinology*, *149*(9),

4387–4395. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0438>

- Rance, N. E., Krajewski, S. J., Smith, M. A., Cholanian, M., & Dacks, P. A. (2010). Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction. *Brain Research*, 1364, 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.059>
- Rance, N. E., McMullen, N. T., Smialek, J. E., Price, D. L., & Young, W. S. (1990). Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71(1), 79–85. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-1-79>
- Rance, N. E., & Young, W. S. (1991). Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-b and substance-p messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology*, 128(5), 2239–2247. <https://doi.org/10.1210/endo-128-5-2239>
- Romero, A. M., Krajewski, S. J., Voytko, M. Lou, & Rance, N. E. (2007). Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(7), 2744–2750. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0553>
- Rumpler, É., Skrapits, K., Takács, S., Göcz, B., Trinh, S. H., Rácz, G., Matolcsy, A., Kozma, Z., Ciofi, P., Dhillon, W. S., & Hrabovszky, E. (2021). Characterization of Kisspeptin Neurons in the Human Rostral Hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 111(3), 249–262. <https://doi.org/10.1159/000507891>
- Sandoval-Guzmán, T., Stalcup, S. T., Krajewski, S. J., Voytko, M. L., & Rance, N. E. (2004). Effects of ovariectomy on the neuroendocrine axes regulating reproduction and energy balance in young cynomolgus macaques. *Journal of Neuroendocrinology*, 16(2), 146–153. <https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01143.x>
- Seeburg, P. H., Mason, A. J., Stewart, T. A., & Nikolics, K. (1987). The mammalian GnRH gene and its pivotal role in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research*, 43, 69–98. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571143-2.50008-3>
- Shahab, M., Mastrorandi, C., Seminara, S. B., Crowley, W. F., Ojeda, S. R., & Plant, T. M. (2005). Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409822102>
- Shibata, M., Friedman, R. L., Ramaswamy, S., & Plant, T. M. (2007). Evidence that down regulation of hypothalamic KiSS-1 expression is involved in the negative feedback action of testosterone to regulate luteinizing hormone secretion in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Journal of Neuroendocrinology*, 19(6), 432–438. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01549.x>
- Skorupskaite, K., & Anderson, R. A. (2022). Hypothalamic neurokinin signalling and its application in reproductive medicine. *Pharmacology and Therapeutics*, 230, 107960. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107960>

- Skorupskaite, K., George, J. T., & Anderson, R. A. (2014). The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. İçinde *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu009>
- Smith, J. T., Acohido, B. V., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2006). KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *Journal of Neuroendocrinology*, *18*(4), 298–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x>
- Smith, Jeremy T., Cunningham, M. J., Rissman, E. F., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2005). Regulation of *Kiss1* gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, *146*(9), 3686–3692. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0488>
- Szeliga, A., Podfigurna, A., Bala, G., & Meczekalski, B. (2020). Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? *Journal of Endocrinological Investigation*, *43*(5), 555–561. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01160-0>
- Topaloglu, A. K., Reimann, F., Guclu, M., Yalin, A. S., Kotan, L. D., Porter, K. M., Serin, A., Mungan, N. O., Cook, J. R., Ozbek, M. N., Imamoglu, S., Akalin, N. S., Yuksel, B., O'Rahilly, S., & Semple, R. K. (2009). TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature Genetics*, *41*(3), 354–358. <https://doi.org/10.1038/ng.306>
- Tusset, C., Noel, S. D., Trarbach, E. B., Silveira, L. F. G., Jorge, A. A. L., Brito, V. N., Cukier, P., Seminara, S. B., Mendonça, B. B. de, Kaiser, U. B., & Latronico, A. C. (2012). Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *56*(9), 646–652. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000900008>
- Young, J., Bouligand, J., Francou, B., Raffin-Sanson, M. L., Gaillez, S., Jeanpierre, M., Grynberg, M., Kamenicky, P., Chanson, P., Brailly-Tabard, S., & Guiochon-Mantel, A. (2010). TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(5), 2287–2295. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2600>
- Young, J., George, J. T., Tello, J. A., Francou, B., Bouligand, J., Guiochon-Mantel, A., Brailly-Tabard, S., Anderson, R. A., & Millar, R. P. (2013). Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: Physiological, pathophysiological and therapeutic implications. *Neuroendocrinology*, *97*(2), 193–202. <https://doi.org/10.1159/000336376>

BÖLÜM 20

SOSYAL MEDYANIN AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜRÜNLERİNİN SATIN ALINIMINDA ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN TÜKETİCİ DAVRANIŞLARINA ETKİSİ¹

Gökçen Aydemir²

Hatice Tepe³

Batu Can Yaman⁴

1 T.c. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Tez Danışmanı Prof. Dr. Batu Can YAMAN

2 Araş. Gör. Dt. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0002-7868-9245

3 Öğr. Gör. Dt. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0003-4744-5691

4 Prof. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0003-4295-0760

1. GİRİŞ

İletişim ve bilgisayar teknolojisinde meydana gelen devrim niteliğinde gelişmeler ve internetin yaygın kullanımı ile birlikte yeni medyanın yarattığı en önemli sosyal etkileşim dinamiği olan sosyal medya kavramı, hayatımızda bilgi alışverişini kolaylaştıran oldukça önemli bir alandır. Bir iletişim aracı olarak sosyal medya, bireylerin yayın yapmasına, aynı anda birçok kişiye ulaşmasına ve birbirlerini etkilemesine olanak tanır. Görsel, sözlü veya metinsel olarak yayınlanan içeriği, ulaşabildiği her bireye sunma yeteneğine sahiptir.(Alalwan, Rana, Dwivedi, & Algharabat, 2017; Çakır, 2017)

Sosyal medya, günümüzde insanların günlük yaşamında oldukça önemli bir araç haline geldi.(İnce & Koçak, 2017) Ayrıca internetin iletişim sürecine katılmasıyla ve teknolojinin gelişmesiyle sınırlar ortadan kalkarak, teknoloji insan hayatında vazgeçilmez bir unsur haline geldi.(Şengüler, 2019) Etkili bir mekanizma olarak sosyal medya, özellikle müşteri katılımı, müşteri ilişkileri yönetimi ve iletişim açısından şirketlerin pazarlama hedef ve stratejilerine büyük ölçüde katkı sağlamaktadır. Sosyal medya pazarlaması, “genellikle tüketiciler veya izleyiciler tarafından harekete geçen konuşmaları veya açıklayıcı iletişimlerini etkinleştirmek için belirlenmiş taraflar arasında dolaşan bir işletme/ürün/hizmet” olarak tanımlanabilir.(Alalwan et al., 2017) Sosyal medyanın giderek artan aktif kullanımıyla beraber, markaların da pazarlama ve reklam stratejilerinde değişiklikler meydana geldi. İşletmeler daha az maliyetle daha çok müşteri kazanabilecekleri bu alanda aktif olmak istediler. Sosyal medyada markalar, ağırlıklı olarak, yüksek takipçi sayılarına ulaşan kişiler (influencer) aracılığı ile viral pazarlama ve reklam kampanyalarını sürdürmektedirler.(Can & Koz, 2018) Tüketicilerin sosyal medya üzerinden yarattıkları bu yeni tüketici algısı ise dijital pazarlama yöntemlerine stratejik, olumlu ve önemli geri dönüşler kazandırdı.(Alan, Kabadayı, & Erişke, 2018)

Sosyal medyanın, herhangi bir ürünü satın alma sürecinde tüketicilerin davranış biçimlerini oldukça etkilediği birçok çalışmada yer eden bir konudur. Bu araştırmanın amacı, sosyal medyayı yaygın bir şekilde kullanan, 19-25 yaş aralığında bulunan, diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin sosyal medyada gördüğü ağız ve diş sağlığı ürünlerinin tüketici davranışlarına olan etkisini incelemektir. Ağız ve diş sağlığı ürünlerinin spesifik olarak seçilmesinin nedeni ise, diş hekimliği öğrencilerinin aşına olduğu ve rahatlıkla bilgi sahibi olabileceği ürünler olmasıdır. Ağız ve diş sağlığı ürünlerinin içerikleri, öğrencilerin eğitim gördükleri fakültenin 4. ve 5. sınıf ders müfredatlarında detaylı bir şekilde mevcuttur. Ağız ve diş sağlığı ürünlerinin içerik bilgilerine sahip olan ve olmayan öğrencilerin, sosyal medyadaki reklam ve pazarlama algısıyla birlikte, tüketici davranışlarındaki farklılıklar bu çalışmanın ana konusunu oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sosyal Medya

2.1.1. Tanımı

Sosyal medya, bireylerin herkese açık ya da yarı açık bir sistemde başkalarıyla bağlantı kurabildiği, kendi bağlantı listelerini oluşturabildiği ve bağlantılarının paylaştığı içerikleri izleyebildiği internet tabanlı servislerin bütünüdür.(Elbaşı, 2015)

World Wide Web olarak tanımlanan Web 1.0, tek yönlü iletişim sağlayan web siteleri içerir. Sosyal medyadan ise sıklıkla, Web 2.0 teknolojisi ile birlikte bahsedilmektedir. Web 1.0 teknolojisinden baz alınarak geliştirilen bu teknoloji, internet ortamında kullanıcıların aktif bir şekilde katılımını sağlayan bir yapıya sahiptir.(Akbayır, 2008; Alexander, 2006) Web 2.0, ilk olarak 2004 yılında yazılımcılar tarafından kullanılan bir terim olup, katılım ve iş birliği şeklinde tüm kullanıcılar tarafından sürekli değiştirilebilen bir platform haline gelmiştir. Sosyal medya, Web 2.0 ideolojisine ve teknolojisine dayanan, kullanıcı tarafından oluşturulan içeriğin paylaşılmasına izin veren bir dizi internet tabanlı uygulama olarak hayatımızda yer almaktadır. (Kaplan & Haenlein, 2010, 2012)

2.1.2. Gelişim Süreci & Etkileyen Faktörler

90'lı yılların ortalarında, internetin popülaritesinin artmasıyla, kullanıcıların özgün içerik oluşturmasına ve bu içerikleri yüklemesine izin veren, Blog web siteleri ortaya çıkmaya başladı.(Dewing, 2010; Kaplan & Haenlein, 2010) Sosyal medyanın bu tarz platformların ortaya çıkmasından sonra, asıl yaygınlaşma süreci, 2003 yılında MySpace, ardından 2004 yılında Facebook gibi sosyal ağ sitelerinin oluşturulmasıyla başladı. Bu durum sosyal medyanın popülarliğini oldukça arttırdı. İşte Web 2.0 terimi de bu yıllarda, kullanıcının katılımcı bir şekilde sürekli değiştirdiği internetin, yeni kullanımını isimlendirmek için kullanıldı.(Voramontri & Klieb, 2019)

Yazılım araçlarının gelişmesi, daha güçlü bilgisayarların ve mobil cihazların geliştirilmesi gibi teknolojik faktörler ve gençlerin hızla benimsenmesi gibi sosyal faktörler ile sosyal medyanın katılımı hızla artmıştır. Bilgisayarların ve yazılımların ulaşılabilir olması, satın alınmasının kolaylaşması ise katılım hızını artıran ekonomik faktördür.(Dewing, 2010)

2.1.3. Sosyal Medya Platformlarının Sınıflandırması

Sosyal medya olarak adlandırılan teknolojik sistem, kullanıcılar sayesinde oluşturulan içeriğin büyüerek gelişmesine ve küresel bir topluluğa kullanıcı görüşlerinin yayılmasına olanak sağlamıştır. Bu durum artık interneti kullanma şeklimizi oldukça etkilemektedir. Bu etkilerle beraber, kulla-

nıcıların bağlantı kurduğu, kendini ifade edebildiği, içerik üreterek paylaşabildiği, Facebook, Instagram, Twitter gibi popülaritesi yüksek farklı sosyal platformlar ortaya çıkmıştır.(Voramontri & Klieb, 2019)

2.1.3.1. Blog

Blog, kullanıcıların gönderi adı verilen kısa makaleleri kolayca yayınlamasına izin veren bir içerik yönetim sistemidir.(İşlek, 2012) Bloglar, klasik metin tanımını değiştiren güçlü bir sosyal medya aracıdır. Okur ve yazar tanımını değiştirerek ona yeni bir anlam kazandırmıştır. Metnin yeni yapısı kendi okuyucusunu yaratmış ve yazarın kimliğini yeniden tanımlayarak ona yeni yollar açmıştır.(Çınar, 2014) Kişisel web sayfalarının sosyal medyadaki karşılığı olan Blog, sosyal medyanın ilk örneklerinden olmakla beraber en eski biçimini temsil eder. Bloglar, sıklıkla yalnızca bir kişi tarafından yönetilmekte ve yönlendirilmektedir, ancak yorum eklenerek fikir belirtmek yoluyla başkalarıyla etkileşim ve iletişim imkânı sağlamaktadır. Genellikle metinlerden oluşturulmasına karşın, farklı türleri de mevcuttur. Özellikle görüntülerin, resimlerin, videoların, ses dosyalarının ve sunum dosyalarının paylaşıldığı sistemlerde Bloglar içinde yer alabilmektedir.(Elbaşı, 2015; Kaplan & Haenlein, 2010)

Blogların özellikleri ise şöyle sıralanabilir;

- Blogroll, kişisel Blog listeleri olarak tanımlanabilir. Bloglarda Blog yazarı kullanıcının beğendiği ve takip ettiği Blogların linklerinin liste halinde sıralanmış şekline blogroll denir.(Marlow, 2006)
- Permalink, Blog’da ileti ya da gönderinin linkinin paylaşılmasıdır.
- Geri izleme (trackback), bir Blog’un diğer farklı bir Blog’dan referans almasıdır.
- Abone olma, beğenilen ve takip etmek istenilen Bloglar, yeni gönderilerden ve yorumlardan haberdar olma bu özellik sayesinde mümkündür.
- Yorumlar, yeni etkileşimlerin oluşumu açısından oldukça önemli bir özelliktir.

2.1.3.1.1. Blogların Ortaya Çıkmasına Neden Olan Faktörler

Bireysel faktörler;

- Kolaylık ve kolay erişilebilirlik,
- Merak duygusu,
- Bireysellik, kişisellik, ilgi çekme ihtiyacı,
- Kendini ifade etme ihtiyacı.

Kurumsal faktörler;

- İnternetin sık kullanılabilir bir konuma gelmesi,
- Teknolojideki hızlı gelişim,
- Web sitelerin kullanım kolaylığını kaybetmesi,
- İnternetin kullanım alanlarının genişerek, farklılaşması,
- Müşterilerin bilinçlenerek daha aktif olma talebi.(Akbayır, 2008)

2.1.3.1.2. Blog Türleri

• **Kişisel Bloglar:** Bireysel kullanıcıların ilgisini çeken konuları ve yaşantısından kesitleri çevrimiçi olarak paylaşabildiği günlüklerdir. Diğer kullanıcılar ile devamlı iletişim ve etkileşim halinde olma isteği, bir birey olarak kabul görme duygusu bu Blogların kullanım amaçlarındadır.(Yıldırım & Kalender, 2018)

• **Topluluk Blogları:** Birkaç farklı yazarın bir araya gelerek oluşturduğu, farklı bakış açılarını gündeme getiren oluşumlardır. Bu tarz topluluk Bloglarına grup üyesi olarak katılmak mümkündür. Amaç, uygun ve seviyeli tartışma platformu oluşturmaktır.

• **Kurumsal Bloglar:** İşletmelerin, hedef kitlesindeki tüketicilerin ilgilendiği ya da ilgilenebileceği konular hakkında paylaşımlarda ve açıklamalarda bulunduğu, tüketicilerle kolay bir şekilde iletişime geçebildiği Blog türüdür.(Akbayır, 2008) Bu iletişim, aynı tarz müşteri profilini bir araya getiren bir etkidir. Blog gibi bir sosyal medya aracının kullanılması, kurumların yeni ürün tanıtımları ve kampanyaları takipte olan müşterileri açısından oldukça yararlıdır.(Yıldırım & Kalender, 2018)

• **Gazete Blogları:** Gazeteler tarafından, okuyucuları için oluşturulan ve okuyucuların eklediği yorumları da içeren bloglardır.(Akbayır, 2008)

2.1.3.2. Twitter

Özelleşmiş bir mikro blog türü olan Twitter 2006 yılında kurulmuştur. (Altunay, 2010; Elbaşı, 2015) Kısa cümlelerin ya da yorumların internet ağıyla paylaşıldığı bir sosyal medya aracıdır. Her geçen gün kullanıcı sayısını artırmakta olan popüleritesi yüksek bir platformdur. Kullanımı ücretsiz, pratik ve oldukça keyiflidir.(Taecharunroj, 2017; Zhang, Jansen, & Chowdhury, 2011)

Twitter kendine has bir terminolojiye sahiptir. Bunlardan bazıları;

• **Tweet:** Twitter’da maksimum 140 karakterden oluşan gönderi iletilerine “tweet” denir. Kullanıcının kendi profilinde yayınladığı iletidir.(Taecharunroj, 2017)

- Retweet: Başka bir kullanıcının tweetinin aynısını alıntılarak paylaşmasına denir.
- Hashtag: ‘#’ sembolü ile kullanılmaktadır. Kullanıcıların gündemdeki bir konuyu veya herhangi bir konuyla ilgili anahtar bir kelimeyi etkileşim artırmak amacıyla bu sembolle kullanmasıdır.(Bae & Lee, 2011; İşlek, 2012) Aynı hashtag sembolüne sahip anahtar kelimeler hakkında atılan tweetler tek bir sayfada görüntülenebilmektedir. Yani kullanıcılar o konu hakkında atılan tüm tweetleri tek bir sayfa üzerinden görebilirler.

Twitter’ın yaygın kullanım şekli, kullanıcıların günlük hayatlarından kesitler şeklinde olmaktadır. Deneyimledikleri, duydukları ve düşündükleri şeyleri kısa cümleler ile paylaşırlar. Sık bir şekilde anlık iletiler paylaşanlar, diğer kullanıcılarla sürekli temas halinde olanlar bu siteyi aktif biçimde kullanmaktadır. Bu aktiflik yaşam akışı içinde çevrimiçi olmaktan geçer.(Altunay, 2010; Bae & Lee, 2011) Twitter, ortak paydada buluşmaya gayret eden müşteri ilişkileri ve iletişimi için ideal bir platformdur.(Hennig-Thurau et al., 2010) Öncelikli amacı bilgi yaymak olan Twitter, işletmelerin kitleleriyle etkileşim ve paylaşım içerisinde olmalarına olanak tanımaktadır.(Bakshy, Hofman, Mason, & Watts, 2011) Müşterilerin sorularını yanıtlayarak, bu yanıtlar sayesinde onlarla iletişim kurarak ve onlardan gelen geri bildirimler sayesinde çeşitli ürün geliştirmeleri gerçekleştirmek mümkündür.(Burton & Soboleva, 2011)

2.1.3.3. Facebook

Günümüzde popülaritesi en yüksek sosyal ağ olarak, 2004 yılında Mark Zuckerberg tarafından kurulan Facebook gösterilebilir. Kullanıcıların fotoğraf, video gibi sosyal ve görsel içeriklerini yayınlayarak diğer kullanıcılar ile etkileşime geçtiği sosyal medya platformudur. Kullandığı teknolojiden ziyade Facebook’un asıl başarısı, kitlelerin bilgi ve fikir paylaşmasına olanak sağlayan yaratıcı iş felsefesinden kaynaklanmaktadır.

Kullanıcılarına, kendi profillerini oluşturma ve düzenleme imkânı tanıyan Facebook, diğer kullanıcıların ve profillerine de erişim sağlamaktadır. Facebook ile, kullanıcılar eskiden iletişim halinde olduğu ama güncel akışta hayatında yer almayan arkadaşlarını bulabilmektedirler. Bunun yanı sıra hayatında mevcutta yer alan insanlarla etkileşim halinde olabilmektedirler. Facebook yeni tanışmalara ya da arkadaşlıklar kurulmasına imkân veren bir sosyal ağıdır.(Kuyucu, 2014) Firmalar ise bu platformu müşterilerin fikirlerini, yorumlarını görüp değerlendirerek ve tüketicilerin alım davranışlarını etkileyerek bir pazarlama aracı olarak kullanmaktadırlar. Firmaların bu stratejisi sayesinde, firma tanıtımı ve tüketici bağlılığının artması ile firma satışları pozitif bir şekilde etkilenmektedir.(Say, 2015) Müşteri beklentilerine ve isteklerine dikkat edilerek, etkin ve güncel tanıtım içerikleri meydana getiri-

lerek müşteriler ile doğru bir etkileşim sağlanmalıdır. İşletmeler, Facebook aracılığı ile tüketicilerle buluşarak, sayfalarındaki etkili pazarlama ve reklam içerikleri ile tanıtım yapabilmektedirler.(Köseoğlu, 2013)

İşletmelerin Facebook kullanım amaçları;

- Yeni ürün tanıtımları,
- Etkinlik duyuruları,
- Firma hakkında son haberlerin duyuruları,
- Ürün özellikleri tanıtımı,
- Teklif, indirim ve özel fırsatların duyurusu,
- Anket uygulamaları ile tüketici geri dönüşleri alabilme imkânı,
- İsimlerini müşterilerine hatırlatma.(Eryılmaz & Zengin, 2014)

Dünya genelinde birçok firma, Facebook sayfalarında pazarlama aktiviteleriyle ve hayran sayfalarıyla yer almaktadır. Girişimci, tüketici, üretici, tedarikçinin tamamının tek bir platformda yer alması birçok avantaj sağlamaktadır. Facebook, son zamanlarda meydana gelen bu sosyoekonomik fırsatların yaratıcısı ve öncülerindedir.(Kaplan & Haenlein, 2010) İşletmelerin görsellerini, logosunu, reklam videolarını paylaşabilmeleri ve profil sayfalarını tüketiciye zengin gösterebilme imkanları, sosyal medya ağlarının pazarlamacılığının en çekici ve önemli yanlarıdır. Facebook, ticaret alanında önemli bir konumda yer almaktadır. İşletmelere sunduğu pazarlama ve reklam gibi imkanlar ile sosyal medya platformları arasında en gözde olan ve işletmeler tarafından oldukça sık tercih edilen bir sosyal paylaşım uygulamasıdır.(Kara, 2012)

2.1.3.4. Instagram

Kullanıcıların kendilerine profil sayfalarının olduğu, üyeliğin zorunlu kılındığı, kullanıcıların senkronize fotoğraf ve kısa videolar paylaşabildiği bir sosyal ağ olan Instagram, 2010 yılında, Kevin Systrom ve Mike Krieger tarafından kullanıma sunulmuştur. Instagram kullanıcı profili, diğer sosyal medya araçlarının kullanıcı profilinden biraz daha farklıdır ve ağırlıklı olarak kadındır. Bunun sebebi ise, görsel ve duygusal çekiciliğin diğer sosyal medya araçlarına göre daha fazla olmasıdır. Instagram paylaşımlarında bütünlük ve görsellik mevcuttur ve aynı zamanda her paylaşımın kendi hikayesi vardır. Bu durum kullanıcılar için oldukça ilham verici ve teşvik edici bir unsurdur.(Ayan, 2016; Benady, 2015; Öztürk, Şener, & Süher, 2016)

Instagram'da günlük hayatta sıradan gözüken en basit nesnelere bile sanatsal dokunuşlar ile en iyi şekilde fotoğraflanarak sunulabilmektedir. Kullanımı kolay, ara yüzü sade ve açık bir uygulama olan Instagram, kullanıcı-

ların yoğun yaş aralığını gençler oluşturmasına ve gençler arasında popüler olmasına rağmen, her yaştan kesime hitap ederek yaygın kullanıma olanak tanır. Instagram’da kullanıcılar, diğer kullanıcıların fotoğraflarına yorum yapabilir, kullanıcıları kendi fotoğraflarına ve yorumlarına etiketleyebilir, beğen butonu ile fotoğraf ve yorumları beğenerek etkileşimde bulunabilirler. Yapılan araştırmalara göre interneti aktif bir şekilde kullanan bireylerin yaklaşık $\frac{1}{4}$ ’ü Instagram kullanmaktadır. Günümüzde Instagram kendisinden önce oluşturulan bir çok sosyal medya aracını arkasında bırakarak, fenomen bir sosyal ağ aracı olmayı başarmış ve bireylerin hayatlarının bir parçası haline gelmiştir.(Ayan, 2016) Instagram’da ağırlıklı olarak gördüğümüz reklam çeşitleri; seyahat, yemek, moda ve eğlence sektörü üzerinedir. Markalar, reklam ve hizmetlerini Instagram’ın görsel iletişim dilini kullanarak kimi zaman sponsorlu reklamlar ile kimi zaman ise çeşitli pazarlama yöntemleriyle ve kampanyaları ile kullanırlar.(Deniz, 2020; Öztürk et al., 2016)

2.1.3.5. Forum

Benzer ilgi alanlarını içeren konuların bir araya getirilerek oluşturulduğu ve ortak ilgi alanlarına ya da problemlere sahip bireylerin bilgi paylaştıkları sosyal medya web platformları Forum olarak adlandırılabilir. Teknoloji sayesinde tüketiciler, ürünleri değerlendirme, eleştirme ve kendilerini ifade etme gücü kazanmıştır. Forum gibi web platformları aracılığı ile, kurumların ve firmaların kendi ürün ya da hizmetleri hakkında yazılan eleştirileri ve geri dönüşleri öğrenmeleri mümkündür. Forum platformu sayesinde, kendilerine yöneltilen soruları ve eleştirileri cevaplayarak müşterileri ile iletişim kurarlar.(Akbayır, 2008)

2.1.3.6. Youtube

Popülaritesi oldukça yüksek diğer bir sosyal medya aracı olan Youtube, bireyler için ilham kaynağı olan içerikleri ve videoları ile kullanıcılar arasında bilgi aktarımı ve bununla beraber bağlantı kurulmasını sağlayarak, geleneksel medya sınırlarını aşar ve geniş kitlelerin buluşmasına olanak sağlar.(Yunus & Kaleci, 2018; Zinderen, 2020)

2005 yılında kullanıma sunulan Youtube, kullanıcıların özgün video yüklediği, izlediği, paylaştığı ve diğer kullanıcılarla iletişim kurduğu bir video içerik paylaşım sitesidir. Youtube sayesinde, bireyler hem amatör hem de profesyonel olarak içerik üretebilmekte, herhangi bir ödeme yapmaksızın kendi kanallarını açabilmekte, tanıtımlar yapabilmekte ve tüm bunların aracılığı ile iletişime geçerek etkin bir iletişim gerçekleştirebilmektedirler. Geleneksel medya araçlarında bireyler pasif bir konumda iken, Youtube gibi platformlar sayesinde bireyler medyada aktif konum alabilmektedirler. Youtube, ülkemizde de yoğun talep gören ve oldukça sık kullanılan bir platform olarak, kullanıcılarına geniş çapta reklam imkânı

sağlamaktadır. Kanalları üzerinden, hem bireysel kullanıcılar hem de firmalar, içerik üreterek reklam ve pazarlama süreçlerini ilerletip geliştirebilmektedirler.(Mutlu & Bazarcı, 2017; Yunus & Kaleci, 2018)

2.1.4. Sosyal Medyada Pazarlama

Sosyal medya platformları, bireylerin iş hayatı, eğitim hayatı, siyaset ve ticaret gibi sektörlerde etkin ve verimli bir şekilde kullanılmaktadır. Sosyal medya kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Sosyal medya alanında yapılan tüm bu çalışmalar, teknolojinin getirdiği yeniliklerin doğasını keşfetmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmalar, ağırlıklı olarak pazarlama üzerine yoğunlaşmaktadır.(Alalwan et al., 2017) Sosyal medyanın yaygın bir şekilde kullanılmasıyla beraber, çok sayıda ürün ve hizmet hakkında bilgi aramanın ve bu bilgilere kolay bir şekilde ulaşmanın yeni yollarına imkân tanınmıştır. Tüketicilerin farklı markalar ve ürünler ile hızlı ve kolay bir ulaşım ağı ile bağlantı kurması kolaylaşmıştır.(Voramontri & Klieb, 2019)

Pazarlama, müşteriler, ortaklar ve tüm toplum için değerli olan ürün ve hizmetleri karşılayan tüm faaliyetler, yaratma ve iletişim sürecini ifade ederek tüm bunların birleşimini tanımlamaktadır. Pazarlama faaliyetleri, müşteri memnuniyetini sağlamak için pazarlama değişkenlerini (fiyatlar, ürünler, dağıtım ve promosyonlar) belirlemek ve yönetmekten oluşmaktadır. (Onurlubaş, 2016) İnternet, güçlü marka oluşumu ve bu rekabet avantajı elde etmede pazarlamacılık sektörü için oldukça önemli bir araçtır. Firmalar, internetin sağladığı imkânları, müşterilere bilgi aktarma kanalı olarak etkin bir şekilde kullanmalıdır. Pazarlama sektörü, dijital sektörle bütünleştikçe firmalar da etkileşimi artırmak ve satın alma davranışlarını geliştirmek amacıyla sosyal medyayı kullanmaktadır. İşletmeler, sosyal medya gibi güncel teknolojileri müşteri bağlantılarını güçlendirmek için etkin bir mekanizma olarak değerlendirmelidir. Sosyal medya aracılığı ile müşterilerin algısı, bilgisi, farkındalıkları ve satın alma niyeti gibi pazarlama hedeflerine kolaylıkla ulaşılabilir.(Alalwan et al., 2017; Tiago & Verissimo, 2014)

Sosyal medyanın en kritik rollerinden bir tanesi, pazarlamacıların ve müşterilerin arasındaki iletişim şeklini değiştirmesidir. Çünkü, geçmiş yıllarda pazarlama, telefon, radyo, televizyon veya doğrudan pazarlama olarak yapılmaktaydı. Sosyal medya ile beraber, ürün tanıtımları ve ürün hakkında bilgi elde etmek için yeni bir kanal sağlandı.(Ioanas, 2014) Tüketici davranışlarında meydana gelen güçlü değişim ile firmaların dijital alanda pazarlama stratejilerini yeniden tasarlamaları gerekmektedir. Dijital pazarlama araştırmalarının büyük bir kısmı firmalardan ziyade müşteriye odaklanmıştır. İşletmeler, dijital pazarlama yöntemlerini geliştirerek ilerlemek için müşteri temelli etkileşimlere ve etkin iletişime odaklanmalıdır.(Duygun & Alnıpak, 2017) Bireyler günlük hayatta sosyal medyayı aktif bir şekilde kullanarak etkileşim içerisinde bulunabiliyor ise, işletmeler de bu gücü kullanmalıdırlar.

(Tiago & Verissimo, 2014)

2.1.5. Sosyal Medya Uygulamalarında İşletme İletişimi

Günümüzde işletmeler, müşterileriyle iletişim kurmak için sosyal medyayı reklam ve pazarlama açısından aktif bir şekilde kullanır.(Bae & Lee, 2011) Müşteriler ile iletişim kurma biçimleri ise şu şekilde sıralanabilir;

- Influencer/ünlü kullanımı,
- Doğru ve faydalı içerik yönetimi,
- Dijital marka verimliliğini artırma,
- Görünür olma ve kolay erişim sağlama imkânı,
- Dijital reklamlar,
- Sponsorlu gündem oluşturma ve sponsorlu hesaplar,
- Rakipleri ile karşılaştırılma,
- Geri dönüşler ile birlikte başarı ölçümü.(Şengüler, 2019)

2.1.6. Sosyal Medyada Tüketici Davranışları

Tüketici davranışları, bireylerin ihtiyaçlarını karşılama isteğiyle hareket ettiği, ürün ve hizmetleri satın alma faaliyetlerini içeren davranışların bütünüdür.(Bozkurt & Söyleyici, 2017)

Tüketicinin bakış açısı ile, web tabanlı teknolojilerin kullanımı verimlilik, kolaylık, daha geniş bir ürün yelpazesi, rekabetçi fiyatlandırma, maliyet azaltma gibi birçok fayda sunar. Aynı zamanda teknoloji, tüketicilere ürünler hakkında eleştiri yapma ve araştırma gücü de sunar.(Bayo-Moriones & Lera-López, 2007; Gümüş, 2018; Ioanas, 2014)

Sosyal medyada ise; tüketicinin davranışlarını ihtiyaçları, güdüleri ve tutumları oluşturur. Teknoloji çağının önemli bir adımı olan sosyal medya ile, bireyler tecrübelerini ve diğer bireylerin tecrübelerini rahatlıkla sosyal platformlarda kıyaslayabilir ve bu durum tüketici algısında geleneksel medya araçlarına göre önemli pozitif farklılıklara sebep olur.(Duygun, 2018)

2.1.7. Tüketicilerin Satın Alma Davranışlarını Etkileyen Faktörler

Tüketici algısında ve tercihlerinde farklılıklara sebep olarak gösterilebilecek faktörler şunlardır;

- Yaş,
- Cinsiyet,

- Eğitim düzeyi,
- Meslek,
- Sosyokültürel farklılıklar,
- Kişilik,
- Algılama farklılıkları,
- Tutum ve inançlar,
- Ailenin tüketici davranışları,
- Sosyal sınıf.(Elbaşı, 2015; İşlek, 2012)

2.1.8. Sosyal Medyaya Güven

Güven, pazarlama için oldukça önem taşıyan bir kavramdır. Kullanıcılar, sosyal medyada gördükleri içeriklerin ve pazarlama stratejilerinin doğruluğuna ve güvenilirliğine dikkat etmektedirler. Tüketicilere aktarılan reklamların doğruluğuna güvenmeleri satın alma davranışı açısından pozitif yönde bir etki yaratır. Güven ve olumlu karar alma arasında doğru orantılı bir ilişki vardır.(Subramani & Rajagopalan, 2003; Urban, Sultan, & Qualls, 2000)

2.2. Ağız ve Diş Sağlığı Ürünleri

2.2.1. Diş Macunu

Bireylerin ağız bakım ve temizliği için başvurduğu en etkili ve yaygın yöntem diş fırçalamaktır. Çürük oluşumunu önlemede ve sağlıklı bir dişeti için, diş fırçalamak en basit ve en önemli koruyucu bireysel ağız bakım uygulamasıdır. Diş macunları ise ağız temizliği için rutin kullanılan, içeriğinde temizleyici ve terapötik ajanlar içeren, her yerde kolay ulaşılabileceğimiz bir ağız ve diş sağlığı ürünüdür.(Canan & Özalp, 2013)

2.2.2. Diş Fırçası

Diş yüzeyindeki plak ve besin artıklarını mekanik olarak uzaklaştırma-mızı sağlayan fırça türüdür. Diş fırçalarının 6 ayda bir değiştirilmesi önerilir.

2.2.3. Diş İpi

Diş fırçalamanın ardından, diş fırçasının ulaşamadığı bölgelere ulaşım imkânı sağlayan diş ipi, ideal bir ağız hijyeni için kullanılması gereken bir ağız ve diş sağlığı ürünüdür. Diş ipi sayesinde, dişler arasında biriken maddeler daha etkili bir şekilde çıkarılarak hijyen bütünlüğü sağlanır.

2.2.4. Gargara

Alkollü veya alkolsüz içeriklere sahip olan gargaralar, en sık ağız kokusunu gidermek amacıyla kullanılmaktadır. Florid ya da klorheksidin içerikli gargaralar, plak ve çürük oluşumunu engellemeye destek olmaktadır.(Yalnız & Gönder, 2021)

2.2.5. Ara yüz Fırçası

Diş yüzeyindeki plağı, temizlenmesi güç olan, dişlerin ara yüzlerinden uzaklaştırmak için kullanılan ince uçlu fırça türüdür. Plak bu bölgelerden etkin bir şekilde uzaklaştırılmazsa periodontal problemlere ve ara yüz çürüklerine sebebiyet verir.(Özmeriç, Göfteci, Kurtiş, & Belgin, 1994; Topçuoğlu et al., 2012)

3. Materyal metot

3.1. Araştırmanın Konusu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde eğitim gören diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, ağız ve diş sağlığı ürünlerinin satın alımında, sosyal medyada gördükleri ağız ve diş sağlığı ürün paylaşımlarından ne ölçüde etkilendiği ve bu durumun tüketici davranışlarını nasıl etkilediği incelendi.

3.2. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Anketin amacı; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği fakültesinde eğitim gören öğrencilerin sosyal medya bağımlılıklarını ve internet üzerindeki pazarlama ve reklam kavramlarına karşı oluşan algılarını tespit edip elde edilen verilerin sebep-sonuç ilişkilerine dayandırılarak yorumlanmasıdır.

Anketin önemi; Günümüzde sosyal medya araçlarının kullanımı, tüketim alışkanlıklarını ve davranışlarını her sektörde önemli ölçüde etkilemektedir. Ankete katılan öğrencilerin yaş aralığında ise sosyal medya kullanımı oldukça yaygındır. Anket içeriği de bu durumun tüketim davranışlarına olan etkisini detaylı bir şekilde görmek üzere oluşturuldu.

3.3. Araştırmanın Yöntemi

Araştırma grubunu, 2020-2021 eğitim-öğretim yılında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde eğitim gören öğrenciler oluşturmaktadır. Örneklem grubunda öğrencilerin onamı kapsamında çalışmaya katılması planlandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan, çalışmanın gerçekleştirilebileceğine dair onay alındı. Öğrencilere çalışmanın amacı açıklanarak, öğrencilerin onayları alındıktan sonra anketler, hazırlanan Google an-

ket üzerinden online şekilde uygulandı. Anket sonuçlarındaki verilerin, SPSS programına girişi yapıldı ve gerekli analizler yapılarak analiz sonuçları verilerle ilişkilendirildi ardından neden-sonuç ilişkilerine göre yorumlandı.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde eğitim görmesi

- Çalışmaya katılım konusunda gönüllüğünün ve rızasının olması

Araştırmaya Alınmama Kriterleri;

- Çalışmaya katılımı konusunda rıza göstermeme

Bu anket çalışmasında öğrencilere toplamda 19 soru yöneltildi. Anketin ilk bölümü; yaş, cinsiyet, sınıf vb. gibi, katılımcı hakkında bilgilerin öğrenilmesine yönelikti. Ardından gelen sorular şu an kullandıkları ağız ve diş sağlığı ürünlerinin sosyal medyada görülme sıklığını araştırmak adına yöneltildi. Sonrasında sorulan sorularda ise her bir sosyal medya aracının ne sıklıkta kullanıldığını ortaya koymayı amaçlayan sosyal medya araçlarının kullanım sıklığı ile ilgili yargılar bulunmaktadır.

Her bir sosyal medya aracının hangi özelliklerinin ne kadar kullanıldığını ortaya koymayı amaçlayan Blog kullanımı, sosyal ağ kullanımı, vb. gibi kullanıma yönelik yargılar katılımcılara yöneltildi. Son sorular ise, sosyal meydanın satın alma öncesi ve sonrasında tüketici satın alma davranışını etkileme derecesini ölçen yargıların yer aldığı sorulardan oluşturuldu.

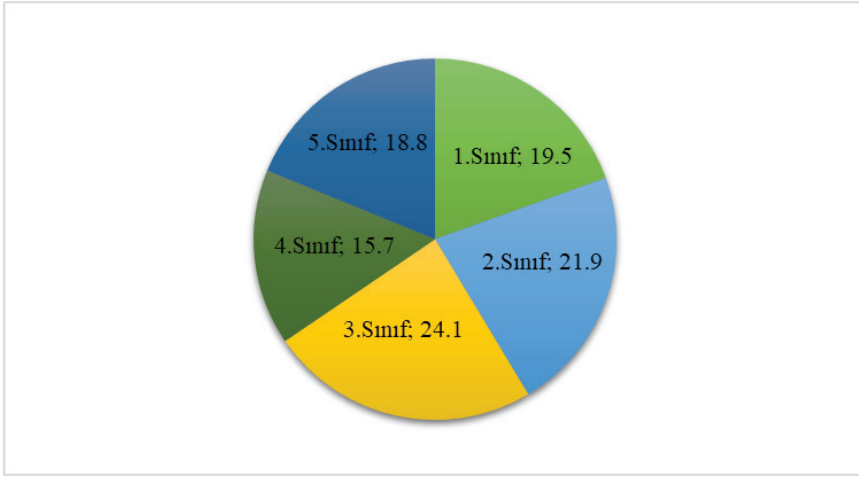
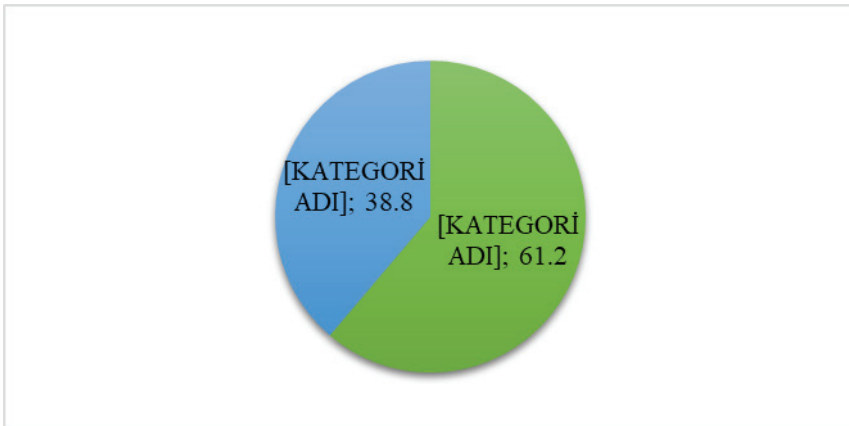
Sosyal medya araçlarının kullanımına yönelik sorularda 5'li Likert ölçeği kullanıldı ve katılımcılardan "hiçbir zaman, çok nadir, ara sıra, sık, her zaman" seçeneklerinden birini seçmesi istendi. Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde ile gösterildi. Sorulara verilen cevapların cinsiyete ve sınıflara göre frekans dağılımlarının farklılıkları ki kare analizleri ile değerlendirildi. Analiz sonuçlarında $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada, 2020-2021 eğitim-öğretim yılında fakültemizde eğitim-öğretim gören ve bu ankete kendi isteğiyle katılım gösteren öğrencilerin sayıları 4.1'de gösterildi. Ankete katılan öğrencilerin sınıflar arası dağılımı ise Şekil 4.1'de gösterildi. Ankete katılım gösteren öğrencilerin 254'ünü kız öğrenciler, 161'ini ise erkek öğrenciler oluşturmaktadır (Şekil 4.2).

Tablo 4.1. *Diş Hekimliği Fakültesi'nde Eğitim Gören ve Ankete Katılım Gösterenler*

	Eğitim Gören Öğrenci Sayısı	Ankete Katılan Öğrenci Sayısı
1.Sınıf	128	81
2.Sınıf	121	91
3.Sınıf	100	100
4.Sınıf	75	65
5.Sınıf	88	78
TOPLAM	512	415

**Şekil 4.1.** *Ankete Katılan Öğrencilerin Sınıflara Göre Katılım Yüzdeleri***Şekil 4.2.** *Katılımcıların Cinsiyete Göre Katılım Yüzdeleri*

Öncelikle öğrencilerin ağız ve diş sağlığı ürünlerinin kim tarafından satın alındığı araştırıldı (Tablo 4.2). Öğrenciler arasında ürünleri kendi satın alan öğrenciler için, kız öğrenciler ve erkek öğrenciler arasında anlamlı bir fark meydana geldi ($p<0.05$). Kız öğrenciler, ağız ve diş sağlığı ürünlerini, erkeklere kıyasla daha çok kendileri satın almayı tercih etmektedirler.

Tablo 4.2. Ağız ve Diş Sağlığı Ürünlerinin Cinsiyetler Arası Kim Tarafından Alındığı

	Kız Öğrenci	Erkek Öğrenci	P değeri
Kendim	226 (%89)	129 (%80.1)	0.01
Ebeveyn	28 (%11)	29 (%18)	
Arkadaşım	0 (%0)	3 (%1.9)	

Öğrencilerin sınıflar arası, ürünlerin kim tarafından satın alındığı değerlendirildi (Tablo 4.3). Sınıflar arası anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Ağız ve diş sağlığı ürünleri kendi almayı tercih edenlerden, 4 ve 5. sınıflar ile 1. sınıflar arasında anlamlı fark belgindi, 2. ve 3. sınıflar ise hem 1. sınıflara hem de 4 ve 5. sınıflara benzerlik gösterdi. 4. ve 5. sınıflar birbirlerine yakın bir sonuç ile ağırlıklı olarak ağız ve diş sağlığı ürünlerini kendileri almayı tercih etti. 5. sınıflardan neredeyse hiçbirinin ürünleri ebeveyn tarafından alınmıyor. En fazla ebeveyn tarafından alınan ürünleri kullanan grup 1. sınıflardır. Ürünlerin ebeveyn tarafından satın alınması durumunda ise, 1. sınıf, 3. sınıf ve 5. sınıflar arasında anlamlı sonuçlar bulundu. Ayrıca, 2. sınıfların 1. ve 3. sınıf ile, 4. sınıfların ise 3. ve 5. sınıf ile ebeveyn tarafından satın alınımı benzer bulundu.

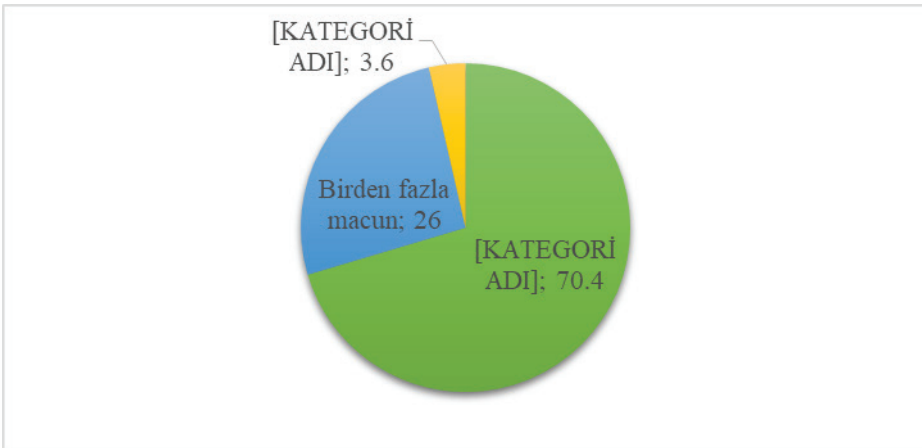
Tablo 4.3. Ağız ve Diş Sağlığı Ürünlerinin Sınıflar Arası Kim Tarafından Alındığı

	1. Sınıf	2. Sınıf	3. Sınıf	4. Sınıf	5. Sınıf	P değeri
Kendim	56 (%69.1)	77 (%84.6)	86 (%86)	61 (%93.8)	75 (%96.2)	<0.001
Ebeveyn	25 (%30.9)	14 (%15.4)	13 (%13)	4 (%6.2)	1 (%1.3)	
Arkadaşım	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1)	0 (%0)	2 (%2.6)	

Ankete katılan öğrencilerin, diş fırçalama alışkanlığı ve kullandığı macun markaları açısından, sınıflar arası anlamlı bir farklılık yoktur. Yalnızca 2. sınıflar, en çok kullanılan ve bilinen macunların dışında farklı macunları kullanarak diğer sınıflardan anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Signal macununu kullananlar arasında; 1. sınıflar yoğunluktadır, 1. ve 5. sınıflar arasında bu açıdan farklılık gözlemlendi, 2., 3. ve 4. sınıflar benzer kullanım

gösterdi. İpana, Sensodyne ve Colgate marka macunun kullanımında sınıflar arası herhangi bir farklılık gözlenmedi. Paradontax macun kullanımında ise, 2. ve 3. sınıflar arasında farklılık görüldü, 1. 4. ve 5. sınıflar benzer kullanım gösterdi. Öğrencilere, kullandıkları diş macunu markalarını sosyal medyada nerede gördükleri sorulduğunda, öğrencilerin %52.2'si sosyal medya araçlarından hiçbirinde görmediğini belirtti. Öğrencilerin, kullandıkları macunları sosyal medya araçlarından en çok Instagram'da gördükleri bulundu (%34.6). Youtube ise %26.74 oran ile, Instagram'a en yakın sonucu verdi. Diğer sosyal medya araçlarında görülme sıklığı oldukça düşük oranlarda bulundu.

Anket içeriğinde, öğrencilerin probleme yönelik ya da şikayetlerine göre dönemsel olarak (aylık ya da haftalık) birden fazla macun kullanıp kullanmadığı da sorgulandı (Tablo 4.4). Katılımcı öğrencilerin %26'sı aynı anda birden fazla macun markası kullanıyor, %70.4'ü ise tek bir macun markasını kullanıyor (Şekil 4.3). Ancak, sınıflar arasında bilinç düzeyi ve farkındalık üzerine anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.3. Farklı Macun Markası Kullanım Yüzdeleri

Tablo 4.4. Sınıflar Arası Farklı Macun Markası Kullanan Kişilerin Sayısı

Farklı Macun Markası Kullanımı	1. Sınıf	2. Sınıf	3. Sınıf	4. Sınıf	5. Sınıf	P değeri
Sadece Bir Macun	57	66	70	47	52	0.894
Birden Fazla Macun	20	22	28	15	23	
TOPLAM	77	88	98	62	75	

Diş fırçası markalarının kullanımını açısından (her marka için ayrı olarak) sınıflar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Signal, Tepe, Oral-b ve Curaprox marka fırçaların kullanımında sınıflar arası farklılık gözlenmedi. Yalnızca Sensodyne markasının kullanımında 2. ve 5. sınıflar arası farklılık gözlemlendi, 1., 3. ve 4. sınıflar birbirine benzer kullanım gösterdi. Öğrencilere, kullandıkları diş fırçası markalarını sosyal medyada nerede gördükleri sorulduğunda, öğrencilerin %59'u sosyal medya araçlarından hiçbirinde görmediğini belirtti. Öğrencilerin, kullandıkları diş fırçalarını sosyal medya araçlarından yine en çok Instagram'da gördükleri bulundu (%30). Youtube ise %21.44 oran ile, Instagram'a en yakın sonucu verdi. Diğer sosyal medya araçlarında görülme sıklığı oldukça düşük oranlarda bulundu.

Diş ipi kullanımını açısından, Oral-b, Colgate ve diğer diş ipi markalarının kullanımında sınıflar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Sensodyne kullanımında ise sınıflar arası anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Sensodyne markasını diğer sınıflara göre en az 2. sınıflar kullanmaktadır, Diğer sınıflarda benzer sonuçlar alındı. Öğrencilere, kullandıkları diş ipi markalarını sosyal medyada nerede gördükleri sorulduğunda, öğrencilerin %75.4'ü sosyal medya araçlarından hiçbirinde görmediğini belirtti. Öğrencilerin, kullandıkları diş ipilerini sosyal medya araçlarından yine en çok Instagram'da gördükleri bulundu (%18.79). Youtube ise %9.6 oran ile, Instagram'a en yakın sonucu verdi. Diğer sosyal medya araçlarında görülme sıklığı oldukça düşük oranlarda bulundu.

Gargara kullanımında, yalnızca Colgate ve Listerine markalarının kullanımında sınıflar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Colgate markasını diğer sınıflara göre en az 5. sınıflar kullanmaktadır, diğer sınıflarda benzer sonuçlar alındı. Listerine markasını kullanım sıklığına göre değerlendirdiğimizde, 1. ve 5. sınıflar arasında günde 2-3 kere kullanımında önemli fark bulundu. 3. sınıflar, 1. sınıflar ile günde 2-3 kere kullanım açısından yakın oranda bulundu. 2. ve 4. sınıflar ise diğer sınıflarla benzer oranda kullanıma sahiptir. 2. ve 5. sınıflar arasında Listerine markasının günde 1 kere kullanımında önemli fark bulundu, 1., 3. ve 4. sınıflar diğer sınıflarla benzer oranda kullanıma sahiptir. Öğrencilere, kullandıkları gargara markalarını sosyal medyada nerede gördükleri sorulduğunda, öğrencilerin %60'ı sosyal medya araçlarından hiçbirinde görmediğini belirtti. Öğrencilerin, kullandıkları gargaraları sosyal medya araçlarından yine en çok Instagram'da gördükleri bulundu (%25.3). Youtube ise %23.13 oran ile, Instagram'a en yakın sonucu verdi. Diğer sosyal medya araçlarında görülme sıklığı oldukça düşük oranlarda bulundu.

Ara yüz fırçası kullanımında, Colgate markasını değerlendirdiğimizde, sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bu marka ara yüz fırçasını 4. ve 5. sınıflar hiç kullanmamaktadırlar. 1., 2. ve 3. sınıflar arasında ise benzer kullanım sıklığı görüldü. Oral-b markasının ara yüz fırçasının kullanımında

da sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Öğrencilere, kullandıkları ara yüz fırçası markalarını sosyal medyada nerede gördükleri sorulduğunda, öğrencilerin %84.8'i sosyal medya araçlarından hiçbirinde görmediğini belirtti. Öğrencilerin, kullandıkları ara yüz fırçalarını sosyal medya araçlarından yine en çok Instagram'da gördükleri bulundu (%9.1). Youtube ise %6.2 oran ile, Instagram'a en yakın sonucu verdi. Diğer sosyal medya araçlarında görülme sıklığı oldukça düşük oranlarda bulundu.

Öğrencilere yöneltilen sosyal medya araçlarının kullanım sıklığına yönelik sorulardan, Blog, Youtube, Forum kullanım sıklığı sorusuna verilen yanıtlarda sınıflar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Twitter, Facebook, Instagram kullanım sıklığı sorusuna verilen yanıtlarda sınıflar arası anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Instagram ve Youtube kullanım sıklığı sorusuna verilen yanıtlarda cinsiyetler arası anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Kadınlar, Instagram'ı erkeklere oranla daha sık kullanmaktadır. Youtube için ise bu durum tam tersidir, erkekler kadınlardan daha sık Youtube kullanmaktadır. Blog, Twitter, Facebook ve Forum kullanım sıklığı sorusuna verilen yanıtlarda cinsiyetler arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Öğrencilere yöneltilen sosyal medya araçlarının kullanım şekline yönelik sorularda, Twitter kullanımında, sayfalarında paylaşımlarda bulunma ve ağız ve diş sağlığı ürünleri ile ilgili paylaşımlarda bulunma sorularında sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Facebook kullanımında, beğendiği marka veya firmaların sayfalarına üye olma konusunda, sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 1 ve 2. sınıflar aynı oranda hiçbir zaman bu tarz sayfalara üye olmamaktadır, bu oran 3 ve 5. sınıflarda en yüksektir, 4. sınıflarda ise en düşüktür. 4. sınıflar çok nadir de olsa bu tarz marka sayfalarına üye olmaktadır.

Instagram kullanımında, kendi Instagram profilinde paylaşım yapma konusunda sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 3., 4. ve 5. sınıfların diğer sınıflara göre kendi sayfasında daha sık paylaşım yaptığı görüldü. En sık paylaşımı ise 3. sınıflar yapmaktadır. Instagram kullanımında, ağız ve diş sağlığı ürünü markalarının Instagram hesaplarını takip etmesi konusunda sınıflar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Instagram kullanımında, diş hekimlerinin ağız ve diş sağlığı ürünleri hakkında Instagram üzerinden yaptığı yorumların öğrenciler üzerinde etkisine bakıldığı zaman, sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 'Hiçbir zaman' diyenler oran olarak 5. sınıflarda daha fazla bulundu. 'Her zaman' diyenler ise oran olarak 1. sınıflarda daha fazla bulundu. Instagram kullanımında, diş hekimlerinin Instagram'da tavsiye ettiği ağız ve diş sağlığı ürünlerini satın alma davranışı bakımından değerlendirildiği zaman sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Youtube kullanımında, diş hekimlerinin ağız ve diş sağlığı ürünleri hakkında Youtube üzerinden yaptığı yorumların öğrenciler üzerinde etkisine ba-

kıldığı zaman, sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). ‘Hiçbir zaman’ diyenler oran olarak 5. sınıflarda daha fazla bulundu. ‘Her zaman’ diyenler ise oran olarak 1. sınıflarda daha fazla bulundu ve 5. sınıflarda ise bu oran %0 bulundu. Youtube kullanımında, diş hekimlerinin Youtube üzerinden tavsiye ettiği ağız ve diş sağlığı ürünlerini satın alma davranışı bakımından değerlendirildiği zaman sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). ‘Hiçbir zaman’ diyenler oran olarak 3. sınıflarda ve 5. sınıflarda daha fazla bulundu. ‘Her zaman’ diyenler ise oran olarak 1. sınıflarda daha fazla bulundu ve 5. sınıflarda ise bu oran %0 bulundu. Forum kullanımında, Forumlarda yazılan ağız ve diş sağlığı ürünleri ile ilgili paylaşımların okunmasına yönelik soruda, sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). ‘Hiçbir zaman’ diyenler oran olarak 2. sınıflarda ve 3. sınıflarda daha fazla bulundu. 4. sınıflarda ise ‘sık’ ve ‘her zaman’ seçeneğini işaretleyen öğrenci hiç yoktu.

Öğrencilerin, ağız ve diş sağlığı ürününü satın alma öncesi, sosyal medyadaki tüketici davranışı incelendiğinde, ağız ve diş sağlığı ürününü almadan önce, o ürünle ilgili herhangi bir araştırma yapması açısından sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Satın alacağı ürünle alakalı, sosyal medyada güvenilir bilgilere ulaşması inancı açısından sınıflar arası anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Satın alacağı ağız ve diş sağlığı ürünü ile ilgili sosyal medyada popüler olan (takipçisi, arkadaşı çok olan) kullanıcıların tavsiyelerine önem vermesi açısından sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Sosyal medya sitelerinin tüketicilerin firma/markalarla iletişime geçmesi için uygun bir yer olduğu konusundaki görüşlerde sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Satın aldığı ağız ve diş sağlığı ürününden memnun kalması ya da kalmaması durumunda bunu sosyal medyada paylaştan öğrenciler için sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Satın aldığı ağız ve diş sağlığı ürününden memnun olduğunun, firma/marka tarafından sosyal medyada fark edilmiş olmasından memnun olan öğrenciler için sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Satın aldığı ağız ve diş sağlığı ürününden memnun olmadığında, firma/marka tarafından sosyal medyada fark edilmiş olmasından ve firma ya da markanın kendisiyle iletişimine geçerek fikrinin değişmesine sebep olması açısından sınıflar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Öğrencilere yöneltilen en önemli sorulardan birisi, sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürün satın alınımında ne kadar etkili bir düzeyde olduğunu araştıran sorudur. Bu soruya verilen cevaplarda Blog, Instagram ve Youtube etkisi sınıflara göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulundu (Tablo 4.5-4.8-4.9) ($p<0.05$). 2 ve 5. sınıflarda hiç etkilemez diyen öğrencilerin oranı diğer sınıflara göre daha yüksek olmakla birlikte çoğu zaman ve her zaman etkiler diyenler arasında tüm sınıflarda benzer oranlar mevcuttur. Twitter, Facebook ve Forum etkisinde ise sınıflar arası anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.6-4.7-4.10) ($p>0.05$).

Tablo 4.5. *Blog Kullanımının Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi*

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.						
BLOG	1.Sınıf	2.Sınıf	3.Sınıf	4.Sınıf	5.Sınıf	P değeri
Hiç etkilemez	47 (%58)	66 (%72.5)	56 (%56)	35 (%53.8)	53 (%67.9)	0.037
Kısmen etkiler	21 (%25.9)	18 (%19.8)	31 (%31)	18 (%27.7)	21 (%26.9)	
Etkiler	11 (%13.6)	7 (%7.7)	10 (%10)	10 (%15.4)	2 (%2.6)	
Çoğu zaman	2 (%2.5)	0 (%0)	3 (%3)	2 (%3.1)	0 (%0)	
Her zaman etkiler	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%2.6)	

Tablo 4.6. *Twitter Kullanımının Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi*

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.						
TWITTER	1.Sınıf	2.Sınıf	3.Sınıf	4.Sınıf	5.Sınıf	P değeri
Hiç etkilemez	38 (%46.9)	52 (%57.1)	58 (%58)	34 (%52.3)	44 (%56.4)	0.052
Kısmen etkiler	30 (%37)	31 (%34.1)	24 (%24)	26 (%40)	24 (%30.8)	
Etkiler	11 (%13.6)	7 (%7.7)	14 (%14)	4 (%6.2)	3 (%3.8)	
Çoğu zaman	1 (%1.2)	1 (%1.1)	4 (%4)	1 (%1.5)	4 (%5.1)	
Her zaman etkiler	1 (%1.2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%3.8)	

Tablo 4.7. *Facebook Kullanımının Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi*

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.						
FACEBOOK	1.Sınıf	2.Sınıf	3.Sınıf	4.Sınıf	5.Sınıf	P değeri
Hiç etkilemez	62 (%76.5)	76 (%83.5)	84 (%84)	48 (%73.8)	67 (%85.9)	0.103
Kısmen etkiler	12 (%14.8)	14 (%15.4)	11 (%11)	14 (%21.5)	7 (%9)	
Etkiler	6 (%7.4)	1 (%1.1)	4 (%4)	2 (%3.1)	0 (%0)	
Çoğu zaman	1 (%1.2)	0 (%0)	1 (%1)	1 (%1.5)	3 (%3.8)	
Her zaman etkiler	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1.3)	

Tablo 4.8. *Instagram Kullanımının Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi*

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.						
INSTAGRAM	1.Sınıf	2.Sınıf	3.Sınıf	4.Sınıf	5.Sınıf	P değeri
Hiç etkilemez	28 (%34.6)	30 (%33)	34 (%34)	16 (%24.6)	39 (%50)	0.002
Kısmen etkiler	22 (%27.2)	36 (%39.6)	38 (%38)	35 (%53.8)	15 (%19.2)	
Etkiler	17 (%21)	18 (%19.8)	20 (%20)	11 (%16.9)	14 (%17.9)	
Çoğu zaman	13 (%16)	5 (%5.5)	6 (%6)	2 (%3.1)	5 (%6.4)	
Her zaman etkiler	1 (%1.2)	2 (%2.2)	2 (%2)	1 (%1.5)	5 (%6.4)	

Tablo 4.9. *Youtube Kullanımının Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi*

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.						
YOUTUBE	1.Sınıf	2.Sınıf	3.Sınıf	4.Sınıf	5.Sınıf	P değeri
Hiç etkilemez	29 (%35.8)	37 (%40.7)	33 (%33)	26 (%40)	32 (%41)	<0.001
Kısmen etkiler	16 (%19.8)	27 (%29.7)	36 (%36)	24 (%36.9)	24 (%30.8)	
Etkiler	20 (%24.7)	25 (%27.5)	25 (%25)	11 (%16.9)	15 (%19.2)	
Çoğu zaman	16 (%19.8)	2 (%2.2)	5 (%5)	4 (%6.2)	4 (%5.1)	
Her zaman etkiler	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1)	0 (%0)	3 (%3.8)	

Tablo 4.10. *Forum Kullanımının Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi*

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.						
FORUM	1.Sınıf	2.Sınıf	3.Sınıf	4.Sınıf	5.Sınıf	P değeri
Hiç etkilemez	50 (%61.7)	63 (%69.2)	58 (%58)	36 (%55.4)	51 (%65.4)	0.56
Kısmen etkiler	18 (%22.2)	14 (%15.4)	26 (%26)	17 (%26.2)	20 (%25.6)	
Etkiler	11 (%13.6)	13 (%14.3)	12 (%12)	10 (%15.4)	5 (%6.4)	
Çoğu zaman	2 (%2.5)	1 (%1.1)	4 (%4)	2 (%3.1)	1 (%1.3)	
Her zaman etkiler	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1.3)	

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürün satın alınımına etkisi cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise, Blog, Twitter, Instagram, Youtube ve Forum'un etkisinde cinsiyetler arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Blog, Twitter, Instagram, Youtube ve Forum etkisinde, 'hiç etkilemez' diyen erkek oranı kadınlara göre daha fazladır. Yalnızca Facebook etkisinde, 'hiç

etkilemez' diyen kadınların oranı daha fazla bulundu. Facebook'un etkisinde cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.11) ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Sosyal Medyanın Ağız ve Diş Sağlığı Ürün Satın Alınımında Etkisi

Sosyal medya araçlarının ağız ve diş sağlığı ürünü satın almanızı ne kadar etkilediğini işaretleyiniz.							
		Hiç etkilemez	Kısmen etkiler	Etkiler	Çoğu zaman	Her zaman etkiler	P değeri
Blog	Kadın	134 (%52.8)	77 (%30.3)	36 (%14.2)	5 (%2)	2 (%0.8)	<0.001
	Erkek	123 (%76.4)	32 (%19.9)	4 (%2.5)	2 (%1.2)	0 (%0)	
Twitter	Kadın	128 (%50.4)	89 (%35)	30 (%11.8)	4 (%1.6)	3 (%1.2)	0.033
	Erkek	98 (%60.9)	46 (%28.6)	9 (%5.6)	7 (%4.3)	1 (%0.6)	
Facebook	Kadın	210 (%82.7)	32 (%12.6)	8 (%3.1)	3 (%1.2)	0 (%0)	0.733
	Erkek	127 (%78.9)	26 (%16.1)	5 (%3.1)	3 (%1.9)	0 (%0)	
Instagram	Kadın	66 (%26)	96 (%37.8)	61 (%24)	23 (%9.1)	8 (%3.1)	<0.001
	Erkek	81 (%50.3)	50 (%31.1)	19 (%11.8)	8 (%5)	3 (%1.9)	
Youtube	Kadın	80 (%31.5)	85 (%33.5)	68 (%26.8)	19 (%7.5)	2 (%0.8)	0.013
	Erkek	77 (%47.8)	42 (%26.1)	28 (%17.4)	12 (%7.5)	2 (%1.2)	
Forum	Kadın	145 (%57.1)	64 (%25.2)	41 (%16.1)	4 (%1.6)	0 (%0)	0.04
	Erkek	113 (%70.2)	31 (%19.3)	10 (%6.2)	6 (%3.7)	1 (%0.6)	

5. TARTIŞMA

Çeşitli konularda bilgilerin kolaylıkla paylaşılabilirdiği ortam yaratması, etkileşimli ve bireylerin kişisel fikirlerinin yayınlanmasına olanak sağlayan, benzersiz çekiciliği sayesinde özellikle gençler sosyal medyaya büyük ilgi duymaktadır. (İnce & Koçak, 2017) Sosyal medya, Web 2.0 teknolojisi ile birlikte, tek yönlü bir bilgi akışından ziyade çift taraflı bilgi paylaşımını hayatımıza getirmektedir. (Keskin & Mehmet, 2015) Yapılan birçok araştırmanın sonuçlarına göre tüketicilerin büyük çoğunluğu sosyal medyada yazılanlardan veya tanıtılan ürünlerden büyük oranda etkilenmektedir. Ayrıca sosyal medya, tüketiciler tarafından, geleneksel medya araçlarına göre daha güvenilir bulunarak, tüketici davranışları üzerine önemli bir etkiye sahiptir. (Kazancı, 2014; Keskin & Mehmet, 2015; Torun, 2017)

Günümüzde artık tüketicilerin, satın alacakları ürünler hakkında sosyal medyada bilgi araması, deneyimleri ile ilgili başkalarıyla iletişim kurması, her sektördeki pazarlamacılar için bu kanalların kullanımına önem vermesini sağlamaktadır. Bu çalışma, literatürde spesifik olarak bulunmayan ağız ve diş sağlığı ürünlerinin sosyal medya pazarlamasını, sosyal medyada bu ürünlerin görülme sıklıklarını ve bu durumun, benzer sosyal medya kullanım oranlarına sahip diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin tüketici davranışlarına etkisini hedef almaktadır.(Stephen, 2016; Vinerean, Cetina, Dumitrescu, & Tichindelean, 2013; Yıldız, 2014)

Diş hekimlerinin amacı, hastalarının ağız sağlığını korumak ve bozulan ağız sağlığını en iyi seviyede iyileştirmektir. Bu sebeple mezun olacak hekim adaylarının ağız sağlığının korunmasına katkı sağlaması için, koruyucu diş hekimliğinin temelleri, en güncel ve kanıta dayalı şekli ile öğretilmelidir. (Yavuz, Kanberoğlu, & Tanboğa, 2021)

Literatürde diş hekimliği fakültesi öğrencileri ile ilgili yapılan mevcut çalışmalar, diş hekimliği öğrencilerinin eğitim yılları ilerledikçe artan bilgi düzeyleri ile beraber, bireysel ağız ve diş sağlığı tutumları, ağız ve diş sağlığı ürünlerinin içeriğine yaklaşımları ve bu ürünler hakkında bilgi düzeyleri gelişim gösterdiğini vurgulamaktadır.(Arslan, Ülker, Elmalı, Öztürk, & Günay, 2008; Gürsoy, Dölekoğlu, Tomruk, & Kayahan; Maatouk, Maatouk, Ghedira, & Ben Mimoun, 2006; Okyay et al., 2019; Rong, Wang, & Yip, 2006) Ancak, öğrenciler eğitim-öğretim sürecinde, ağız ve diş sağlığı ürünleri hakkında öncelikli olarak etken madde ve etkileri üzerine eğitim görmektedirler. Öğrenciler, ağız ve diş sağlığı ürünlerinin içerisindeki maddelerin etkilerini ve etkinliğini bilmesine rağmen, teorik eğitim ile öğrendiği içeriklere sahip olan, bu ağız ve diş sağlığı ürünlerini, ticari ismi ya da markası ile tanıyamamaktadır. Bu ürünlerin, içerik ve marka bilgileri zamanla ve klinik tecrübeyele beraber artmaktadır.

Çalışmalar, hekim adaylarının dental pazarda karşılaşabilecekleri en yaygın ağız ve diş sağlığı ürünlerinin eğitim süresince müfredata dahil edilmesi gerektiğini düşünmektedir.(Yavuz et al., 2021) Eğitim süreleri boyunca diş hekimliği fakültesinde eğitim gören hekim adayları, ağız ve diş sağlığı tutumları açısından çevrelerindeki bireylere rol model olmaktadır.(Singh, 2017; Yavuz et al., 2021) Yapılan bir çalışmaya göre, diş hekimliği fakültesinde eğitim gören kız öğrencilerin, ağız ve diş sağlığı tutumları açısından erkek öğrencilere göre daha bilinçli olduğu gözlenmektedir.(Doğan, Filizi, & Küçükdoğan, 2009) Bu çalışmada da kız öğrenciler, ağız ve diş sağlığı ürünlerini edinirken, ebeveynlerinden ya da arkadaşlarından ziyade, erkek öğrencilere kıyasla daha yüksek oranda, bu ürünleri kendileri almayı tercih etmektedir. Ayrıca, fakülteedeki eğitimin ilk yıllarında ebeveynlerin aldığı ağız diş sağlığı ürünlerini, eğitimin son yıllarına doğru bilinç düzeyleri artan öğrenciler, büyük oranda kendileri almayı tercih etmektedirler.

Literatürde, diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, çoğunlukla ağız hijyeni ve diş sağlığı gelişimlerine ve tutumlarına yönelik çalışmalara odaklanılmaktadır. Bu öğrencilerin, ağız ve diş sağlığı ürünlerini tüketim tercihleri de üzerinde durulması gereken bir konudur. Günümüzde sosyal medyanın tüketim alışkanlıklarına etkisi gözle görülebilir derecede artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılım gösteren gençlerin çoğu, bir ürünü satın almadan önce, o ürün hakkında sosyal medya ağları aracılığı ile araştırma yaparak o ürünü satın almaya karar vermektedir. Ayrıca ürünleri araştırırken diğer kullanıcıların o ürünler hakkındaki yorumları gençleri büyük oranda etkilemektedir.(Olgun, 2015) Bu araştırmaya katılan tüm diş hekimliği öğrencileri, ağız ve diş sağlığı ürünlerini satın alırken çoğunlukla ‘ara sıra’ araştırma yaptıklarını belirttiler. Bu durumun sebebi, öğrencilerin sosyal medyada ağız ve diş sağlığı ürünleriyle ilgili güvenli bilgilere ulaşamayacaklarını düşünmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü bu araştırmada, öğrencilerin büyük bir çoğunluğu ağız ve diş sağlığı ürünü satın alırken sosyal medyadan neredeyse hiç etkilenmiyor.

Sosyal medyanın tüketici davranışlarına etkisi konusunda yapılan çalışmalarda, Facebook oldukça ön plandayken(Aytan & Telci, 2014; Özcan & Akıncı, 2017; Toksarı & Bayraktar, 2014) bu çalışmada geri planda kalmıştır. Araştırmamızın hedef kitlesini gençlerin oluşturduğunu göz önünde bulundurarak, bu yaş grubunun çoğunlukla sosyal medya araçlarından Instagram, Youtube ve Twitter’ı tercih ettiği gözlemlendi. Sosyal medya araçları tek tek değerlendirildiği zaman, Youtube ve Instagram’ın diğer sosyal medya araçlarına göre öğrencilerin tüketim öncesi davranışlarını daha fazla etkilediği görülmektedir. Bunun sebebi, bu yaş grubunun en sık kullandığı sosyal medya araçlarının Instagram ve Youtube olmasıdır. Bu iki platform görsel pazarlamayı ön planda tutarak, tüketici üzerinde daha güçlü bir etki yaratmaktadır.

Literatürde, sosyal medya üzerine güncel çalışmalar çoğunlukla, pazarlama ve tüketici davranışları üzerine yoğunlaşmasına rağmen, spesifik olarak ağız ve diş sağlığı ürünlerinin satın alımında, sosyal medyanın tüketici davranışlarına etkisinin incelendiği mevcut bir çalışmaya rastlanılmadı. Tüm bunlardan yola çıkarak, sosyal medyayı aktif bir şekilde kullanan, 19-25 yaş arası diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, ağız ve diş sağlığı ürünlerini satın alırken, sosyal medyanın satın alma davranışına etkisinin incelenmesi amaçlandı. Dolayısıyla, söz konusu ilişkilerin incelenmesinin literatüre önemli katkıları olacağı düşünülmektedir. Daha iyi sonuçlar almak için, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- Benzer yaş grubuna yer verdiğimiz çalışmamızda, sosyal medya araçlarının 1. sınıftan 5. sınıfa kadar fakültemizde eğitim gören öğrenciler

arasında, kullanım sıklığı oranları benzer bulundu. Görsel pazarlama tekniklerinin yoğun olarak kullanıldığı Instagram ve Youtube'un, öğrenciler için en popüler sosyal medya aracı olduğu görüldü. Haliyle, sık kullanıma bağlı olarak, Instagram ve Youtube öğrencilerin tüketim davranışlarını ve alışkanlıklarını diğer sosyal medya araçlarına göre daha çok etkilemektedir.

- Öğrencilerin, ağız ve diş sağlığı ürünlerini satın alırken çoğunluğunun sosyal medyadan etkilenmedikleri görüldü. Bu ürünlerin içeriklerinin, fakültede dersini alan ve almayan öğrenciler benzer yanıtlar verdi.
- Öğrencilerin büyük bir çoğunluğunun, diş hekimlerinin sosyal medya üzerinden tavsiye ettiği ürünlerden etkilenmedikleri ve bu ürünleri tercih etmedikleri gözlemlendi. Eğitimin ilk yıllarında ve son yıllarında olan öğrencilerde benzer sonuçlar elde edildi.
- Eğitim yıllarının ilerlemesiyle ve bu ürünler hakkında bilgi birikiminin artmasıyla birlikte, tüketim davranışlarında, sosyal medyadan etkilenme açısından herhangi bir farklılık olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

- Akbayır, Z. (2008). *Yeni İletişim Ortamı Olarak Kurumsal Bloglar: Türkiye'deki Şirketlerin Blog Kullanımları Üzerine Bir İnceleme*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Marmara Üniversitesi,
- Alalwan, A. A., Rana, N. P., Dwivedi, Y. K., & Algharabat, R. (2017). Social media in marketing: a review and analysis of the existing literature. *Telemat. Inform.*, 34(7), 1177-1190.
- Alan, A. K., Kabadayı, E. T., & Erişke, T. (2018). İletişimin yeni yüzü: dijital pazarlama ve sosyal medya pazarlaması. *ESOSDER*, 17(66), 493-504.
- Alexander, B. (2006). Web 2.0: A new wave of innovation for teaching and learning? *Educause review*, 41(2), 32.
- Altunay, U. M. C. (2010). Gündelik yaşam ve sosyal paylaşım ağları: Twitter ya da "pıt pıt net". *İLETİ-ŞİM*(12), 31-56.
- Arslan, S., Ülker, M., Elmalı, F., Öztürk, A., & Günay, O. (2008). Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinde çürük prevalansı, ağız diş sağlığı tutum ve davranışları ve dental anksiyetenin belirlenmesi. *EADS*, 35(2), 53-60.
- Ayan, G. (2016). *Tüketim kültürü bağlamında kimlik inşasının sosyal medyada kullanımını: Instagram örneği*. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Halkla İlişkiler ve Tanıtım Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, Başkent Üniversitesi
- Aytan, C., & Telci, E. E. (2014). Markaların sosyal medya kullanımının tüketici davranışı üzerindeki etkileri. *TOJDAC*, 4(4).
- Bae, Y., & Lee, H. (2011). *A sentiment analysis of audiences on twitter: who is the positive or negative audience of popular twitterers?* Paper presented at the International Conference on Hybrid Information Technology.
- Bakshy, E., Hofman, J. M., Mason, W. A., & Watts, D. J. (2011). *Everyone's an influencer: quantifying influence on twitter*. Paper presented at the Proceedings of the fourth ACM international conference on Web search and data mining.
- Bayo-Moriones, A., & Lera-López, F. (2007). A firm-level analysis of determinants of ICT adoption in Spain. *Technovation*, 27(6-7), 352-366.
- Benady, D. (2015). Media: Instagram steps up advertising offensive. *EBSCO*, 1(16), 52-54.
- Bozkurt, Ö. Ç., & Söyleyici, G. T. (2017). Sosyal medya ve tüketici davranışları ilişkisi: Türkiye'deki sosyal medya kullanıcıları üzerine bir araştırma. *Kesit Akademi Dergisi*(9), 36-54.
- Burton, S., & Soboleva, A. (2011). Interactive or reactive? Marketing with Twitter. *J Consum Mark*, 28(7), 491-499.
- Can, S., & Koz, K. A. (2018). Sosyal medyada tüketici onaylı pazarlama: Instagram örneği. *Kurgu*, 26(3), 444-457.

- Canan, D., & Özalp, N. (2013). Ağız-diş sağlığının vazgeçilmezi: diş macunları. *Acta Odontol. Turc.*, 30(3), 149-156.
- Çakır, S. Y. (2017). Sosyal medyada dijital aktivist hareketler üzerine kurumsal bir inceleme. *GİFDER*, 5(2), 753-783.
- Çınar, Ş. (2014). *Blog: Metnin dönüşümü ve türün sosyal boyutu*, Erkan Saka, Anıl Sayan, Vehbi Görgülü, *Yeni Medya Çalışmaları II, İstanbul, Taş Mektep Yayıncılık*.
- Deniz, R. B. (2020). Instagramda Pazarlama Stratejileri ve Uygulamalarına Yönelik Bir İrdeleme. *EUJMR*, 4(7), 150-167.
- Dewing, M. (2010). *Social media: An introduction*: Publication No. 2010-03-E Library of Parliament Ottawa, Canada.
- Doğan, B., Filizi, K., & Küçükdoğan, Ü. (2009). Diş hekimliği öğrencilerinin cinsiyete bağlı ağız sağlığı hakkındaki davranış ve düşünceleri. *AOT*, 26(2), 87-93.
- Duygun, A. (2018). Sosyal medya bağımlılığının tüketici satın alma karar sürecine etkisi. *GİFDER*, 6(2), 1351-1375.
- Duygun, A., & Alnıpak, S. (2017). Web sitelerinin pazarlama iletişim aracı olarak içerik analizi ile değerlendirilmesi: Yük taşımacılığı yapan firmalar üzerine bir araştırma. *Tojdac*, 7(3), 409-417.
- Elbaşı, G. Y. (2015). *Sosyal medyada pazarlama: sosyal medyada kullanıcı motivasyonunun üniversite öğrencilerinin sosyal medya pazarlama algısına ilişkin bir uygulama*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Ticaret Üniversitesi,
- Eryılmaz, B., & Zengin, B. (2014). Butik otel işletmelerinin sosyal medya kullanımına yönelik bir inceleme: Facebook örneği. *KÜİİBFD*, 4(2), 42-59.
- Gümüş, N. (2018). Consumers Perceptions of YouTubers: The Case of Turkey. *AJIT-e*, 9(32), 23-38.
- Gürsoy, H., Dölekoğlu, S., Tomruk, C. Ö., & Kayahan, Z. Ö. Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Ağız-Diş Sağlığı Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 26(1), 1-7.
- Hennig-Thurau, T., Malhotra, E. C., Frieger, C., Gensler, S., Lobschat, L., Rangaswamy, A., & Skiera, B. (2010). The impact of new media on customer relationships. *J Serv Res*, 13(3), 311-330.
- Ioanas, E. (2014). Social media and its impact on consumers behavior. *Int. J. Econ.*, 4(2), 295-303.
- İnce, M., & Koçak, M. C. (2017). Üniversite öğrencilerinin sosyal medya kullanım alışkanlıkları: Necmettin Erbakan Üniversitesi örneği. *JOISS*, 7(2), 736-749.
- İşlek, M. S. (2012). *Sosyal medyanın tüketici davranışlarına etkileri Türkiye'deki sosyal medya kullanıcıları üzerine bir araştırma*. Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Karaman: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi

- Kaplan, A. M., & Haenlein, M. (2010). Users of the world, unite! The challenges and opportunities of Social Media. *Bus. Horiz.*, 53(1), 59-68.
- Kaplan, A. M., & Haenlein, M. (2012). Social media: back to the roots and back to the future. *J. Syst. Inf.*, 14(2), 101-104.
- Kara, T. (2012). Sosyal Medya Ağlarının Sosyal Ticaret Ağına Dönüşümü: Facebook Örneği. *Gaziantep Univ. J. Soc. Sci.*, 11(4), 1419-1439.
- Kazancı, Ş. (2014). *Sosyal Medyanın, Marka Kredibilitesinin ve Marka Prestijinin Satın Alma Eğilimi Üzerine Etkileri*. Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, Pazarlama Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi
- Keskin, S., & Mehmet, B. (2015). Sosyal medyanın tüketici davranışları üzerine etkisinin belirlenmesi. *GÜİİBF*, 17(3), 51-69.
- Köseoğlu, Ö. (2013). Bir pazarlama iletişimi ortamı olarak Facebook: reklam ve elektronik ağızdan ağıza mesajların karşılaştırılmasına yönelik bir analiz. *Glob. Media J. Turkish Edition*, 3(6), 74-101.
- Kuyucu, M. (2014). Y Kuşağı ve Facebook: Y Kuşağının Facebook Kullanım Alışkanlıkları Üzerine Bir İnceleme. *ESOSDER*, 13(49), 55-83.
- Maatouk, F., Maatouk, W., Ghedira, H., & Ben Mimoun, S. (2006). Effect of 5 years of dental studies on the oral health of Tunisian dental students. *EMHJ*, 12(5), 625-631.
- Marlow, C. A. (2006). *Investment and Attention in the Weblog Community*. Paper presented at the AAAI Spring Symposium: Computational Approaches to Analyzing Weblogs.
- Mutlu, B., & Bazarcı, S. (2017). Marka işbirlikleri için yeni bir alan: YouTube içerik üreticileri ve kanal toplulukları üzerine netnografik bir araştırma. *Akdeniz İletişim* (27), 28-45.
- Okuy, P., Özkan, G., Arıkan, A., Abacıgil, F., Köksal, Y., & Sönmez, İ. (2019). Birinci Sınıftan Üçüncü Sınıfa Diş Hekimliği Öğrencilerinin ve Ailelerinin Ağız ve Diş Sağlığı Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değişimi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 29(3), 424-431.
- Olgun, B. (2015). Sosyal Medyanın Tüketici Satın Alma Davranışları Üzerindeki Etkisi. *GUSBID*, 6(12), 485-507.
- Onurlubaş, E. (2016). Sosyal medyada pazarlama algısının faktör analiziyle incelenmesi. *DÜSBED*(16), 233-254.
- Özcan, B., & Akıncı, Z. (2017). Sosyal Medyanın Üniversite Öğrencilerinin Tüketici Davranışları Üzerinde Etkisi: Turizm Fakültesi Örneği. *SDÜ Vizyoner Dergisi*, 8(18), 141-154.
- Özmeriç, N., Göfteci, B., Kurtiş, B., & Belgin, B. (1994). Arayüz bakımı ve periodontal sağlık. *AOT*, 11(2), 33-38.
- Öztürk, E., Şener, G., & Süher, H. K. (2016). Sosyal medya çağında ürün yerleştir-

- me: Instagram ve instabloggerlar üzerine bir içerik analizi. *Glob. Media J. TR Edition*, 6(12), 355-386.
- Rong, W., Wang, W., & Yip, H. (2006). Attitudes of dental and medical students in their first and final years of undergraduate study to oral health behaviour. *Eur J Dent Educ*, 10(3), 178-184.
- Say, S. (2015). Pazarlama Aracı Olarak Sosyal Medya Kullanımı: Gıda Sektöründe Facebook Örneği. *İAÜD*, 7(28), 19-39.
- Singh, S. (2017). Can undergraduate student learning in prevention influence oral health self-care practices?—a report from a South African University. *Int. J. Dent. Hyg.*, 15(4), e100-e112.
- Stephen, A. T. (2016). The role of digital and social media marketing in consumer behavior. *Curr Opin Psychol*(10), 17-21.
- Subramani, M. R., & Rajagopalan, B. (2003). Knowledge-sharing and influence in online social networks via viral marketing. *Commun. ACM*, 46(12), 300-307.
- Şengüler, E. (2019). *Dijital pazarlama iletişiminde sosyal medya kullanımı: nitel bir araştırma. Dış Ticaret Enstitüsü, Uluslararası Ticaret Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Ticaret Üniversitesi.*
- Taecharungroj, V. (2017). Starbucks' marketing communications strategy on Twitter. *J. Mark. Commun.*, 23(6), 552-571.
- Tiago, M. T. P. M. B., & Verissimo, J. M. C. (2014). Digital marketing and social media: Why bother? *Bus. Horiz.*, 57(6), 703-708.
- Toksarı, M., & Bayraktar, M. M. M. (2014). Tüketici algılarını etkileyen faktörlerde sosyal medyanın rolü: Niğde Üniversitesi İİ BF örneği. *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(4), 1-28.
- Topçuoğlu, N., Emine, Y., Yıldız, S., Dadaşlı, F., Jerina, D., Çayırcı, M., . . . Külekçi, G. (2012). Arayüz fırçası ve diş ipinin ağız bakterileri ile kontaminasyonu. *JIUFD*, 46(3), 9-14.
- Torun, E. (2017). Tüketici satın alma davranışları üzerinde internet ve sosyal medyanın yeri ve önemi. *ESOSDER*, 16(62), 955-970.
- Urban, G. L., Sultan, F., & Qualls, W. J. (2000). Placing trust at the center of your Internet strategy. *MIT Sloan Manag. Rev.*, 42(1), 39-48.
- Vinerean, S., Cetina, I., Dumitrescu, L., & Tichindelean, M. (2013). The effects of social media marketing on online consumer behavior. *Int. J. Bus. Manag.*, 8(14), 66.
- Voramontri, D., & Klieb, L. (2019). Impact of social media on consumer behaviour. *Int. J. Inf. Decis.*, 11(3), 209-233.
- Yalnız, A. M., & Gönder, H. Y. (2021). Yetişkin Popülasyonda Ağız Gargaralarının Kullanım Sıklığı. *Lokman Hekim*, 11(3), 546-553.
- Yavuz, B. Ş., Kanberoğlu, E., & Tanboğa, İ. (2021). Diş Hekimliği Öğrencilerinin Dental Market Ürünleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi.

Selcuk Dent J, 8(1), 101-105.

Yıldırım, S., & Kalender, M. (2018). Sosyal Medyanın Üniversite Öğrencilerinin Satın Alma Davranışlarına Etkisi Üzerine Kavramsal Bir Bakış. *Anemon* 6(4), 569-578.

Yıldız, Y. (2014). Tüketici davranışları üzerinde sosyal medya etkileri: Apple ve Samsung örneği. *KÜİİBFD*, 4(2), 5-15.

Yunus, A., & Kaleci, D. (2018). YouTube sitesindeki videoların eğitim materyali olarak kullanımına ilişkin öğrenci görüşleri. *IJAL*, 3(1), 57-68.

Zhang, M., Jansen, B. J., & Chowdhury, A. (2011). Business engagement on Twitter: a path analysis. *Electron. Mark.*, 21(3), 161.

Zinderen, İ. E. (2020). Yeni Medya Ekolojisi Ekseninde YouTube: Türkiye Örneği. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 24(1), 215-232.

BÖLÜM 21

BAZI EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİYLE COVID 19 AŞI ETKİNLİK VE ETKİLİLİĞİ

*Serkan KÖKSOY¹
Serap KÖKSOY ÇELİK²*

¹ Dr. Öğr. Üyesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Burdur, TÜRKİYE

² Dr., Aile Hekimi Gaziantep, TÜRKİYE

İnsanlık, tarih boyunca çok sayıda salgın hastalık ile mücadele etmek zorunda kalmıştır. Salgın yapan etkenler arasında en çok bilinenlere Çiçek hastalığı etkeni *Smallpox* virüsü, Veba etkeni *Yersinia pestis*, grip etkeni *Influenza* virüs ailesi örnek gösterilebilir. Bunlar gibi daha pek çok etken sebep oldukları salgınlar dolayısıyla bazı medeniyetlerin yok olmasına dahi neden olmuşlardır. İnsanlık bu salgınlarla mücadele edebilmek için dönemin şartlarına göre çok sayıda kontrol yöntemi uygulamaya çalışmıştır. Tarih boyunca öğrenilen ve uygulanan bu yöntemlere, en son eklenenlerden birisi de aşı olmuştur.

Aşılar olağanüstü durumların içinde organize toplumsal çabalarla geliştirilmiştir (Tifüs, Covid19 vb.). Buna en güzel örneklerden birisi tarihte bir hastalığa karşı ilk geliştirilen aşı olma özelliğini koruyan çiçek (smallpox) aşısıdır. Bu aşı Fransa'da geliştirilmiş olup, geliştirilmesinde Çinli ve Türk bilim insanlarının da önemli rolleri bulunmaktadır. Çok sayıda insanın hayatını kaybetmesine neden olan bu hastalık, etkenin epidemiyolojik özelliklerinin anlaşılması ve patojene karşı etkili aşının bulunmasıyla birlikte kontrol altına alınmış ve uzunca bir süre önce de eradike edilmiştir. Başka bir örnek ise Poliomyelit hastalığı ile ilgili verilebilir. Bu hastalık için geliştirilen canlı ve inaktif iki aşı türü bulunmaktadır. Geliştirilen bu aşılar insanlığın toplumsal refahı için kullanılmış ve poliomyelit Avrupa kıtasından uzunca bir süre önce eradike edilmiştir. Diğer ülke ve kıtalarda ise kontrol, eliminasyon ve eradikasyon çalışmalarını yine aşı üzerinden devam etmektedir (Mohammed ve ark 2021). Bu bilimsel gelişmelere birlikte aşı herhangi bir bulaşıcı hastalık etkeninin kontrolü eliminasyonu ve eradikasyonunda çok önemli bir stratejik ajan olarak kabul edilmiştir (Riedel 2005). Daha sonraları da çok sayıda bulaşıcı hastalık etkenine karşı yürütülen kontrol, eliminasyon, eradikasyon ve önleme çalışmalarında aşı en önemli bileşen olmuştur (Shrettra ve ark 2017).

Aşıların bilimsel olarak geliştirilme süreci dikkatli incelendiğinden dolayı, aşı ile ilgili en küçük bilimsel bir şüphenin oluşmasına müsaade edilmemektedir. Dolayısıyla geliştirilme aşamasında en üst düzey biyoteknolojik güvenlik önlemleri alınmaktadır. Aşı geliştirme sürecinde doz, yan etki, vb. gibi hususlar önemlidir. Dolayısıyla aşı geliştirme üzerine yapılan araştırmalar oldukça detaylı aşamalardan oluşmaktadır. Süreç ilk olarak patojenin immünolojik özelliklerinin ortaya konulmasıyla başlamaktadır. Bu immünolojik özellikler anlaşıldıktan sonra klinik deneme öncesi in vitro ve in vivo şartlara odaklanılmakta ve faz araştırmalarına hazırlık yapılmaktadır. Faz 1'de aşının güvenilirliği ve tolere edilebilir dozlar üzerinde durulmaktadır. Faz 2'de doz aralıkları ve olası yan etkiler araştırılmaktadır. Faz 3'de ise aşı etkinliği ortaya konulmaktadır. Genellikle Faz 3 raporu beklenenin üzerinde görülmesi (aşı etkinliğinin alt sınırının üzerinde olması) ile aşı üretimine başlanmakta ve aşılamaya genel popülasyona yayılmaktadır. Buradaki genel

amaç, aşı olan ve olmayan bireylerin karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırma deneysel epidemiyolojinin alanına girmektedir ve randomize kontrollü (tek, çift kör) klinik araştırmalarla ortaya konulmaktadır. Randomize kontrollü klinik çalışmaların (RKÇ) yüksek seviyede bilimsel kanıtlar sunmaktadır ve araştırmacının ana amacı aşı etkinliğini (*Vaccine Efficacy*) ortaya koymaktır (Chen ve Orenstein 1996).

Aşının toplumun genelindeki etkisinin anlaşılabilmesi için aşı etkililiği (vaccine effectiveness) çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Burada ise aşı etkinliği aşının bireyi hastalıktan (hafif, orta, ağır hastalık tablosu) ne kadar koruduğunun yüzdesidir (Chen ve Orenstein 1996). Aşı etkililiğinin daha net ortaya konulabilmesi için aşılama strateji de önemlidir. Aşı etkililiği çalışmalarında şartlar “ideal koşulları” temsil etmektedir. Aşı etkililiği ortaya konulduktan sonra aşının sahadaki etkisinin nasıl olacağı konusunda da bilimsel olarak çalışılmalıdır. Ancak saha şartlarında her zaman ideal koşulların oluşması mümkün değildir. Örneğin Covid19’a karşı geliştirilen aşılarda, aşı geliştirme aşamalarını tamamladıktan sonra Faz 3-aşı etkinliği raporlarını açıklamışlardır. Bundan sonra Dünya Sağlık Örgütüne acil kullanım için başvurmuşlardır (Frederiksen ve ark 2020, Pandey ve ark 2021). Sars Cov 2’ye karşı geliştirilen aşılardan bazıları Faz 3 raporlarını açıklayarak acil kullanım onayı almışlardır. Acil kullanım onayı alan aşı sayısı 10’a çıkmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen aşı sayısı ise 38 olmuştur. Ancak aşılardan etkinlikleri açıklandıktan sonra aşıya olan talebin karşılanması, öncelikli aşı uygulanacak grupların ve doz aralıklarının belirlenmesi vs. gibi sorunların ortaya çıkmasıyla birlikte aşı etkinliği hesaplamak ayrı bir sorun haline gelmiştir (Pandey ve ark 2021). Aşılamanın toplum geneline yayılmasına kadar geçen süreçte zamanla yarış halinde olmak, yeni varyantların ortaya çıkması, aşılama popülasyonunda komorbid durumların varlığı aşı etkinlik çalışmalarını oldukça zorlaştırmıştır. Aşılarda her ne kadar farklı yöntem ve teknolojilerle geliştirilmiş olsalar da aynı soruna çözüm getirmeyi amaçlamakla birlikte bir aşının diğerine üstün olması gibi bir durum düşünülmemelidir. Bu nedenle ülkeler hangi aşıya ulaşabilmiş veya üretebilmiş ise o aşığı toplumda uygulamaya başlamalı ve Aşı seçiminde aşılardan birbirlerine üstünlüğü, bilimsel dayatmalar veya politik tavırlara karşı dikkatli olunmalıdır.

Covid19’a Karşı Geliştirilen Aşıların Tipleri

Sars Cov 2’ye karşı aşılarda genel olarak mRNA, inaktif, protein subünit, VLP, non-replik viral vektör, DNA vb. yöntemlerle geliştirilmiştir.

mRNA (Messenger Ribo Nükleik Asit) Aşıları: Covid19 ile birlikte adı sıkça gündeme gelen bu yöntem oldukça iyi bilinen bir yöntem olmakla birlikte uzunca yıllar üzerinde çalışılmış ve geliştirilmiş bir yöntemdir. Buradaki temel amaç lipid nano parçacıklar ile mRNA’nın hücre içine yerleştiril-

mesi esasına dayanmaktadır. Hücre içine girildikten sonra lipit parçalanır ve mRNA serbest kalarak virüsün spike proteinini sentezlemeye başlar (Pardi ve ark 2018; Pardi ve ark 2020). Comirnaty ve Spikevax bu aşılara örnektir.

İnaktif Aşılari: Bir patojeni çeşitli biyolojik ve kimyasal yöntemlerle inaktif hale getirme en eski bilinen aşı geliştirme yöntemlerinden biridir. Bu yöntem bu salgında da işe yaradığı ve Sarsa Cov 2'ye karşı etkin bir aşının geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Buradaki temel prensip virüsün çeşitli yöntemlerle immünolojik özelliklerinin korunarak ölü hale getirilmesidir (Patterson ve ark 2020). Sinopharm ve Sinovac firmalarının geliştirdiği Covid19 aşılari bunlara örnektir.

Protein Subünit Aşılari: İnaktif aşılara benzeyen bir teknoloji ile üretilen bir aşı tipidir. Buradaki temel amaç virüsün immünojen özelliklerinin belirlenerek bir adjuvantla immün sistemin uyarılarak antikor oluşturmalarını sağlamak esasına dayanmaktadır. Heath ve ark (2021) tarafından geliştirilen Novavax aşısı buna örnektir (Heath ve ark 2021).

VLP Aşılari: Genetik materyal içermeyen fakat virüsün yapısını taklit eden viral proteinlerin kullanılması ile elde edilen aşılardır. Kanada'da kabul alan Covifenz (CoVLP) aşısı bu aşı tipine bir örnektir (Ward ve ark 2021).

Non Replik viral vektör aşılari: Virüsün immünolojik özellik gösteren bir parçasının (Sars Cov 2 için S proteini) kendini replike edemeyen bir vektör aracılığıyla (Örn: Adenovirüs) hücre içine sokarak immün yanıtı başlatması prensibine dayanmaktadır. Sadoff ve ark (2021) tarafından geliştirilen Janssen (Ad26.COVS.S) aşısı bu aşı tipine bir örnek olarak verilebilir (Sadoff ve ark, 2021).

DNA aşılari: SARS-CoV-2 virüsünün S proteinlerini kodlayan geni taşıyan bir DNA plazmid vektöründen oluşan bir aşı tipidir. Çeşitli deney hayvanı türlerinde ve çeşitli dozlarda uygulanarak geliştirilmeye çalışılmış aşılari mevcuttur. ZyCov-D bu aşı tipine verilecek ender örneklerden biridir (Dey ve ark 2021).

Covid19'a Karşı Geliştirilen Aşılariın Yan Etkisi

Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, şişkinlik sık görülen yan etkilerdir ve olağandır. Ayrıca enjeksiyon sonrası vücutta genel olarak yorgunluk, ateş, baş, eklem, kas ağrısı vb. akut reaksiyonlar da sık bildirilen yan etkiler arasında olmakla birlikte olağandır. *BBIBP-CorV* aşısı bulgularında en çok bildirilen bulgu ateş reaksiyonudur ki, bu durum hafif ve orta düzey olarak değerlendirilmiştir (Xia ve ark 2020). *Coronavac* aşısı çalışmasında ise enjeksiyon bölgesinde hafif ve orta şiddette ağrı en çok bildirilen yan etkilerden biri olmuştur (Wu ve ark 2021). *BBV152* aşısında ise hafif ve orta

dereceli enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, yorgunluk, ateş, bulantı ve kusma bildirilmiştir (Ella ve ark 2021). İnaktif aşılarda ilgili bildirilen genel bulgular vücut bütünlüğünü bozan enjeksiyonlara özgü belirtiler ile aynı yan etkileri oluşturmuştur. Yapılan literatür taramasında inaktif aşılarda ilgili ciddi bir yan etki bildirimine rastlanılmamıştır. Ancak bu aşıyla birlikte miyokardit, immün trombotik trombostopeni, anafilaksi gibi ciddi durumlar da bildirilmiştir. *AZD1222* ve *BNT162b2* aşılarının kombinasyonu üzerine yapılan bir araştırmada heterolog aşılamanın homolog aşılamaya göre artan reaktogenitesi gösterilmiştir (Shaw ve ark 2021). Yirmi milyona yakın mRNA ile aşılana bir popülasyonda altı kişide anafilaksi gelişmiştir. Bu ciddi yan etkinin aşı içeriğindeki polietilen glikol içeriklerinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Bu vakalardan hiçbirisi ölüm ile sonuçlanmamış ve anafilaksiye yönelik girişimlerle tedavi edilmişlerdir (Shimabukuro ve ark 2021). Bazı ülkelerden miyokardit vakaları bildirilmiştir (Isaak ve ark 2021). Aşılamanın yüksek miktarda yapıldığı Amerika Birleşik Devletleri ve İsrail gibi bazı ülkelerden (*BNT162b2* veya *mRNA-1273*' dan biri veya her ikisi ile aşılana) miyokardit vakaları bildirilmiştir. Bu ülkelerde 130 milyon doz aşı yapılmıştır ve bildirilen miyokardit vaka sayısı ise 5565'dir (Larson ve ark 2021). Aşının indüklediği immün trombotik trombostopeni vakaları ise nadir görülmekle birlikte 30 ölüm vakası bildirilmiştir. Bu nedenle ilgili aşı hakkında (*AZD1222*) bazı kısıtlamalar getirilmiştir. Benzer bir şekilde diğer bir aşı olan *Ad26COV2* ile ilgili olarak 6 ölüm vakası bildirilmiş ve bu aşının kullanıldığı aşılama durdurulmuştur (Tregoning ve ark 2021). Özellikle mRNA aşılı ile ilgili bildirilen bazı yan etkiler; bu aşılarda çok sayıda yapılmış olması, üzerlerinde daha fazla gözlemsel ve deneysel bilimsel araştırma yapılmış olması ve yan etki bildirim sistemi olan gelişmiş ülkelerde daha fazla yapılması da bildirilen etkileri etkilemiş olabileceği unutulmamalıdır.

Aşı Etkinliği

Aşı olanların olmayanlara göre insidandaki yüzde azalma olarak tarif edilmektedir (Orenstein ve ark 1988). Bu parametrenin hesaplandığı çalışmalar deneysel araştırma tipleri ile ortaya konulmaktadır (Randomize kontrollü klinik araştırmalar) (Grafik 1). Bu araştırmalarda elde edilen veriler "ideal şartlar altında" yani en iyi senaryoya göre yorumlanmaktadır (Chen ve Orenstein 1996).

$$\text{Aşı Etkinliği} = \frac{\text{Aşısız Bireylerdeki İnsidans} - \text{Aşılı Bireylerdeki İnsidans}}{\text{Aşısız Bireylerdeki İnsidans}}$$

Kabaca bir randomize kontrollü (tek-çift kör plasebolu) bir araştırma Grafik 1'deki gibi tasarlanmaktadır. Örneğin Grafik 1'deki gibi bir tasarım sonucunda Grafik 2'deki bulguların elde edildiği varsayılmıştır. Aşı grubunda 50 hasta ve plasebo grubunda 100 hastanın bulunduğu bulunmuştur. Bu durumda aşı etkinliği aşı grubunda hasta olanlar sağlıklı olanlara bölündüğünde 0.1, plasebo grubunda hasta olanlar sağlıklı olanlara bölündüğünde

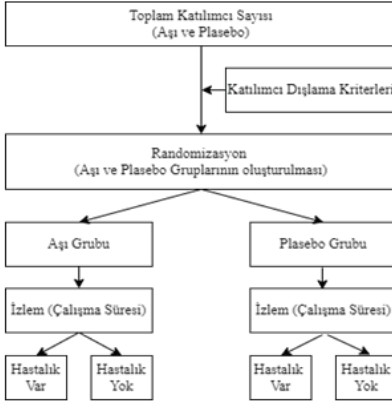
0.4 bulunur. Aşı grubundaki insidans, plasebo grubundaki insidansa oranlandırıldığında (0.1/0.04) ise rölatif risk 0.25 bulunur. Rölatif risk (RR) 1 sabitinden küçük olduğu için aşı etkin denilebilir. Veya kısaca 1-RR' formülü ile 0.75 bulunur ki bu da aşının %75 etkin olduğunu göstermektedir. Covid 19'a karşı geliştirilen aşıların etkinlikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Aşılarla ilgili klinik denemeler tamamlandıktan sonra, o aşının raporu veya makalesi yayınlanmaktadır. Bu çalışmalarda '*hane halkı sekonder atak hızları, tarihsel kontrol tasarımları*' da kullanılırken, çalışma içerisinde *maliyet etkililiği* gibi analizler de aynı çalışma aşamada yürütülebilir (Hekimoğlu 2016).

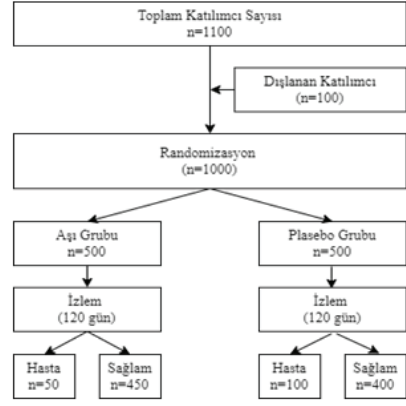
Tablo 1: Bazı Aşıların Aşı Etkinlikleri

Marka	Aşı Tipi	Aşı Etkinliği % (%95GA)	Faz 3 Raporu
Comirnaty	mRNA	95 (90–97.9)	Polack ve ark 2020
Nuvaxovid	Protein Subunit	89.7 (80.2-94.6)	Heath ve ark 2021
Spikevax	mRNA	94.1 (89.3-96.8)	Baden ve ark 2021
Ad26.COV2.S	Non Replik Viral Vektör	66.9 (59-73.4)	Sadoff ve ark 2021
Vaxzevria	Non Replik Viral Vektör	74 (65.3-80.5)	Falsey ve ark 2021
Covaxin	İnaktive	77.8 (65.2-86.4)	Ella ve ark 2021
Coronavac	İnaktive	83.5 (65.4–92.1)	Tanrıöver ve ark 2021

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre *Comirnaty* 141 ülkede kullanılmakta ve 26 ülkede 70 klinik deneme devam etmektedir. İnaktif *Coronavac* aşısı ise 54 ülkede aşılama kullanılmaktadır. Şu anda 9 ülkede 37 klinik denemede kullanılmaktadır. *Nuvaxovid* aşısı 36 ülkede kabul edilmiş ve 12 ülkede 15 klinik çalışmada uygulama devam etmektedir. *Spikevax* 85 ülkede uygulanmakta ve 22 ülkede 56 klinik çalışmada uygulanmaktadır. *Ad26.COV2.S* 22 ülkede 20 klinik denemede kullanılmakta ve 108 ülkede kullanılmaktadır. *AZD1222* aşısı ise 138 ülkede uygulanmakta ve 30 ülkede 62 klinik araştırmada kullanılmaktadır (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines>).



Grafik 1: Klinik Çalışmanın Akış Şeması



Grafik 2: Akış Şeması Örneği

Aşı Etkililiği

Aşı etkililiği kısaca; aşının ilgili hastalıktan ne kadar koruduğu şeklinde tanımlanmaktadır (Chen ve Orenstein 1996). SARS Cov 2'ye karşı çeşitli aşların geliştirilmesi ve bu aşların Dünya Sağlık Örgütü tarafından kullanımının müsaade edilmesi ile birlikte, aşı toplum genelinde uygulanmaya başlanmaktadır. Genellikle nadir sebepler dışında (Yaş, kronik rahatsızlıklar, immün süpresyon vb.) toplumun geneline yapılmaktadır. Bu uygulamalar esnasında tasarlanan araştırmaların tasarımı retrospektif veya prospektif olabilmekte ve gözlemsel araştırmalarla (genellikle kohort araştırma tipi) kullanılmaktadır (Hall ve ark 2021). Burada ilaveten aşılar da etkililik yönünden birbirleri ile karşılaştırılabilmektedir. Ancak burada yapılan araştırmanın ideal koşulları temsil etmediği bilinmelidir. Dolayısıyla etkinlik bulgularını yüksek açıklayan aşuların sahada nasıl çalışacağı ayrı bir önem taşımaktadır. Çünkü aşı etkililiği üzerine etki edebilecek çok sayıda etmen bulunmaktadır. Bu faktörler genel olarak sosyodemografik faktörler, host faktörü, viral varyant faktörü, aşı ulaşımı faktörü, immün sistem faktörlerdir. Bu faktörler aşı etkinliğini pozitif veya negatif olarak etkileyebilmektedir. Örneğin host faktörlerinde yaşlılık, immün sistemin baskılanması, komorbidite aşı etkililiğini pozitif yönlü etkilerken, genetik yapının etkisi ise tam olarak bilinmemektedir. Sosyodemografik faktörlerde yüksek viral yük ve yakın temas negatif etki oluştururken, toplumsal bağışıklık ve yüksek aşılama oranı pozitif etkileyebilmektedir. Varyant etkisinde ise yüksek bulaşıcılık gösteren varyantların varlığı (Omicron vb.) ve aşıdan kaçma özeliği gösteren varyantların varlığı negatif etkilemektedir. İmmün faktörlere bakıldığında yüksek nötralizan antikor varlığı ve antikor varlığı aşı etkililiğini pozitif etkileyebilmektedir. Bazı durumlarda ise pozitif ve negatif etki birbirine yakın olabilmektedir. Örneğin hangi aşının kullanıldığı, doz sayısı, doz aralığı bunlara örnek verilebilir. Ancak hangi aşı olursa olsun "aşıya ulaşımında yaşanan zor-

luklar” (aşının temin edilemeyişi vb.) aşı etkililiğini negatif etkilemektedir (Tregoning ve ark 2021).

Sars Cov 2 için geliştirilen aşilar uygulandıktan sonra, aşının oluşturduğu nötralizan antikorlar zaman içerisinde azalma eğilimi göstermiştir. *mRNA-1273* aşı etkililiğini araştıran bir araştırmada (n=26.683) (Vakaların dağılımı Delta: %16 ve Omicron: %84) 14-90 günde Omicron enfeksiyonuna karşı iki doz aşı etkililiği %44 (%95 CI:35.1-51.6), üç doz uygulandığında Delta’ya karşı 14-60 günde %93.7 (%95 CI: 92.2-94.9) ve 60 günün üzerinde ise %86 (%95 CI: 78.1-91.1) olarak bulunmuştur. Aynı araştırmada Omicron varyantına karşı 14-60 günde %71.6 (%69.7-73.4) ve 60 gün üzerinde ise %47.4 (%40.5-53.5) olarak bulunmuştur (Tseng ve ark 2021).

BNT162b2 aşısının B.1.351 varyantına karşı şiddetli, ölümcül hastalıktan (Tablo 2) korumadaki aşı etkililiği ikinci dozdan sonra %100 (%95 CI:73.6-100), B.1.1.7 varyantına karşı ise %100 (%95 CI:81.7-100) olarak hesaplanmıştır (Raddad ve ark 2021). 2 doz *BNT162b2* aşısı yapılanlarda zamanla birlikte göreceli olarak <1 ay %92 (%95 CI: 92-93), 4-6 ay %47 (%95 CI:39-55) ve 7. aydan sonra %23 (%95 CI: -2 -41) düşmüştür (Nordström ve ark 2022).

İki doz *ChAdOx1* aşısı B.1.351 varyantının oluşturduğu hafif ve orta dereceli hastalığa karşı koruma göstermediği (21.9% (95% CI: -49.9 ve 59.8)) gösterilmiştir (Mahdi ve ark 2021). Tanımlanmış dozların tamamını olanlarda aşı etkililiği %97 (%95 CI: 95-97) olarak bulunurken, etkililik kanser hastalarında %83’e (%95 CI: 66-91) düştüğü saptanmıştır (Young-Xu ve ark 2021). Benzer şekilde immün sistemi baskılanmış bireylerde Omicron enfeksiyonuna karşı üç doz aşı etkililiği %29,4 (%95 CI: 0,3-50) olarak gösterilmiştir (Tseng ve ark 2021).

Tablo 2. COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması (WHO,2021)

Sınıf	Tablo	Belirti ve Bulgular
Hafif Hastalık		Ateş, öksürük, dispne, anosmi vb.)
Orta Hastalık	Pnömoni	Klinik Pnömoni bulguları
Şiddetli Hastalık	Şiddetli Pnömoni	Klinik Pnömoni bulguları + solunum hızı >30 nefes/dak; SpO2 <%90 vb.
Kritik Hastalık	ARDS	Adult Respiratory Distress Sendrom
	Sepsis	Organ yetmezliği belirtileri vb.
	Septik Şok	Hipotansiyon, MAP ≥ 65 mmHg, laktat > 2 mmol/L vb.
	Akut Tromboz	Pulmoner emboli, akut koroner sendrom vb.
	MIS-C	Multisistemik İnflamatuvar Sendrom-Children

SARS CoV 2 Varyantlarındaki Bulaşıcılık

Sars CoV 2’deki mutasyonlar ile birlikte virüsün bulaşıcılığı da artmış-

tır. Wuhan suşundan sonra ortaya çıkan Alpha (B.1.1.7), Wuhan suşuna göre daha fazla dolaşımında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mRNA1273 aşısının nötralizan antikor titresini 2 ila 6 kat arasında azalttığı gösterilmiştir (Wu ve ark 2021). Alfa varyantından sonra gelen Beta varyantı (B.1.351)'nda ise bulaşıcılık yaklaşık ¼ oranında artmıştır ve Delta (B.1.617.2)'da ise bulaşıcılık %97 artmıştır. (Campbell ve ark 2021). Omicron (B.1.529) ile birlikte bulaşıcılık daha da artmıştır (Dyer 2021). Ancak virüsün bulaşıcılığı artarken, hastalığın klinik olarak anlaşılması, kişisel koruyucu önlemlerin genel olarak uygulanması, aşının varlığı, önleme faaliyetlerinin etkinliği, toplumsal bağışıklık gibi faktörlerden dolayı virüsün yıkıcı etkisi nispeten zayıflamıştır.

Çocuklarda Covid 19 Aşıları ve Yan Etkileri

Her ne kadar Covid19'un ileri yaş seviyelerini olumsuz etkilediği görüşü hâkim olsa da çocuklar da SARS-CoV-2 enfeksiyonuna oldukça duyarlı görünmekte ve hastalık tablosu onlarda da oluşabilmektedir (Viner ve ark 2020). Hatta yapılan bir araştırmanın bulgularına göre ergenler ve gençlerdeki Covid19 prevalansının yaşlılara göre yüksek ve istatistiki olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Romain ve ark 2021). Salgının başlangıcında bildirim sistemleri aracılığıyla toplanan verilerde <18 yaş altındaki bireylerde hastaneye yatış 8/100000 iken, bunların arasında <2 yaş olanlar yoğunlukta olduğu gözlemlenmiştir ve her üç çocuktan biri yoğun bakıma ihtiyaç duymuştur (Kim ve ark 2020). Çocuklarda her ne kadar hafif veya orta şiddette hastalığın atlatıldığı gösterilse de enfeksiyonun ve onun neden olduğu komplikasyonlar Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) gibi farklı risklerin oluşması ile ilişkili görülmüştür (Lin ve ark 2021; Yasuhara ve ark 2021). Yaşları 12-15 arasında değişen 2260 adölesana *BNT162b2* aşısı yapılmıştır. Gözlenen aşı etkinliği %100 (95% CI: 75.3-100) olarak hesaplanmıştır. Plasebo gruplarında 16 katılımcıya 16 Covid19 vakası tespit edilmiştir. Yan etkiler değerlendirildiğinde ise yorgunluk, baş ağrısı, enjeksiyon yerinde ağrı tespit edilmiştir (Frenck ve ark 2021).

Gebelerde Covid19 Aşılması

Virüsün gebe bir bireye bulaşması ile birlikte hastalığın nasıl seyredeceği ile ilgili çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmalara göre virüsün, gebe bireyi gebe olmayanlara göre anlamlı bir şekilde etkilemediği gösterilmiştir. Kısaca gebeliğin bir faktör olarak kişiyi hastalığa karşı duyarlı hale getirmediği söylenebilir (Allotey ve ark 2020). Ancak gebe olan-olmayan, yaşları 15-44 arasında değişen 400 bin semptomatik COVID-19 vakasının kıyaslandığı bir çalışmada, gebe kadınların yoğun bakıma alınma, invaziv ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alma olasılıklarının daha yüksek olduğu ve %70 oranında artmış ölüm riskinin olduğu gösterilmiştir (Zambrano ve ark 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyo-

nundan sonra perinatal sonuçlar değerlendirildiğinde; plasentit ve plasenta trombozu gibi durumlar gözlemlenmiştir. Düşük ve ölü doğan vakalarının yanında prematüre doğumlarında yaygın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi durumların da virüs ile ilişkisi de tespit edilmiştir (Luxi ve ark 2021). Bu risklerin azaltılması amacıyla gebelere Sars Cov 2 aşılması önerilmiştir.

Referanslar:

- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med.* 2021;385(2):187-189. doi:10.1056/NEJMc2104974
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;1(370): m3320.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
- Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(24):2100509. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509
- Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):99-117. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017931
- Dey A, Chozhavel Rajanathan TM, Chandra H, et al. Immunogenic potential of DNA vaccine candidate, ZyCoV-D against SARS-CoV-2 in animal models. *Vaccine.* 2021;39(30):4108-4116. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.098
- Dyer O. Covid-19: South Africa's surge in cases deepens alarm over omicron variant. *BMJ.* 2021;375:n3013. Published 2021 Dec 3. doi:10.1136/bmj.n3013
- Ella R, Reddy S, Blackwelder W, et al. Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): interim results of a randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10317):2173-2184. doi:10.1016/S0140-6736(21)02000-6
- Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2021 Apr;21(4):e81]. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):637-646. doi:10.1016/S1473-3099(20)30942-7
- Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2348-2360. doi:10.1056/NEJMoa2105290
- Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239-250. doi:10.1056/NEJMoa2107456
- Graham MS, Sudre CH, May A, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health.* 2021;6(5):e335-e345. doi:10.1016/S2468-2667(21)00055-4
- Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care

- workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2021;397(10286):1725-1735. doi:10.1016/S0140-6736(21)00790-X
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172-1183. doi:10.1056/NEJMoa2107659
- Hekimoğlu, C. H. (2016). Aşı epidemiyolojisi: Aşı ve aşılamanın etkileri için epidemiyolojik ölçütler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(1), 55-70.
- Isaak A, Feisst A, Luetkens JA. Myocarditis Following COVID-19 Vaccination. *Radiology*. 2021;301(1):E378-E379. doi:10.1148/radiol.2021211766
- Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1081-1088. Published 2020 Aug 14. doi:10.15585/mmwr.mm6932e3
- Larson KF, Ammirati E, Adler ED, et al. Myocarditis After BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination. *Circulation*. 2021;144(6):506-508. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913
- Lin JE, Asfour A, Sewell TB, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett*. 2021;743:135567. doi:10.1016/j.neulet.2020.135567
- Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, et al. COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. *Drug Saf*. 2021;44(12):1247-1269. doi:10.1007/s40264-021-01131-6
- Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1885-1898. doi:10.1056/NEJMoa2102214
- Mohammed A, Tomori O, Nkengasong JN. Lessons from the elimination of poliomyelitis in Africa. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(12):823-828. doi:10.1038/s41577-021-00640-w
- Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet*. 2022;399(10327):814-823. doi:10.1016/S0140-6736(22)00089-7
- Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev*. 1988;10:212-241. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036023
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243
- Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology.

- Curr Opin Immunol. 2020;65:14-20. doi:10.1016/j.coi.2020.01.008
- Patterson EI, Prince T, Anderson ER, et al. Methods of Inactivation of SARS-CoV-2 for Downstream Biological Assays. *J Infect Dis.* 2020;222(9):1462-1467. doi:10.1093/infdis/jiaa507
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
- Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005;18(1):21-25. doi:10.1080/08998280.2005.11928028
- Rumain B, Schneiderman M, Geliebter A. Prevalence of COVID-19 in adolescents and youth compared with older adults in states experiencing surges. *PLoS One.* 2021;16(3):e0242587. Published 2021 Mar 10. doi:10.1371/journal.pone.0242587
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26. COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544
- Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data [published correction appears in *Lancet.* 2021 May 18;:]. *Lancet.* 2021;397(10289):2043-2046. doi:10.1016/S0140-6736(21)01115-6
- Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325(11):1101-1102. doi:10.1001/jama.2021.1967
- Shretta R, Liu J, Cotter C, et al. Malaria Elimination and Eradication. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, eds. *Major Infectious Diseases.* 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; November 3, 2017.
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey [published correction appears in *Lancet.* 2022 Jan 29;399(10323):436]. *Lancet.* 2021;398(10296):213-222.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(10):626-636. doi:10.1038/s41577-021-00592-1
- Tseng, H.F., Ackerson, B.K., Luo, Y. et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y>
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; E1–14. PMID: PMC7519436.

- Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021;27(6):1071-1078. doi:10.1038/s41591-021-01370-1
- WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> Erişim Tarihi: 27.02.2022
- World Health Organization, https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX.pdf Erişim Tarihi: 20.01.2022
- Wu K, Werner AP, Koch M, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1468-1470. doi:10.1056/NEJMc2102179
- Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):803-812. doi:10.1016/S1473-3099(20)30987-7
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51. doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8
- Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2565-2575. doi:10.1002/ppul.24991
- Young-Xu Y, Korves C, Roberts J, et al. Coverage and Estimated Effectiveness of mRNA COVID-19 Vaccines Among US Veterans. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128391. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28391
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641–7.



BÖLÜM 22

OFTALMİK CERRAHİDE ANESTEZİ

Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT¹

¹ Uzm. Dr.,Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID ID: 0000-0001-5013-0127

Elektif göz cerrahisinde anestezi bakımının hedefleri; analjezi, amnezi, cerrahi prosedürün kolaylaştırılması, hızlı derlenme, cerrahi ve anestezi ile ilişkili risklerin en aza indirilmesidir. Oftalmik cerrahide göz içi basıncın dengelenmesi, okulkardiyak reflekslerin engellenmesi, intraoküler gaz genişemesinin kontrolü, oftalmik ilaçların sistemik etkilerinin tedavisini kapsayan kendine özgü sorunları vardır (1).

Günümüzde anestezi uzmanları oftalmik cerrahide, genel anestezi uygulamaları kadar sedasyon ve oftalmik blokları tercih ederek de yer alırlar (2).

Oftalmik işlemlerin büyük çoğunluğu topikal ve rejyonel anestezi altında uygulanır, anestezi uzmanları blokları kişisel olarak uygulamaya bile bu işlemlerin olası komplikasyonlarını bilmelidirler.

Hastalar yeni doğan yaş grubundan ileri yaştaki geriatrik hastalara kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Yeni doğan döneminde konjenital anomaliler, ileri yaşlarda koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı gibi komorbid durumlar mevcut göz patolojisine eşlik edebilmektedir (3).

Anestezi yöntemlerini açıklamadan önce kısaca oküler fizyolojiden bahsetmek faydalı olacaktır.

Oküler Fizyoloji

Göz içi basıncı (GİB) göz küresi içeriğinin sklera ve korneaya yaptığı basınca denir. Normalde 12-20 mmHg arasındadır. Görmenin korunması için bu basıncın belirli sınırlar içinde tutulması gerekmektedir (4).

Öksürme, ıkınma, kusma, trendelenburg pozisyonu göz içi basıncı artırır fakat bu durumun sağlıklı bir gözde önemi yoktur. Arteriyel kan basıncı, venöz kan basıncı ve arteriyel kan gazlarının düzeyleri göz içi basıncını etkileyen faktörlerdir. Santral venöz basınç yükseldiğinde koroidal damarlarda kan akımını artırdığından GİB artar. Santral venöz basınç düştüğünde ise 90 mmHg altında olursa ancak GİB' de azalma olur. PaCO₂(parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı)'de azalma GİB'yi orta derecede düşürürken, PCO₂'deki yükselme GİB'yi orta derecede artırır. Hipokside (Parsiyel arteriyel oksijen basıncında (PO₂) azalma) intraoküler damarlarda dilatasyon olur ve GİB hafif artar. Hiperokside (PO₂'de artış) ise GİB'i etkilemez (5,6,7).

Nöro-Oküler Refleksler

Okulkardiyak Refleks

Göz küresi üzerine baskı uygulanması, göz travmaları, extraoküler kasların çekilmesi, retrobulber blok uygulanması, retina dekolmanı veya şaşılık ameliyatlarında göz küresinin traksiyonu ile bu refleks görülebilir. Okulkardiyak refleksin afferent yolu nervus trigeminusun oftalmik dalıdır, efferent yolu nervus vagustur. Bradikardi, ventriküler ektopi, sinüs arresti veya

ventriküler fibrilasyona kadar değişen kardiyak ritim değişiklikleri görülebilir. Bu refleksin önlenmesi için rutin antikolinerjik profilaksi tartışmalıdır. Antikolinerjik ilaç uygulamaları ile ventriküler taşikardi ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir (8).

Dikkatli monitorizasyon, kardiyak resistans için gerekli tüm malzemeler bu refleksin gelişebilme ihtimali olan tüm girişimlerde hazır bulundurulmalıdır. Okülokardiyak refleks geliştiğinde; cerrahi uyarımın geçici olarak durdurulması amacıyla cerrah hemen uyarılmalı, yeterli oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanmalı, yeterli anestezi derinliğinin sağlandığından emin olunmalı ve bradikardi devam ediyorsa intravenöz atropin uygulanması gerekmektedir (9).

Okülorespiratuar refleks

Bradipne, yüzeysel soluma ve apne dönemini içerir. Şaşılık operasyonlarında sık görülür (10).

Okülogastrik Refleks

Göz operasyonlarından sonra bulantı ve kusma sık görülen semptomlardır. Hastalara antiemetik profilaksisi uygulanmalıdır (11).

Oftalmik İlaçların Sistemik Etkileri

Oftalmik cerrahide topikal ilaçların kullanım amacı midriazis ve vasküler konjesyondur. İlaçlar göz hekimlerince uygulandıktan sonra nazolakrimal kanaldan geçerek burun boşluğuna boşalır. İlaçlar, oldukça vasküler yapıda olan bu mukozalardan emilerek sistemik dolaşıma geçer. Nazolakrimal kanala dışarıdan parmak basısı ile bu alana ilaç geçişi azaltılabilir.

Fenilefrin içeren topikal ajanlar oldukça sık kullanılmaktadır. Yaşlılar ve çocuklar ilaçların toksik etkileri konusunda çok kırılgandırlar ve en fazla %2,5'lük fenilefrin solüsyonu kullanılmalıdır. Çocuk hastalarda ilacın kullanımını sonrası taşikardi ve pulmoner ödem görülen olgular bildirilmiştir (12).

Glokom tedavisinde kullanılan ekotiyofat, geri dönüşümsüz kolinesteraz inhibitördür. Sistemik emilime uğradığında plazma kolinesteraz aktivitesinde azalmaya neden olur. Süksinilkolin kolinesteraz enzimi ile metabolize edilir, bu nedenle ekotiyofat ile bu kas gevşetici ajanın etki süresi uzayacaktır. Genellikle 20-30 dakikayı geçmeyen bir paralizi olur, postoperatif dönemde apne beklenmez. Kolinesteraz inhibisyonu damlanın kesilmesinden sonra 3-7 hafta sürer. Bradikardi gibi yan etkiler antikolinerjik ilaçların intravenöz uygulanmasıyla önlenir. Epinefrin damlası taşikardi, ventriküler aritmiler ve hipertansiyona neden olabilir. Timolol ise β -adrenajik antagonisttir, göz içi basıncını düşürmek amacıyla genellikle glokom tedavisinde kullanılır. Dispne, bronkospazm, dirençli bradikardi ve hipotansiyon oluşturabilir (13).

Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif değerlendirme her yaş grubunda ayrı ayrı ele alınmalıdır. Bu değerlendirme ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve gerekli ise laboratuvar testlerini kapsamaktadır.

Pediyatrik hastalar, önemli bir hasta grubunu oluşturur. Konjenital glokom, konjenital katarakt gibi hastalıklar kromozom anomalileri, kas hastalıkları, metabolizma hastalıkları gibi hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Bu hastaların ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalı, solunumsal ve kardiyak sistem patolojilerine ve anomaliler nedeniyle olabilecek zor entübasyona karşı hazırlıklı olunmalıdır (14,15).

Geriyatrik hastaların değerlendirilmesi eşlik eden hastalıkların ciddi ve sık olması nedeniyle genç hastalardan daha karmaşıktır. Hastalarda kardiyak hastalık belirti ve bulguları mevcutsa preoperatif dönemde incelenmeli, hasta stabil oluncaya kadar elektif cerrahiler ertelenmelidir. Kontrol altına alınamayan hipertansiyon ciddi kardiyovasküler risk oluşturur. İlerleyen yaşla birlikte akciğer elastisitesi azalır, kifoz gibi anatomik bozukluklar nedeniyle solunumsal komplikasyonlarda artış gözlenir (16).

Antikoagülan tedavi alan hastalarda subkonjonktival, suprakoroidal, retrobulbar ve intravitreal hemoraji riski yüksektir. Hastanın antiplatelet ve antikoagülan tedavisinin kesilmesi kararı anestezi, oftalmolog ve tedaviyi başlatan hekim ile beraber verilmelidir (17).

Parkinson hastalığı, inme, myastenia gravis ve müsküler distrofi gibi nöromüsküler hastalıklarda da pulmoner komplikasyon riski artmış olarak karşımıza çıkar.

Operasyon süresince supin pozisyonda yatacak hastada nefes darlığı gelişip gelişmeyeceği araştırılmalıdır. Öksürük, dispne, ortopne hastanın hareket etmesinin sık nedenlerindedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda immunsupresyon, üremik trombosit fonksiyon bozukluğu, elektrolit dengesizliği gibi nedenlerle perioperatif morbidite ve mortalite artar. Özellikle korneal transplantasyonda kullanılan osmotik ajanlar elektrolit dengesizliğine neden olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda trombositopeni görülür, koagülasyon bozulur ve hepatik ensefalopati görülebilir. İlaçların metabolizmasındaki azalma anestezi ve cerrahi riski artırır (18,19).

Diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda ciddi hiperglisemi immun fonksiyonları bozar ve yara iyileşmesi gecikir, enfeksiyon riski artar. Bu hastalar kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra ilk vaka olarak operasyona alınmalıdırlar (20).

Oftalmik Cerrahide Genel Anestezi

Göz cerrahisinde fizyolojik ve mental retardasyonu olan erişkinlerde, çocuklarda genel anestezi yöntemi tercih edilir. Klostrofobisi, aşırı anksiyetesi, ortopnesi, operasyon boyunca hareketsiz durması zor olan hastalarda da genel anestezi seçimi daha uygun olacaktır (21).

Premedikasyon hastanın tıbbi durumu değerlendirildikten sonra dikkatle uygulanmalıdır. Özellikle lokal anestezi uygulanacak hastalarda anksiyeteyi azaltması açısından önemlidir. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra monitörize edilmeli anestezi işlemler bu şekilde yapılmalıdır.

Sakin bir induksiyonla göz içi basıncı kontrol altında tutulmalıdır. Derin anestezi ve paralizi oluşturularak entübasyon sırasında öksürük ve öğürme önlenmelidir. Laringoskopi ve entübasyona yanıtta göz içi basınç artışı lidokain, opioid (remifentanil veya alfentanil), esmolol uygulamasıyla engellenebilir.

Göz içi basıncı anestezi derinliği ile orantılı olarak inhalasyon anesteziklerinin etkisiyle düşer. İnhalasyon anestezikleri doza bağlı olarak diensefalonu baskılayarak, aköz hümör üretimini azaltarak, aköz hümör çıkışını artırarak veya ekstraoküler kasları gevşeterek GİB' i düşürür. Sevofluranın iritan olmaması sayesinde induksiyon ve idamede kullanılabilir. Desfluran daha iritandır, kokusu keskindir. İndüksiyonda kullanılmaz, idamede kullanılabilir (22).

Nitröz oksitin emetik özelliği ve vitreus cerrahisinde intravitreal gaz basıncını artırma yönünde etkisi nedeniyle kullanılmaması en basit yaklaşımdır. Oftalmolog tarafından yapılan intravitreal hava baloncuğu difüzyon yoluyla 5 gün içinde kademeli olarak absorbe edilecektir. Fakat nitröz oksit kandaki nitrojenden daha çözünür olduğu için, baloncuk büyüklüğü nitröz oksit uygulanıyorsa artacaktır. Göz kapatıldıktan sonra baloncuk genişlerse göz içi basıncını arttıracaktır. Nitröz oksit, oftalmoloğun hava enjeksiyonundan en az 15 dakika önce kesilirse ya da hiç kullanılmazsa komplikasyonlar önlenir (23).

Ketamin dışında intravenöz anestezi ve opioidler intraoküler basıncı düşürürler. Göz içi basıncı düşürmede propofolün etkinliği iyi bilinmektedir ayrıca antiemetik etkisi sayesinde şaşılık cerrahisinde tercih edilmektedir (24).

Nöromusküler bloker olarak nondepolarizan kas gevşetici (atrakuryum, rokuronyum, vekuronyum) kullanılabilir. Göz içi basıncında çok az değişiklik oluştururlar. Depolarizan blokerlerden süksinilkolin, göz içi basınç artışını ekstraoküler kasların kasılmasına neden olarak yapar.

Oftalmik cerrahide anestezi hava yolundan uzak kalmaktadır. Cer-

rahın hava yoluna yakın çalışması sonucu endotrakeal tüpün bükülmesi, istenmeden oluşan ekstübasyon ve solunum devresi ayrılmaları sık görülebilir. Bu özellikler nedeniyle puls oksimetri ve kapnograf monitorizasyonu önemli konumdadır. Okülokardiyak refleks aritmeye neden olabileceğinden elektrokardiyografi monitörizasyonunun da önemi büyüktür. Pediatrik hastalarda vücut tamamen örtüldüğünden ısı kaybı minimal olmakta ve sıcaklık yükselebilmektedir. Malign hipertermiden ayırım ise end-tidal CO₂ ile yapılmaktadır.

Genel anesteziye ekstübasyon ve uyanma sakın bir şekilde olmalıdır. Endotrakeal tüp uyarısı nedeniyle öksürme, öğürme, sıçrama ve nefes tutma GİB' de artışa neden olur. Hava yolunun endotrakeal tüp ile sağlandığı durumda GİB' deki artış laringeal maske yerleşimine göre daha fazladır. Hastayı orta derecede derin anestezi düzeyinde ekstübe etmek bu etkiyi azaltacaktır. Öksürük refleksini baskılamak için intravenöz lidokain verilebilir. Endotrakeal tüp kafının lidokain ile şişirilmesi sonucunda öksürük ve boğaz ağrısı daha az görüldüğünü bildirir çalışmalar vardır (25,26).

Bulantı ve kusma genellikle vagal uyarıya neden olan şaşılık operasyonlarından sonra daha sıktır. Valsalva etkisi ve santral venöz basınç artışı cerrahi sonuçları kötüleştirir. Postoperatif dönemde bulantı ve kusmayı önleyecek ilaçlar intraoperatif dönemde hastaya uygulanmalıdır. Granisetron, ondansetron, metaklopramid kusma insidansını azaltır fakat tamamen engellemezler (27).

Glob perforasyon onarımı, enükleasyon gibi cerrahiler postoperatif dönemde en ağırlı girişimlerdir. Hastalara yeterli analjezi küçük dozlarda intravenöz opioidlerle sağlanabilir (28).

Oftalmik Cerrahi İçin Rejyonel Anestezi

Oftalmik cerrahi için sıklıkla kullanılan lokal anestezi seçenekleri lokal anesteziğin topikal uygulanması veya retrobulber blok, peribulber blok, sub-tenon blok yapılmasıdır. Bu yöntemler genellikle hasta monitörüne edilerek ve intravenöz sedasyon ile birlikte uygulanır.

Retrobulber blok, ekstraoküler kasların gözün arkasında oluşturduğu koni içerisine lokal anestetik enjeksiyonu ile sağlanır. Lokal anestetik olarak 0,75 bupivakain ve %2 lidokain en sık kullanılan ajanlardır. Epinefrin eklenmesi blok süresini uzatıp kanamayı azaltabilir. Ekstraoküler kaslara maksimum akineziyi yaklaşık %85 başarı oranı ile sağlar. Bu girişimin komplikasyonları; retrobulber hemoraji, glob perforasyonu, optik sinir hasarı, intravasküler enjeksiyon, konvülsiyon, trigeminal sinir bloğu, okülokardiyak refleks ve respiratuar arresttir. Postretrobulber apne sendromu; optik sinir kılıfı içerisine lokal anestetik enjeksiyonu sonrası ilacın serebrospinal sıvıya yayılması nedeni ile olur. Santral sinir sistemine lokal anesteziğin

yüksek konsatrasyonda yayılması mental durum değişikliği, apne, hipoksi, bradikardi ve kardiyak arreste kadar uzanan bir dizi komplikasyona neden olur. Bu bloğun uygulandığı hastalarda solunumun sürekli olarak monitör ile izlenmesi gerekmektedir (29).

Peribulber blok, inferotemporal ve medial peribulbar yaklaşımları tarif edilmiştir. İnfertemporal yaklaşım, anatomik yer işaretleriyle ilgili olarak retrobulbar bloğa benzer. Ancak iğne orbitanın miyofasyal konisi içine girmez. Bu blok, retrobulbar bloğa kıyasla orbicularis oculi kasını bloke etme avantajına sahiptir, böylece cerrahiye kolaylaştırmaya ve çalışma koşullarını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Medial peribulbar blok, lokal anestezi vermek için nispeten güvenli bir alan olan alternatif bir yaklaşımdır. Medial orbita duvarı ile orbita yağ yastığı arasında yaklaşık 10 mm'lik bir boşluk vardır. Bu blokta gözün akinezi ve analjezisini sağlamak için 6-12 ml hacimde lokal anestezi kullanılır. Daha büyük hacimde lokal anestezi kullanımının orbitanın ekstrakonal boşluğunda her yöne lokal anestezi yayılmasına neden olması amaçlanır. Peribulber blok, posterior glob ve intrakonal anatomik yapılara daha uzak olduğundan daha güvenli kabul edilse de bloğun etki etmesi için daha fazla zaman (yaklaşık 5 dakika) gereklidir (30).

Sub-Tenon (Episkleral) blok, konjonktiva ve tenon kapsülünden küçük bir kesi oluşturularak gerçekleştirilir. Bu anatomik yapılar forseps ile sabitletir ve ardından künt makasla sklera dikkatli bir şekilde diseke edilir. Kesiden küçük kanül yerleştirilerek posterior tenon boşluğuna lokal anestezi verilir. Tenon fasiası, göz küresini ve ekstraoküler kasları çevreler, enjekte edilen lokal anestezi fasiası altına sklera ve ekstraoküler kasların etrafına yayılır (30).

Gözün Topikal Anestezisi

Oftalmolojide topikal anestezi katarakt, kornea ve glokom cerrahisinde, korneadan yabancı cisim çıkarılmasında, retinanın kontak lensle muayenesinde, tonometride kullanılmaktadır.

Topikal anestezi uygulaması için tipik ajan %0,5 proparakainindir. Oftalmik %0,5 tetrakain de kullanılabilir. Topikal anestezi arka kamara operasyonları için uygun bir yöntem değildir (31).

İntravenöz Sedasyon

Oftalmik operasyonlar çoğunlukla gününbirlik topikal ve rejyonel anestezi altında gerçekleştirilir. Bu hastalarda anksiyeteyi gidermek, amnezi veya somnolans, analjezi sağlamak amacıyla sedasyon uygulanabilir. Kooperasyon kurulmada zorluk çekilen hastalarda ve küçük çocuklarda bölgesel anestezi uygun değildir.

Sedasyon amacıyla seçilen anestezi ajanı hastanın yaşına, sistemik hastalıklarına, uygulanacak cerrahiye ve hastanın kullandığı ilaçlara bağlı ola-

rak değişir. Sedatif ajanlar olarak propofol, benzodiazepinler, barbituratlar ve deksmetotimidin kullanılır. İlaç dozları titre edilerek ve küçük dozlarda verilmelidir. Ketamin iyi bir sedatif ve analjezik olmasına rağmen tek başına kullanıldığında hallüsinasyon, taşikardi, sekresyon artışı, hipertansiyon ve bulantı, kusma, göz içi basınç artışına neden olacağından kullanılmamaktadır.

Sedasyon uygulanan hastalara Amerikan Anestezistler Derneği'nin standart temel monitörizasyonu kullanılmalıdır (32).

KAYNAKLAR

1. Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, D. C. (2021). Anesthesia for Ophthalmic Surgery. Morgan & Mikhail's Lange Clinical Anesthesiology. 6th. Chapter 36 ed.
2. Canan, B. O. R., & ÇERTUĞ, A. (2015). Oftalmik cerrahide anestezi. *Ege Tıp Dergisi*, 54(1), 46-53.
3. Ersoy, A., Çakırgöz, M. Y., & Türkmen, Ü. A. (2013). Geriatrik anestezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 29(2), 106-109.
4. Wong, M. H., Lai, A. H., Singh, M., & Chew, P. T. (2013). Sleeping posture and intraocular pressure. *Singapore medical journal*, 54(3), 146–148. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013050>
5. Deokule, S., & Weinreb, R. N. (2008). Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 43(3), 302–307. <https://doi.org/10.3129/i08-061>
6. Klein, B. E., Klein, R., & Knudtson, M. D. (2005). Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *The British journal of ophthalmology*, 89(3), 284–287. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.048710>
7. Pournaras, C. J., Rungger-Brändle, E., Riva, C. E., Hardarson, S. H., & Stefansson, E. (2008). Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in retinal and eye research*, 27(3), 284–330. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.02.002>
8. Okülökardiyak, P. Ş. C. (2021). Factors Affecting Oculocardiac Reflex Incidence In Pediatric Strabismus Surgery: retrospective Study. *group*, 3, 4.
9. Karahan, M., Erdem, S., Sedat, A. V. A., Dursun, M. E., Karahan, Z., Demirtaş, A. A., & Keklikçi, U. (2020). Yaş Tıp Senil Maküla Dejeneresansı Olan Hastalarda İntravitreal Enjeksiyonun Okülökardiak Refleks Üzerine Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 47(1), 202-207.
10. Allison, C. E., De Lange, J. J., Koole, F. D., Zuurmond, W. W., Ros, H. H., & van Schagen, N. T. (2000). A comparison of the incidence of the oculocardiac and oculo-respiratory reflexes during sevoflurane or halothane anesthesia for strabismus surgery in children. *Anesthesia and analgesia*, 90(2), 306–310. <https://doi.org/10.1097/00000539-200002000-00012>
11. Shaikh, S., Chung, F., Imarengiaye, C., Yung, D., & Bernstein, M. (2003). Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdiscectomy. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 50(5), 514–518. <https://doi.org/10.1007/BF03021067>
12. Baldwin, F. J., & Morley, A. P. (2002). Intraoperative pulmonary oedema in a child following systemic absorption of phenylephrine eyedrops. *British journal of anaesthesia*, 88(3), 440–442. <https://doi.org/10.1093/bja/88.3.440>

13. Labetoulle, M., Frau, E., & Le Jeunne, C. (2005). Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 34(8), 589–595. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)83987-9](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)83987-9)
14. Kulkarni, K., Deshpande, S., & Namazi, I. (2009). Anaesthetic management of a child with multiple congenital anomalies scheduled for cataract extraction. *Indian journal of anaesthesia*, 53(6), 683–687.
15. Ian James, MB ChB FRCA, Anaesthesia for paediatric eye surgery, Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 8, Issue 1, February 2008, Pages 5–10, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkm048>
16. KESİMCİ, E., & TORAMAN, F. (2016). Geriyatrik Hastalarda Preoperatif Dönemde İstenilen Konsültasyonların Değerlendirilmesi, Yorumlanması, Kılavuz Önerileri ve Risk Skorlaması. *Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 22(1), 1-8.
17. Kong, K. L., & Khan, J. (2015). Ophthalmic patients on antithrombotic drugs: a review and guide to perioperative management. *The British journal of ophthalmology*, 99(8), 1025–1030. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306036>
18. Garg R. K. (2005). Anesthetic considerations in patients with hepatic failure. *International anesthesiology clinics*, 43(4), 45–63. <https://doi.org/10.1097/01.aia.0000182637.54938.e9>
19. Höhne, C., Donaubaue, B., & Kaisers, U. (2004). Opiode in der Anästhesie bei Leber- und Niereninsuffizienz [Opioids during anesthesia in liver and renal failure]. *Der Anaesthesist*, 53(3), 291–303. <https://doi.org/10.1007/s00101-004-0651-y>
20. Kelkar, A., Kelkar, J., Mehta, H., & Amoaku, W. (2018). Cataract surgery in diabetes mellitus: A systematic review. *Indian journal of ophthalmology*, 66(10), 1401–1410. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1158_17
21. Mocanu, C., Cernea, D., Enache, M., & Deca, A. G. (2012). Particularitățile farmacoterapeutice în anestezia generală în oftalmologie [General anesthesia in ophthalmology]. *Oftalmologia (Bucharest, Romania : 1990)*, 56(4), 23–33.
22. Park, J. T., Lim, H. K., Jang, K. Y., & Um, D. J. (2013). The effects of desflurane and sevoflurane on the intraocular pressure associated with endotracheal intubation in pediatric ophthalmic surgery. *Korean journal of anesthesiology*, 64(2), 117–121. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.2.117>
23. McCarthy D. (2012). The effect of nitrous oxide on intra-ocular pressure. *Anaesthesia*, 67(6), 680–681. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07185.x>
24. Blumberg, D., Congdon, N., Jampel, H., Gilbert, D., Elliott, R., Rivers, R., Munoz, B., & Quigley, H. (2007). The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anesthesia. *American journal of ophthalmology*, 143(3), 494–499. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.061>

25. Bharti, N., Mohanty, B., Bithal, P. K., Dash, M., & Dash, H. H. (2008). Intra-ocular pressure changes associated with intubation with the intubating laryngeal mask airway compared with conventional laryngoscopy. *Anaesthesia and intensive care*, 36(3), 431–435. <https://doi.org/10.1177/0310057X0803600315>
26. Estebe, J. P., Delahaye, S., Le Corre, P., Dollo, G., Le Naoures, A., Chevane, F., & Ecoffey, C. (2004). Alkalinization of intra-cuff lidocaine and use of gel lubrication protect against tracheal tube-induced emergence phenomena. *British journal of anaesthesia*, 92(3), 361–366. <https://doi.org/10.1093/bja/ae078>
27. Fujii, Y., Tanaka, H., & Ito, M. (2002). Treatment of vomiting after paediatric strabismus surgery with granisetron, droperidol, and metoclopramide. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde*, 216(5), 359–362. <https://doi.org/10.1159/000066182> (Retraction published *Ophthalmologica*. 2019;241(2):120)
28. Stasiowski, M. J., Pluta, A., Lyssek-Boroń, A., Kawka, M., Krawczyk, L., Niewiadomska, E., Dobrowolski, D., Rejdak, R., Król, S., Żak, J., Szumera, I., Missir, A., Jałowicki, P., & Grabarek, B. O. (2021). Preventive Analgesia, Hemodynamic Stability, and Pain in Vitreoretinal Surgery. *Medicina (Kauņas, Lithuania)*, 57(3), 262. <https://doi.org/10.3390/medicina57030262>
29. Polania Gutierrez, J. J., & Riveros Perez, E. (2022). Retrobulbar Block. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
30. Lodhi, O., & Tripathy, K. (2022). Anesthesia For Eye Surgery. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
31. Kumar, M., Chawla, R., & Goyal, M. (2015). Topical anesthesia. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 31(4), 450–456. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.169049>
32. Greenhalgh, D. L., & Kumar, C. M. (2008). Sedation during ophthalmic surgery. *European journal of anaesthesiology*, 25(9), 701–707. <https://doi.org/10.1017/S0265021508004389>

BÖLÜM 23

İRİSİNİN KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONEL ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI: KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDAKİ TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Serdar ŞAHİNTÜRK¹

¹ Corresponding author: Serdar ŞAHİNTÜRK, M.D., PhD. Bursa Uludag University Medicine School, Department of Physiology, Nilufer, Bursa, Turkey. Mail: ssahinturk@uludag.edu.tr.

Giriş

Kas hücreleri (miyositler), kasların kasılmasına tepki olarak miyokin olarak adlandırılan çeşitli sitokinler üretmektedir. Miyokinler, kas metabolizmasının otokrin düzenlemelerinde yer almaktadır. Bununla birlikte, yağ dokusu, beyin ve karaciğer gibi diğer doku ve organlarda, miyokin reseptörleri aracılığıyla parakrin veya endokrin düzenlemeler meydana gelmektedir (Carson, 2017). Miyokin reseptörleri kas, kalp, karaciğer, yağ dokusu, pankreas, kemik, bağışıklık sistemi ve beyin hücrelerinde bulunmaktadır. Reseptörlerin bu yaygınlığı, miyokinlerin birçok işlevi olduğunu göstermektedir (Boström et al., 2012). İnterlökin 15, interlökin 6, interlökin 8, ve fibroblast büyüme faktörü 21 gibi iskelet kaslarında bulunan diğer birçok miyokinin yanında, son zamanlarda, Boström ve ark. tarafından 2012 yılında yeni bir miyokin keşfedilmiştir. Bu miyokinin yağ dokusunda çeşitli değişiklikleri uyurabildiği ve termojenezi aktive edebildiği bildirilmiştir. Yunan haberci tanrıçası İris'e ithafen bu molekül daha sonra "irisin" adını almıştır (Boström et al., 2012). İrisin, keşfinden bu yana çeşitli fizyopatolojik koşullardaki önemli işlevleri nedeniyle kapsamlı olarak araştırılmaktadır .

İrisin, hücre dışı fragmanın proteolitik bölünmesi yoluyla fibronektin tip III alan içeren protein 5 (FNDC5) adlı proteinden türetilmekte ve sonrasında periferik kan dolaşımına salgılanmaktadır (Korta et al., 2019). İrisini konu alan ilk çalışmalar irisinin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğünü bildirmektedir. İrisinin bu etkisinin esas olarak artan enerji tüketimi yoluyla eşleşme bozucu protein 1 (UCP1) ekspresyonunun yukarı regüle edilmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (Boström et al., 2012). Daha sonraki çalışmalarda, irisinin glikoz toleransını ve insülin direncini iyileştirmede önemli roller üstlendiği belirlenmiştir (Li et al., 2019). Çeşitli çalışmalar, depresif davranışın düzenlenmesi, çoğalan osteoblastlar ve kortikal kemik kütlesi [8] gibi irisinin önemli biyolojik rollerini keşfetti (Chen et al., 2020; Colaianni et al., 2021; Wang & Pan, 2016). İrisinin merkezi sinir sisteminde de bazı yararlı rolleri olduğu ve beyin dokularında Akt ve ERK1/2 sinyal yollarını aktive ettiği öne sürülmüştür (Farshbaf & Alviña, 2021; Piya et al. 2014). Ayrıca, irisin, değiştirilmiş nörojenez, oksidatif stres, insülin direnci ve nörotrofik faktörlerin dengesizliğini içeren Alzheimer hastalığı'nın bazı risk faktörlerini düzenlediği rapor edilmiştir (Erickson et al., 2012). İrisinin, hipokampal nörojenez, inflamasyon, yaşlanma ve diğer metabolik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (Panati et al., 2016; Waseem et al., 2021). Bununla birlikte, irisinin kardiyovasküler hastalıklar ve vasküler fonksiyonlarla da ilişkili olduğu güncel çalışmalarda ileri sürülmektedir. İrisin vücutta çok sayıda fizyopatolojik etkileri olduğu için tüm dünyada araştırmacıların ilgisini çekmiştir ve günümüzde

üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle gelişmiş ülkelerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalıkların tedavisinde birçok alternatif ilaç kullanılmasına rağmen, çok sayıda insan bu hastalıklara bağlı olarak komplikasyonlar geliştirebilmektedir. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni ve alternatif ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. İrisinin de hipertansiyon ve ateroskleroz gibi sık görülen kardiyovasküler hastalıklarda terapötik potansiyeli olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, irisin, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlara sıkça neden olabilen hastalıklarda faydalı etkiler sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Bu derleme, irisinin biyokimyasal yapısı, salgılanması, dokulardaki lokalizasyonu, kardiyovasküler fonksiyonel etkileri, etki mekanizmaları ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolleri üzerinde durmaktadır.

İrisin Keşfi ve Genel Fizyolojik Etkileri

İrisin ilk olarak hayvanlarda ve daha sonra ise insanlarda keşfedilmiştir. Güncel olarak çok fazla çalışmaya konu olan ve popüleritesi giderek artan egzersiz kaynaklı bir peptiddir. Hem adipöz dokudaki (adipokin) hem de kas dokudaki (miyokin) fizyopatolojik süreçlere katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle bir adipomiyokin olarak sınıflandırılmaktadır. Termojenik bir protein olan irisin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü, yani esmerleşmesini, uyarmakta ve termojenik etki göstermektedir. Böylece, vücudun enerjisi ısı olarak yayması sağlanmaktadır (Boström et al., 2012; Kelly, 2012; Rodriguez et al., 2017).

İrisinin kas dokusundaki izolasyonu, isimlendirilmesi ve kimyasal olarak karakteristik özelliklerinin belirlenmesi Boström ve ark. tarafından 2012 yılında yapılmıştır. Bu araştırmacılar irisinin 112 amino asitli ve molekül ağırlığı 12 kDa olan bir protein olduğunu göstermiştir (Boström et al., 2012). İrisin adı eski Yunan tanrıçası İris'ten gelmektedir. Yunan mitolojisinde Thaumias ve Electra'nın kızı olan İris, tanrılardan insanlara müjdenin habercisidir. Fiziksel egzersizin sağladığı birçok faydalı etkileri yağ dokusu ve metabolizmaya ileten kimyasal bir haberci olarak işlev gören irisin için bu isim tam olarak uygundur ve irisinin temel işlevini işaret etmektedir (Boström et al., 2012; Grimal, 1996).

İskelet kasında fiziksel aktivite, FNDC5 sentezinden sorumlu olan transkripsiyonel düzenleyici peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ koaktivatörü 1α 'yı (PGC- 1α) etkinleştirmektedir. PGC 1α , organizmanın biyolojik sistemlerindeki enerji metabolizmasının programlanmasına aracılık etmektedir. Bu şekilde, birçok hücre tipindeki mitokondriyal biyogenez, anjiyogenez, lif tipi değişimi ve oksidatif metabolizma olayları kontrol edilmekte ve düzenlenmektedir. FNDC5, bir N-terminal sinyal peptidi ve fibronektin tip III tekrarları içeren glikozile edilmiş bir

tip I membran proteinidir. İskelet kaslarında bol miktarda eksprese edildiği belirlenen bu molekül 2002 yılında iki bağımsız araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak keşfedilmiş ve karakteristik özellikleri ortaya konulmuştur (Ferrer-Martinez et al., 2002; Teufel et al., 2002). İrisin, iskelet kaslarında yer alan FNDC5'in proteolitik bir yıkım ürünüdür (Boström et al., 2012; Erickson, 2013). FNDC5'in C-terminal kuyruğu sitoplazmada bulunmaktadır. Hücre dışında yer alan N-terminal kısım irisin olarak dolaşıma salınmaktadır (Erickson, 2013; Gouni-Berthold et al., 2013; Wrann et al., 2013). İrisin insan ve fare gibi türlerde homoloji göstermektedir. Dolaşımdaki irisin seviyeleri fiziksel egzersiz yapan kişilerde artarken, sedanter bir yaşam sürenlerde ise düşüş göstermektedir. Egzersizin kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve iskelet sistemi ile ilişkili hastalıklar üzerindeki faydalı etkilerinin irisin ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Soğuğa maruz kalma, fiziksel aktivite ve leptin gibi çeşitli faktörler dolaşımdaki FNDC5 ve buna bağlı olarak da irisin seviyelerini değiştirmektedir (Lee et al., 2014; Moreno-Navarrete et al., 2013; Rodriguez et al., 2015). Vücuttaki kas kütlesi ve dolaşımdaki irisin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (Huh et al., 2012). Hayvan deneyleri ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yoğun egzersiz programı neticesinde dolaşımdaki irisin düzeylerinin yaklaşık olarak iki katına çıktığı gösterilmiştir (Boström et al., 2012). Buna karşın, bazı çalışmalarda karşıt bulgular elde edilmiş hatta düzenli egzersiz ve irisin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu durum, düzenli egzersiz yapılsa dahi enerji ihtiyacı artmadığında yani sedanter bir yaşam biçimi benimsendiğinde kaslardaki enerji miktarının düşük seviyelerde kalması ile açıklanmaya çalışılmıştır (Kurdiova et al., 2014; Timmons et al., 2012; Park et al., 2013).

Fiziksel egzersiz, iskelet kasında proteolitik olarak bölünerek irisin oluşturan FNDC5 ve PGC1 α ekspresyonunu uyarmaktadır. İskelet kası, insülin salgısının arttığı durumlarda dolaşımdaki glikozun çoğunu tutup kullanmaktadır. Bu nedenle iskelet kasları insülin direnci gelişiminde oldukça kritik bir bölgedir. Güncel çalışmalar, irisinin iskelet kasındaki glikoz metabolizmasını otokrin bir şekilde düzenlediğini ileri sürmektedir (Kurdiova et al., 2014). Ayrıca, iskelet kasında bir irisin reseptörünün bulunduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, iskelet kası dışındaki birçok dokuda da irisinin fizyopatolojik rolleri olabileceği düşünülmektedir.

İrisinin Vasküler Fonksiyonel Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Vasküler disfonksiyon, ateroskleroz sonucunda ortaya çıkan, toplumda yaygın olarak görülen, patolojik bir durumdur. Dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar ateroskleroza neden olabilmekte veya

eşlik edebilmektedir (Brunner et al. 2005). İrisinin, obezite ve insülin direnci gibi patolojik durumlardaki enerji metabolizmasında faydalı etkiler sağlayabildiği bildirilmiştir (Boström et al., 2012). Metabolik disfonksiyon kardiyovasküler hastalıklar için önde gelen bir risk faktörü olarak kabul edildiğinden, irisinin vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile endotel bağımlı vazodilatasyon, akım aracılı vazodilatasyon ve koroner ateroskleroz indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Deng, 2016; Hou et al., 2015; Wang et al.,2015). Bu veriler, irisinin vasküler endotel fonksiyonunu düzenleyebileceğini düşündürmektedir.

Deneysel kemirgen modellerinde ve insanlarda, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili hastalıkların, bozulmuş endotel bağımlı vazorelaksasyon ile karakterize endotelial işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Eksojen irisinin enerji harcanmasını arttırdığı ve yüksek yağlı diyetle bağlı obeziteyi ve insülin direncini azalttığı öne sürülmektedir (Boström et al., 2012). Buna karşın, ekzojen olarak uygulanan irisinin metabolik bozuklukların neden olduğu vasküler disfonksiyonu iyileştirip iyileştirmediğiyle ve damarlarda vazokonstriksiyona veya vazodilatasyona neden olup olmadığıyla ilgili veriler net bir sonuç ortaya koymamaktadır. Jiang ve ark., irisinin vasküler fonksiyonel etkilerini, ex vivo miyografi deneyleri yaparak, endoteli sağlam ve endoteli çıkarılmış arterler kullanarak araştırmıştır. Bu çalışmada, irisin ile uyarılan endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vasküler fonksiyonel mekanizmalar sorgulanmıştır. İrisinin erkek farelerinden izole edilmiş mezenterik arterlerde doza bağımlı bir şekilde hem endotel bağımlı hem de endotelden bağımsız vazorelaksasyona neden olduğu rapor edilmiştir (Jiang et al., 2015). Başka bir çalışmada, rekombinant insan irisini kullanılarak, irisinin endoteli sağlam veya endoteli soyulmuş sıçan mezenterik arter örneklerinde vazorelaksasyona neden olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada, irisin kaynaklı vazodilatasyon endotel çıkarıldığında azalmıştır ve irisinin endotel bağımlı ve endotelden bağımsız mekanizmalarla vazorelaksasyona neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Zhang et al., 2015). Buna karşın, literatürde eksojen irisin uygulamasının vasküler fonksiyonları endotelden bağımsız olarak anlamlı düzeyde etkilemediğini ileri süren çalışmalar da vardır. Ye ve ark., irisinin sıçan mezenterik arterindeki vasküler fonksiyonel etkilerini ve ilişkili mekanizmaları araştırmıştır. Bu çalışmada irisinin, endotel bağımlı olarak vazorelaksasyonu uyardığı belirlenmiştir. Ancak, irisinin endotelden bağımsız vazodilatasyon üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Ye at al., 2018). Elde edilen bulgular çelişkilidir ve irisinin vasküler fonksiyonu sadece vasküler endotel yoluyla mı yoksa hem vasküler endotel hem de vasküler düz kas hücreleri aracılığıyla mı düzenlediği hala tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, güncel çalışmalarda

elde edilen bulgular irisinin sıçan torasik aortundaki vazorelaksan etki mekanizmasında potasyum kanallarının çeşitli alt tiplerinin ve protein kinaz C'nin rolü olduğunu göstermektedir (Demirel et al., 2022a; Demirel et al., 2022b; Demirel et al., 2022c).

İrisinin vasküler fonksiyonel etkileri deneysel fare modellerinde de araştırılmıştır. Ekzojen irisin tedavisinin fare aortlarındaki vasküler fonksiyonu iyileştirip iyileştirmedeğini sorgulayan bir çalışmada, 2 hafta boyunca ekzojen irisin uygulamasının, fare aortunda ex vivo olarak 8 haftalık yüksek yağlı diyet ile oluşturulan tip 2 diyabet modelindeki azalmış olan asetilkolin kaynaklı endotel bağımlı gevşemeyi iyileştirdiği belirlenmiştir (Zhu et al., 2015). Başka bir çalışmada, 8 hafta süreyle irisinin intraperitoneal enjeksiyonunun obez fare aortundaki asetilkolin ile uyarılan endotel bağımlı vazorelaksasyonu artırdığı gösterilmiştir (Han et al., 2015). Bu iki çalışma, sodyum nitroprussid kaynaklı ile uyarılan endotelden bağımsız vazorelaksasyon bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, irisinin temel olarak endotel bağımlı bir mekanizma yoluyla vasküler kontraktıl fonksiyonları düzenlediği sonucuna varılmıştır. Hou ve ark. ise, 12 hafta boyunca ekzojen irisinin obezitenin neden olduğu endotelyal disfonksiyonu iyileştirip iyileştirmedeğini ve perivasküler yağ dokusu ile ilişkisini araştırmıştır. İrisinin, hem perivasküler yağ dokusu korunmuş olan hem de perivasküler yağ dokusu çıkarılmış olan aort örneklerinde asetilkolin kaynaklı vazorelaksasyonu artırdığı belirlenmiştir (Hou et al., 2017). Bu araştırmacıların bir başka çalışmasında, 8 hafta boyunca ekzojen irisin uygulamasının yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite modeli oluşturulan farelerden alınan torasik aortlarda perivasküler yağ dokusunun anti-kontraktıl özelliklerini iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, irisinin obezitenin neden olduğu artmış vazokonstriksiyon cevabını azaltabileceğini düşündürmektedir (Hou et al., 2016).

Deneysel ateroskleroz modellerinde de irisinin vasküler fonksiyonel etkileri araştırılmıştır. Bir aterosklerotik deneysel model olan apolipoprotein E-nakavt farelerde yapılan çalışmalarda, irisin tedavisinin karotis ve aort damarlarında aterosklerotik plak oluşumunu azalttığı belirlenmiştir. Bu çalışmalar, irisinin aterosklerotik damarlarda intima dokusunun yenilenmesini uyarabildiğini, endotel hasarını ve inflamasyonu baskılayabildiğini ve ateroskleroz tedavisinde potansiyel bir rolü olduğunu ileri sürmektedir (Lu et al., 2015; Zhang et al., 2016a; Zhang et al., 2016b).

Önceki çalışmaların bulguları, irisinin, metabolik hastalıkların neden olduğu vasküler komplikasyonlar ve vasküler disfonksiyon için terapötik potansiyel taşıdığını düşündürmektedir. Buna karşın, çeşitli çalışmalarda irisinin kan damarlarının kontraktıl fonksiyonlarını etkilemediği gözlenmiştir. Jinjuan ve ark., irisinin, ex vivo hipertansif bir hayvan modeli olan spontan hipertansif sıçanlardan izole edilmiş mezenterik arterlerde vazore-

laksan etkisinin olmadığını bildirmiştir (Fu et al., 2016). Diğer bir güncel çalışmada ise bir deneysel sıçan hipertansiyon modelinde 2 hafta boyunca uygulanan irisin tedavisinin hiçbir hipotansif etki göstermediği rapor edilmiştir (Aydogdu et al., 2019).

Literatüdeki veriler, irisin tedavisinin metabolik hastalıklardaki bozulmuş vasküler fonksiyonların düzeltilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, irisinin vasküler hastalıklar ve vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar yetersizdir ve çelişkili sonuçlar net bir görüş ortaya konulmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, irisinin vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkilerini ayrıntılı olarak araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, deneysel hastalık modellerinde irisinin predikte edici, önleyici veya iyileştirici etkilerinin olup olmadığı detaylı bir şekilde araştırılmalı ve klinik kullanımı hakkında yeni veriler elde edilmelidir.

İrisinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Etkisi ve Terapötik Potansiyeli

Güncel çalışmalar, insanlarda birçok kardiyovasküler hastalığın dolaşımdaki irisin düzeylerini değiştirdiğini göstermektedir. Yeni tanı almış klinik anjiyopatisi olmayan tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki irisin düzeylerinin akış aracılı dilatasyon düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Xiang et al., 2014). Başka bir çalışmada, aterosklerozlu diyabet hastalarının serum irisin düzeylerinin, aterosklerozu olmayan diyabet hastalarından daha düşük olduğu bildirilmiştir (Saadeldin et al., 2018). Bu bulguya dayanarak, dolaşımdaki irisin düzeyinin, diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini izlemek için tanınan bir biyomarkır olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (Khorasani et al., 2019). Bazı çalışmalar, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda serum irisin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Anastasilakis et al., 2017; Deng, 2016; Guo et al., 2020). Stabil anjinası olan hastalarda koroner arter hastalığının şiddetine göre serum irisin seviyelerinde değişiklikler meydana geldiği gözlenmiştir. Bu sonuç, serum irisin düzeylerinin koroner arter hastalığının ciddiyetini öngörmek için kullanılabilmesini düşündürmektedir (Deng, 2016). Kronik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda serum irisin seviyelerinin stabil olduğu bildirilmesine karşın, akut miyokard enfarktüsü sonrasında serum irisin konsantrasyonlarının ilk 48 saatte kademeli olarak düştüğü belirlenmiştir (Panagioutou et al., 2014). Bu nedenle, serum irisin düzeylerinin akut miyokard enfarktüsünün tanısında kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (Aydin et al., 2014). Başka bir çalışmada, kalp yetmezliği olan miyokard enfarktüslü hastalarda serum irisin düzeyinin düştüğü ve miyokardiyal kreatin kinaza benzer doğrulukta akut miyokard enfarktüsünü öngörebildiği rapor edilmiştir (Abd El-Mottaleb et al., 2019).

Hipertansiyon hastalarında da serum irisin düzeylerinde değişiklikler meydana gelebildiği belirlenmiştir. Bu konuyla ilişkili yapılan çalışmalar karmaşık sonuçlar vermiştir. Hipertansiyon hastalarında normotansif kontrollere kıyasla serum irisin seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (Chen et al., 2019). Başka bir çalışmada, aşırı kilolu çocuklarda serum irisin düzeylerinin sistolik ve diyastolik kan basıncı ile önemli ölçüde pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (De Meneck et al., 2018). Buna karşın, diğer bazı çalışmalarda elde edilen veriler önceki verilerle uyum göstermemektedir. Preeklampsili hastalarda yapılan bir çalışmada serum irisin seviyelerinin sistolik ve diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Zhang et al., 2017). Geniş bir hasta popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada ise serum irisin seviyeleri ve diyastolik kan basıncı arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (Ebert et al., 2014). Yetişkinlerdeki serum irisin seviyelerinin yaşa, cinsiyete, kiloya ve özellikle de kas kütlesine bağlı olarak değişebildiği bilinmektedir (Löffler et al., 2015). Ayrıca, çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar, hasta seçimi ve diyet bileşenleri, hastaların tedaviye uyumu ve çalışma süresindeki değişikliklere bağlı olarak çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiş olabilir.

Son zamanlardaki çalışmalarda elde edilen veriler irisinin ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Oksidatif stresin artması ve endotel hücrelerinin apoptozu sonrasında vasküler endotel hücrelerinde meydana gelen işlev bozukluğu aterosklerozun temel nedenidir. Çeşitli çalışmalarda, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteininin neden olduğu endotel hücre apoptozunun irisin ön tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (Lu et al., 2015; Zhang et al., 2016). Diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada irisinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği rapor edilmiştir (Zhu et al., 2015). Diğer bazı çalışmalarda, irisinin insan umbilikal veninde endotel hücre proliferasyonunu uyardığı ve endotel hücre oksidatif stres ve yüksek glikoz veya ileri glikasyon son ürünleri tarafından indüklenen apoptozu inhibe ettiği gözlenmiştir (Deng et al., 2018; Song et al., 2014). Başka bir çalışmada, kronik ekzojen irisin tedavisinin obez farelerde endotel disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Hou et al., 2017). Diğer bir çalışmada ise irisin diyabetik farelerde endotel progenitör hücrelerinin sayısını artırdığı ve işlevlerini iyileştirdiği bulunmuştur. Bu veriye bağlı olarak araştırmacılar, irisinin karotis arter hasarından sonra endotelial progenitör hücre nakli olan diyabetik farelerde endotel onarımını iyileştirebileceğini ileri sürmüştür (Zhu et al., 2016).

İrisinin ateroskleroz gelişimindeki etkisini ortaya koyan başka mekanizmalar da bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan önemli bir tanesi irisin aracılı olarak inflamasyonun düzenlenmesidir. In vitro koşullarda yapılan bir çalışma, irisinin, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein tarafından uyarılan köpük hücre oluşumunu azalttığını göstermiştir (Zheng et al., 2018). Apo-

lipoprotein E eksikliği olan hiperlipidemik farelerde kısmi karotis ligasyon modeli kullanılan bir *in vivo* çalışmada, irisinin inflamasyonu iyileştirerek ateroskleroz önleyici etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada, irisinin, T lenfosit ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasını engelleyerek, aort damarında aterosklerotik lezyon oluşumunu azalttığı gözlenmiştir (Lu et al., 2015). Başka bir çalışmada ise, vasküler hücre adezyon molekülü 1, hücre içi adezyon molekülü 1, monosit kemotaktik protein 1, interlökin 6 ve nükleer faktör kappa B gibi inflamatuvar araçların ekspresyonunun irisin tedavisinden sonra azaldığı rapor edilmiştir (Mazur-Bialy, 2019). İrisinin, gelişmiş glikasyon son ürünleriyle uyarılan inflamasyonu azalttığı ve protein 3 içeren NLR ailesi pirin alanı sinyal yolağının aktivasyonunu inhibe ederek endotel hücrelerini koruduğu gösterilmiştir (Deng et al., 2018). Ayrıca, irisinin dolaylı olarak da vasküler inflamasyonu düzenlediği düşünülmektedir (Tang et al., 2017; Zhang et al., 2016). İrisinin, hiperglisemik koşullar altındaki endotel hücrelerde inflamasyonu baskılayarak ateroskleroz gelişiminin inhibe ettiği gözlenmiştir (Tang et al., 2017). Ek olarak, bazı çalışmalar, irisinin vasküler düz kas hücrelerinde fenotipik değişikliklerin neden olduğu aterosklerotik plak oluşumunu engellediğini bildirmektedir (Bennett et al., 2016; Song et al., 2016).

Literatürdeki çalışmalar irisinin miyokard enfarktüsü ve miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu ve faydalı etkiler sağladığını rapor etmektedir. Miyokard dokusunun irisin salgıladığı ve dolaşımdaki irisin seviyelerine katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Aydın et al., 2014). Sıçanlarda, izoproterenol ile indüklenen bir miyokard enfarktüs modelinde, irisin ile diğer miyokard enfarktüsü belirteçleri olan troponin ve kreatin fosfokinaz arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Hassaan et al., 2019). Mitokondri, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarından sonra reaktif oksijen türevlerinin üretildiği esas hücresel bölgedir (Elrod et al., 2007). Çalışmalar, irisinin, mitokondriyal fonksiyonlarla bağlantılı olarak miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı ve hipoksi/reoksijenasyon hasarına karşı koruma sağladığını göstermiştir. Bu çalışmalardan birisinde, irisinin, artan süperoksit dismutaz ekspresyonu ve p38 fosforilasyonu yoluyla miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığı ve miyokardiyal disfonksiyonu hafiflettiği belirlenmiştir (Wang et al., 2017). Güncel bir çalışmada, irisin ön tedavisinin kalbi miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına, mitokondriyal hasara ve mitokondriyal ubiquitin ligaz aktivasyonu yoluyla reaktif oksijen türevleri oluşumuna karşı koruduğu rapor edilmiştir (Wang et al., 2018).

İrisin ayrıca, kardiyomiyosit apoptozunu düzenleyerek de miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkiler göstermektedir. İrisin ile tedavinin, hipoksiye ve ardından reoksijenasyona maruz bırakılan kardiyomiyosit hücre kültüründe aktif kaspaz 3 ekspresyonunu belirgin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Moscoso et al., 2019). Histon deasetilaz

4'ün aşırı ekspresyonu hücre ölümünü destekleyen bir faktördür. İrisin, histon deasetilaz 4 bozulmasını teşvik ederek kardiyomiyosit apoptozunu azaltıcı etki göstermektedir (Zhao et al., 2016). Başka bir çalışmada, Langendorff perfüze sıçan kalp modeli kullanılmış ve irisinin miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisi ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, irisinin etki mekanizması olarak artan p38 fosforilasyonu ileri sürülmüş ve bu sayede kardiyomiyosit apoptozunun baskılandığı rapor edilmiştir (Wang et al., 2017). Güncel bir çalışma, miyokard enfarktüsünün tedavisinde yeni bir yaklaşım olan kardiyak progenitör hücre transplantasyonunda irisinin potansiyel terapötik yararını araştırmıştır. Bu çalışmada, irisin ile kardiyak progenitör hücrelerin ön koşullandırılması sonrasında, güçlendirilmiş kardiyak onarım, gelişmiş kardiyak fonksiyon ve azaltılmış kardiyak fibrozis gibi yararlı etkileri görüldüğü bildirilmiştir (Zhao et al., 2019).

Anjiyogenez, miyokard enfarktüsü sonrasında iskemik miyokard dokusuna kan akışının yeniden sağlanabilmesi için oldukça önemlidir. İn vitro çalışmalarda, irisinin, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) sinyal yolağını aktive ederek insan umbilikal ven endotel hücrelerinin çoğalmasını ve anjiyogenezini desteklediği belirlenmiştir. Bu çalışmalarda irisinin, endotel hücrelerindeki Akt/mTOR (rapamisininin memeli hedefi)/nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 sinyal yolağını aktive ederek anjiyogenez üzerindeki oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein kaynaklı bozulmayı azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Song et al., 2014; Wu et al., 2015; Zhang et al., 2019). Benzer bulgular elde edilen başka bir çalışmada, Liao ve ark., irisinin, miyokard enfarktüsü sonrasında fare kalbinde ERK sinyal yolağını aktive ederek, bu yolağın proanjiyogenik fonksiyonu ile bağlantılı olarak, kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini ve enfarktüs boyutunu azalttığını göstermiştir (Liao et al., 2019). Ayrıca irisinin, nakledilen kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin anjiyogenezini arttırdığı ve miyokard enfarktüsü için terapötik etkinliklerini iyileştirdiği bildirilmiştir (Deng et al., 2020).

İrisinin kardiyak hipertrofiyi önleyici ve iyileştirici etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Anjiyotensin II, aşırı basınç yüküne yanıt olarak kardiyak hipertrofi oluşumunda rol oynayan önemli bir faktördür (Zhong et al., 2010). Matsuo ve ark., 4 hafta boyunca anjiyotensin II infüzyonu uygulanan farelerde FNDC5 protein ekspresyonunun %45 oranında azalma meydana geldiğini belirlemiştir (Matsuo et al., 2015). Başka bir çalışmada, anjiyotensin II ile tedavi edilen kardiyomiyositlerde, irisin ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (Li et al., 2019). Ayrıca, FNDC5 eksikliğinin kardiyak hipertrofiyi şiddetlendirdiği, ancak FNDC5 aşırı ekspresyonunun kardiyak hipertrofiyi hafiflettiği rapor edilmiştir (Geng et al., 2019). Daha sonraki çalışmalarda, irisinin anjiyotensin II ile indüklenen kardiyomiyosit hasarı üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği bulunmuştur. İrisinin, anjiyotensin II 'nin neden oldu-

ğu hasardan sonra koruyucu otofajiyi indüklediği ve kardiyomiyosit hipertrofini azalttığı gösterilmiştir (Li et al., 2019). Başka bir çalışmada ise, irisin uygulamasının, basınç yüklenmesi sonucunda oluşan kardiyak hipertrofi ve fibrozisi azalttığı ve iyileştirdiği rapor edilmiştir. Buradaki etkin mekanizmaların nükleer faktör eritroid 2–ilişkili faktör 2 aracılı olarak reaktif oksijen türevleri/ transforme edici büyüme faktörü-beta 1 sinyal yolağının inhibisyonu olduğu ileri sürülmüştür (Chen et al., 2019; Li et al., 2018).

İrisin, diyabetik kardiyomiyopati üzerinde de faydalı etkiler sağlamaktadır. İrisinin, diyabetik kardiyomiyopati üzerinde koruyucu etkileri vardır. Deng ve ark., irisinin, adenozin monofosfatla aktiflenen protein kinaz/mTOR sinyal yolağını aktive ederek yüksek glikozdan zarar görmüş kardiyomiyositlerde inflamatuvar yanıtları ve oksidatif stresi baskıladığını belirlemiştir (Deng et al., 2020). Bununla birlikte, başka bir çalışma, irisinin diyabetik kardiyomiyopati üzerinde kullanılan doza bağlı olarak çift yönlü bir etki gösterdiğini bildirmiştir. Araştırmacılar, düşük dozda irisin tedavisinin, diyabetik farelerde yüksek glikoz kaynaklı kardiyak fibrozu azalttığını ve sol ventrikül fonksiyonunu koruduğunu bulmuşlardır. Buna karşılık, yüksek doz irisinin, kardiyak fibroblast proliferasyonunu ve göçünü indüklediği ve bunun da aşırı kollajen birikimi ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Liu et al., 2018). İrisinin, yaygın kullanılan bir kemoterapi ilacı olan doksorubisinin çok önemli bir yan etkisi olan kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir. Doksorubisinin, miyokardiyal FNDC5 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. İrisin uygulaması doksorubisin kaynaklı oksidatif hasarı önleyici ve apoptozu engelleyici etkiler göstermektedir. Bu nedenle, irisinin doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı terapötik bir potansiyel taşıdığı düşünülmektedir (Zhang et al., 2020).

Sonuç

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklar dünya genelindeki morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Güncel olarak, bu hastalıkların tedavisinde birçok terapötik alternatif ajanlar olmasına rağmen çok sayıda insan bu hastalıklara ve ilişkili komplikasyonlara maruz kalmaktadır. Bu nedenle, tedavi edici yeni ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kas ve yağ dokusu kaynaklı ve egzersizle ilişkili yeni bir peptid olan irisin, kardiyovasküler sistem üzerindeki çok sayıdaki faydalı etkileri nedeni ile kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir. Ayrıca irisin, kardiyovasküler hastalıkların öngörülmesinde ve önlenmesinde de önemli bir faktör olabilir. Çok sayıdaki güncel çalışmaya rağmen irisin hakkında keşfedilmesi gereken daha birçok etki ve etki mekanizması vardır. Bu nedenle, özellikle hasta popülasyonları üzerinde yeni araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Bu çalışma için herhangi bir kurumdan maddi destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Abd El-Mottaleb, N.A., Galal, H.M., El Maghraby, K.M., & Gadallah, A.I. (2019). Serum irisin level in myocardial infarction patients with or without heart failure. *Can J Physiol Pharmacol.*, *97*, 932-938.
- Anastasilakis, A.D., Koulaxis, D., Kefala, N., Polyzos, S.A., Upadhyay, J., & Pagkalidou E., et al. (2017). Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy. *Metabolism*, *73*, 1-8.
- Aydin, S., Aydin, S., Kobat, M.A., Kalayci, M., Eren, M.N., & Yilmaz, M., et al. (2014). Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides*, *56*, 141-145.
- Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M.N., Celik, A., & Yilmaz, M., et al. (2014). Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, *52*, 68-73.
- Aydogdu, N., Yalcinkaya Yavuz, O., Tastekin, E., Tayfur, P., Kaya, O., & Kandemir, N. (2019). The Effects of Irisin on Nomega-Nitro-L-arginine Methyl Ester Hydrochloride-Induced Hypertension in Rats. *Balk Med J.*, *36*, 337-346.
- Bennett, M.R., Sinha, S., & Owens, G.K. (2016). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res.*, *118*, 692-702.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., & Lo, J.C., et al. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, *481*, 463-468.
- Brunner, H., Cockcroft, J.R., Deanfield, J., Donald, A., Ferrannini, E., & Halcox, J., et al. (2005). Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.*, *23*, 233-246.
- Carson, B.P. (2017). The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.*, *8*, 97.
- Chen, K., Zhou, M., Wang, X., Li, S., & Yang, D. (2019). The role of myokines and adipokines in hypertension and hypertension-related complications. *Hypertens Res.*, *42*, 1544-1551.
- Chen, R.R., Fan, X.H., Chen, G., Zeng, G.W., Xue, Y.G., Liu, X.T., & Wang, C.Y. (2019) Irisin attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis via NRF2 mediated inhibition of ROS/TGFBETA1/SMAD2/3 signaling axis. *Chem Biol Interact.*, *302*, 11-21.

- Chen, Z., Zhang, Y., Zhao, F., Yin, C., Yang, C., & Wang, X., et al. (2020). Recombinant irisin prevents the reduction of osteoblast differentiation induced by stimulated microgravity through increasing β -catenin expression. *Int J Mol Sci.*, 21, 1259.
- Colaiani, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., & Liu, P., et al. (2015). The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 112, 12157-12162.
- De Meneck, F., Victorino de Souza, L., Oliveira, V., & do Franco, M.C. (2018). High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 28, 756-764.
- Delezie, J., & Handschin, C. (2018). Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. *Front Neurol.*, 9, 698.
- Demirel, S., Sahinturk, S., Isbil, N., & Ozyener, F. (2022a). Irisin relaxes rat thoracic aorta: MEK1/2 signaling pathway, KV channels, SKCa channels, and BKCa channels are involved in irisin-induced vasodilation. *Can J Physiol Pharmacol.* 100(5), 379-385.
- Demirel, S., Şahintürk, S., İşbil, N., & Özyener, F. (2022b). Irisin relaxes rat thoracic aorta through activating signaling pathways implicating protein kinase C. *Turk J Med Sci.* 52, 514-521.
- Demirel, S., Sahinturk, S., Isbil, N., & Ozyener, F. (2022c). Physiological role of K⁺ channels in irisin-induced vasodilation in rat thoracic aorta. *Peptides.* 147, 170685.
- Deng, J., Zhang, N., Chen, F., Yang, C., Ning, H., & Xiao, C., et al. Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway. *Cell Biol Int.*, 44, 2315-2325.
- Deng, J., Zhang, N., Wang, Y., Yang, C., Wang, Y., & Xin, C., et al. (2020). FNDC5/irisin improves the therapeutic efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for myocardial infarction. *Stem Cell Res Ther.*, 11, 228.
- Deng, W. (2016). Association of serum irisin concentrations with presence and severity of coronary artery disease. *Med Sci Monit.*, 22, 4193-4197.
- Deng, X., Huang, W., Peng, J., Zhu, T.T., Sun, X.L., Zhou, X.Y., et al. (2018). Irisin alleviates advanced glycation end products-induced inflammation and endothelial dysfunction via inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome signaling. *Inflammation*, 41, 260-275.
- Ebert, T., Focke, D., Petroff, D., Wurst, U., Richter, J., & Bachmann, A., et al. (2014). Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol.*, 170, 501-506.
- Elrod, J.W., Calvert, J.W., Morrison, J., Doeller, J.E., Kraus, D.W., & Tao, L., et al. (2021). Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *J Am Heart Assoc.*, 10, e022453.

- Erickson, H.P. (2013). Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, 2, 289-293.
- Erickson, K.I., Weinstein, A.M., & Lopez, O.L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res.*, 43, 615-621.
- Ferrer-Martinez, A., Ruiz-Lozano, P., & Chien, K.R. (2002). Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn.*, 224, 154-167.
- Fu, J., Han, Y., Wang, J., Liu, Y., Zheng, S., & Zhou, L., et al. (2016). Irisin Lowers Blood Pressure by Improvement of Endothelial Dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO Pathway in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc.*, 5, e003433.
- Geng, Z., Fan, W.Y., Zhou, B., Ye, C., Tong, Y., Zhou, Y.B., & Xiong, X.Q. (2019). FNDC5 attenuates obesity-induced cardiac hypertrophy by inactivating JAK2/STAT3-associated inflammation and oxidative stress. *J Transl Med.*, 17, 107.
- Gouni-Berthold, I., Berthold, H.K., Huh, J.Y., Berman, R., Spenrath, N., & Krone, W., et al. (2013). Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS ONE*, 8, e72858.
- Grimal, P. (1996). *The Dictionary of Classical Mythology*. Oxford, UK: Blackwell Publishers Ltd.
- Guo, W., Zhang, B., & Wang, X. (2020). Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta analysis. *Minerva Endocrinol.*, 45, 61-69.
- Hassaan, P.S., Nassar, S.Z., Issa, Y., & Zahran, N. (2019). Irisin vs. Treadmill exercise in post myocardial infarction cardiac rehabilitation in rats. *Arch Med Res.*, 50, 44-54.
- Hou, N., Du, G., Han, F., Zhang, J., Jiao, X., & Sun, X. (2017). Irisin Regulates Heme Oxygenase-1/Adiponectin Axis in Perivascular Adipose Tissue and Improves Endothelial Dysfunction in Diet-Induced Obese Mice. *Cell Physiol Biochem.*, 42, 603-614.
- Hou, N., Han, F., & Sun, X. (2015). The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, 83, 339-343.
- Hou, N., Liu, Y., Han, F., Wang, D., Hou, X., Hou, S., & Sun, X. (2016). Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice. *J Mol Cell Cardiol.*, 99, 188-196.
- Huh, J.Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M.T., & Schneider, B.E., et al. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61, 1725-1738.

- Jiang, M., Wan, F., Wang, F., & Wu, Q. (2015). Irisin relaxes mouse mesenteric arteries through endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun.*, *468*, 832-836.
- Jodeiri Farshbaf, M., & Alviña, K. (2021). Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine Irisin. *Front Aging Neurosci.*, *13*, 167.
- Kelly, D.P. (2012). Medicine. Irisin, light my fire. *Science*, *336*, 42-43.
- Khorasani, Z.M., Bagheri, R.K., Yaghoubi, M.A., Chobkar, S., Aghaee, M.A., Abbaszadegan, M.R., & Sahebkar, A. (2019). The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr.*, *13*, 786-790.
- Korta, P., Poche'c, E., & Mazur-Biały, A. (2019). Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Medicina*, *55*, 485.
- Kurdiova, T., Balaz, M., Mayer, A., Maderova, D., Belan, V., & Wolfrum, C., et al. (2014). Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*, *56*, 1-7.
- Lee, P., Linderman, J.D., Smith, S., Brychta, R.J., Wang, J., & Idelson, C., et al. (2014). Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab.*, *19*, 302-309.
- Li, R., Wang, X., Wu, S., Wu, Y., Chen, H., & Xin, J., et al. (2019). Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy. *J Cell Physiol.*, *234*, 17578-17588.
- Li, R.L., Wu, S.S., Wu, Y., Wang, X.X., Chen, H.Y., & Xin, J.J., et al. (2018). Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent activation of the AMPK-ULK1 pathway. *J Mol Cell Cardiol.*, *121*, 242-255.
- Li, X., Duan, H., Liu, Q., Umar, M., Luo, W., Yang, X., Zhu, J., & Li, M. (2019). Construction of a *Pichia pastoris* strain efficiently secreting irisin and assessment of its bioactivity in HepG2 cells. *Int J Biol Macromol.*, *124*, 60-70.
- Liao, Q., Qu, S., Tang, L.X., Li, L.P., He, D.F., Zeng, C.Y., & Wang, W.E. (2019). Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis. *Acta Pharmacol Sin.*, *40*, 1314-1321.
- Liu, X., Mujahid, H., Rong, B., Lu, Q.H., Zhang, W., & Li, P., et al. (2018). Irisin inhibits high glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition and exerts a dose-dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med.*, *22*, 808-822.
- Löffler, D., Müller, U., Scheuermann, K., Friebe, D., Gesing, J., & Bielitz, J., et al. (2015). Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab.*, *100*, 1289-1299.
- Lu, J., Xiang, G., Liu, M., Mei, W., Xiang, L., & Dong, J. (2015). Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*, *243*, 438-448.

- Matsuo, Y., Gleitsmann, K., Mangner, N., Werner, S., Fischer, T., & Bowen, T.S., et al. (2015). Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure-relevance of inflammatory cytokines. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.*, 6, 62-72.
- Mazur-Bialy, A.I. (2019). Superiority of the non-glycosylated form over the glycosylated form of irisin in the attenuation of adipocytic meta-inflammation: a potential factor in the fight against insulin resistance. *Biomolecules*, 9, 394.
- Moreno-Navarrete, J.M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., & Tinahones, F., et al. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.*, 98, E769-E778.
- Moscoso, I., Cebro-Marquez, M., Rodriguez-Manero, M., Gonzalez-Juanatey, J.R., & Lage, R. (2019). FNDC5/Irisin counteracts lipotoxic-induced apoptosis in hypoxic H9c2 cells. *J Mol Endocrinol.*, 63, 151-159.
- Panagiotou, G., Mu, L., Na, B., Mukamal, K.J., & Mantzoros, C.S. (2014). Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*, 63, 1265-1271.
- Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. (2016). Irisin/FNDC5—An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 20, 689-697.
- Park, K.H., Zaichenko, L., Brinkoetter, M., Thakkar, B., Sahin-Efe, A., & Joung, K.E., et al. (2013). Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 98, 4899-4907.
- Piya, M.K., Harte, A.L., Sivakumar, K., Tripathi, G., Voyias, P.D., James, S., et al. (2014). The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 306, E512-E518.
- Rodriguez, A., Becerril, S., Ezquerro, S., Mendez-Gimenez, L., & Fruhbeck, G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.*, 219, 362-381.
- Rodriguez, A., Becerril, S., Mendez-Gimenez, L., Ramirez, B., Sainz, N., & Catalan, V., et al. (2015). Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice. *Int J Obes.*, 39, 397-407.
- Saadeldin, M.K., Elshaer, S.S., Emara, I.A., Maged, M., & Abdel-Aziz, A.K. (2018). Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: a case control study. *PLoS One*, 13, e0206761.
- Song, H., Wu, F., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, F., & Jiang, M., et al. (2014). Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the erk signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. *PLoS One*, 9, e110273.

- Song, H., Xu, J., Lv, N., Zhang, Y., Wu, F., & Li, H., et al. (2016). Irisin reverses platelet derived growth factor-bb-induced vascular smooth muscle cells phenotype modulation through STAT3 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.*, 479, 139-145.
- Tang, S.T., Wang, F., Shao, M., Wang, Y., & Zhu, H.Q. (2017). MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1. *Vascul Pharmacol.*, 88, 48-55.
- Teufel, A., Malik, N., Mukhopadhyay, M., & Westphal, H. (2002). Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, 297, 79-83.
- Timmons, J.A., Baar, K., Davidsen, P.K., & Atherton, P.J. (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 488, E9-10. Discussion E10-11.
- Wang, H., Zhao, Y.T., Zhang, S., Dubielecka, P.M., Du, J., Yano, N., et al. (2017). Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol.*, 232, 3775-3785.
- Wang, Z., Chen, K., Han, Y.U., Zhu, H., Zhou, X., & Tan, T., et al. (2018). Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 72, 259-269.
- Wang, H.H., Zhang, X.W., Chen, W.K., Huang, Q.X., & Chen, Q.Q. (2015). Relationship between serum irisin levels and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.*, 29, 384-389.
- Wang, S., & Pan, J. (2016). Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.*, 474, 22-28.
- Waseem, R., Shamsi, A., Mohammad, T., Alhumaydhi, F.A. Kazim, S.N., & Hassan, M.I. et al. (2021). Multispectroscopic and Molecular Docking Insight into Elucidating the Interaction of Irisin with Rivastigmine Tartrate: A Combinational Therapy Approach to Fight Alzheimer's Disease. *ACS Omega*, 6, 7910-7921.
- Wrann, C.D., White, J.P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., & Ma, D., et al. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.*, 18, 649-659.
- Wu, F., Song, H., Zhang, Y., Zhang, Y., Mu, Q., & Jiang, M., et al. (2015). Irisin induces angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in zebrafish embryos in vivo via activation of the ERK signaling pathway. *PLoS One*, 10, e0134662.
- Wu, J., Bostrom, P., Sparks, L.M., Ye, L., Choi, J.H., & Giang, A.H., et al. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150, 366-376.
- Xiang, L., Xiang, G., Yue, L., Zhang, J., & Zhao, L. (2014). Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*, 235, 328-333.

- Ye, L., Xu, M., Hu, M., Zhang, H., Tan, X., Li, Q., Shen, B., & Huang, J. (2018). TRPV4 is involved in irisin-induced endothelium-dependent vasodilation. *Biochem Biophys Res Commun.*, 495, 41-45.
- Zhang, L.J., Xie, Q., Tang, C.S., & Zhang, A.H. (2017). Expressions of irisin and urotensin II and their relationships with blood pressure in patients with pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 39, 460-467.
- Zhang, M., Xu, Y., & Jiang, L. (2019). Irisin attenuates oxidized low-density lipoprotein impaired angiogenesis through AKT/mTOR/S6K1/Nrf2 pathway. *Sci Rep.*, 234:18951-18962.
- Zhang, X., Hu, C., Kong, C.Y., Song, P., Wu, H.M., & Xu, S.C., et al. (2020). FNDC5 alleviates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating AKT. *Cell Death Differ.*, 27, 540-555.
- Zhang, Y., Mu, Q., Zhou, Z., Song, H., Zhang, Y., & Wu, F., et al. (2016). Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One*, 11, e0158038.
- Zhang, Y., Song, H., Zhang, Y., Wu, F., Mu, Q., & Jiang, M., et al. (2016). Irisin inhibits atherosclerosis by promoting endothelial proliferation through microRNA126-5p. *J Am Heart Assoc.*, 5, e004031.
- Zhang, W., Chang, L., Zhang, C., Zhang, R., Li, Z., & Chai, B., et al. (2015). Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 29, 121-127.
- Zhao, Y.T., Wang, H., Zhang, S., Du, J., Zhuang, S., & Zhao, T.C. (2016). Irisin ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced injury through modulation of histone deacetylase 4. *PLoS One*, 11, e0166182.
- Zhao, Y.T., Wang, J., Yano, N., Zhang, L.X., Wang, H., Zhang, S., et al. (2019). Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart. *J Cell Physiol.* 234, 1671-1681.
- Zheng, G., Li, H., Zhang, T., Yang, L., Yao, S., & Chen, S., et al. (2018). Irisin protects macrophages from oxidized low density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress pathway. *Saudi J Biol Sci.*, 25, 849-857.
- Zhong, J.C., Basu, R., Guo, D., Chow, F.L., Byrns, S., & Schuster, M., et al. (2010). Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*, 122, 717-728.
- Zhu, G., Wang, J., Song, M., Zhou, F., Fu, D., & Ruan, G., et al. (2016). Irisin increased the number and improved the function of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus mice. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 68, 67-73.
- Zhu, D., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., et al. (2015). Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J Mol Cell Cardiol.*, 87, 138-147.

BÖLÜM 24

BİR STRES ETKENİ OLAN SOSYAL İZOLASYONUN BEYİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Seval MÜSÜROĞLU KELOĞLAN¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı.
orcid.org/0000-0003-3533-7941

GİRİŞ

Çevreyle olan etkileşimler, doğum anından itibaren canlıların günlük yaşamının ayrılmaz bir parçasını oluşturur (Ilyka vd., 2021). Sosyal çevrenin yaşam doyumu ve esenlik duygusu üzerine dramatik bir etkisi vardır (Bzdok ve Dunbar, 2020). Sosyal türler, bireyin ötesine geçen, davranışsal, sinirsel, hormonal, hücrel ve genetik mekanizmalarla birlikte gelişen organizasyonlar oluşturur. Bu gelişim sonucunda ortaya çıkan sosyal davranışlar, organizmanın hayatta kalmasına, üremesine ve yeterince uzun süre yavrularına bakmasına yardımcı olur (Cacioppo vd., 2011).

Sıkıntı, kriz veya felaket zamanlarında, gösterilen direnç, sosyal bağlantıların zenginliğine, gücüne, grup ve topluluklara aktif katılıma bağlıdır (Bzdok ve Dunbar, 2020). Sosyal bağlantılar, hayvanlar aleminde hayatta kalmak için kritik öneme sahiptir ve yaşam süresi boyunca dinamiktir (Matthews ve Tye, 2019). Sosyal bağlantılar insan sağlığını ve refahını teşvik eder (Lamblin vd., 2017). İnsanlar, sosyal bağlantılar yoluyla hayatta kalırlar ve gelişirler (Spreng vd., 2020). Sosyal bağlantıların hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkilerini araştıran literatür birbirinden bağımsız ilerlemektedir. Bu bağlantıların beyin ve sağlık üzerine etki mekanizmalarını tanımlayabilmek için insan ve hayvan araştırmalarının bütünleştirilmesi gerekmektedir (Cacioppo vd., 2014).

Sosyal bağlantıların doğuştan gelen bir ihtiyaç olduğu düşünüldüğünde, sosyal bağlantıları sürdürmenin temelinde evrimsel olarak korunan sinir sisteminin bulunduğu görülür. Sinir sisteminin, bireyi sosyal bağlantıların yokluğuna karşı uyarmak ve sosyal teması yeniden kurmak için efektör mekanizmaları koordine etmek gibi önemli bir rolü vardır (Matthews ve Tye, 2019). Beyin, genetik etkiler ve çevresel deneyimler altındaki değişikliklere duyarlı hayati bir organdır (Mumtaz vd., 2018). İnsan beyni, uyarılara değişmez bir şekilde basitçe yanıt vermektense ziyade gelen uyarıları mevcut durumlar ve hedefler ile ön bilgi ve yatkınlıklar ışığında kategorize ederek soyutlar, yorumlar ve değerlendirir (Cacioppo vd., 2015).

Sosyal İzolasyon

Stres, canlı organizmalar için evrensel bir deneyimdir (Stuller vd., 2012). Sosyal stresin hayvan modelleri, strese akut, aralıklı veya kronik maruziyetten sosyal izolasyona kadar çeşitlilik gösterir (Blanchard vd., 2001). Deneysel psikofarmakolojide zor olan, bir etkenin uzun vadeli sonuçlarının altında yatan temel mekanizmaların aydınlatılması için erken çevresel faktörleri hayvanlarda modellemektir (Lapiz vd., 2001). Barınma koşullarının çeşitli fizyolojik ve davranışsal parametreleri değiştirebileceği iyi bilinmektedir (Scaccianoce vd., 2006). Sıçanlar ve fareler gibi yaygın olarak kullanılan laboratuvar kemirgenleri, orijinal olarak türe özgü doğal davranışları büyük ölçüde korunan ve evcilleştirildikten sonra bir laboratuvar ortamına

tamamen adapte olan hayvanlardır. Kemirgenlerin, laboratuvar ortamındaki barınma şekilleri, savunma, öğrenme, hafıza ve dikkatle ilgili davranışlarında içinde olduğu davranış testi parametrelerini etkileyen önemli bir faktördür (Arakawa, 2018). Sosyal izolasyon, sosyal çevrenin etkilerinin araştırılabilmesi için yaygın olarak kullanılan deneysel bir modeldir (Kocahan vd., 2010). Sosyal izolasyon hem hayvanlarda hem de insanlarda strese tepkide, sosyal davranışta, nörokimyasal ve nöroendokrin sistemin işlevinde, fizyolojik, anatomik ve davranışsal değişikliklere neden olan bir stres etkeni olarak hareket eder (Mumtaz vd., 2018).

Sosyal İzolasyon ve İnsan

...Sadece zihninizin sizin için ürettiği bir tür kabus. Görüyorsun, mideyi konstantlerle besleyebiliriz. Okumak, eğlenmek ve hatta bir tür film için mikrofilm sağlayabiliriz. Oksijeni vücuda pompalayabilir ve atık malzemeyi vücuttan dışarı atabiliriz ancak simüle edemediğimiz bir şey var. Bu çok temel bir ihtiyaç. İnsanın arkadaşlığa olan açlığı. Yalnızlığın engeli. Bu henüz tatmadığımız bir şey... (Serling ve Stevens, 1959)

Sosyal bir varlık olan insan, normal koşullarda, algılanan sosyal izolasyondan çarpıcı biçimde etkilenir (Cacioppo ve Hawkey, 2009). İnsanlarda algılanan izolasyonun etkileri, insan olmayan sosyal türlerde izolasyonun deneysel manipülasyonlarının etkileriyle pek çok ortak noktaya sahiptir: Artan sempatik tonus, Hipotalamik-hipofiz adrenal (HPA) eksenin aktivasyonu; ve inflamatuvar kontrol, bağışıklık, uyku sağlığı ve glukokortikoid yanıtlarını düzenleyen genlerin ekspresyonunda azalma (Cacioppo vd., 2011). Son yıllarda, çeşitli disiplinlerden ortaya çıkan kanıtlar sosyal izolasyonun, hayatta kalma ve uzun ömür için belki de en güçlü tehdit olabileceğini göstermektedir (Bzdok vd., 2020). Sosyal izolasyon ile artan bu ölüm riskinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi bulunmaktadır. Kardiyovasküler riskten sorumlu moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, HPA eksenini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Xia ve Li, 2018). Sosyal izolasyon, iskemiye bağlı inmenin birçok potansiyel tetikleyicisinden biridir ve glukokortikoidlerdeki sürekli yükselmeler, bir iskemik ataktan sonra nöronların sağ kalımını tehlikeye atmaktadır (Stuller vd., 2012).

Sosyal izolasyon ile birbirinden farklı ancak yakın ilişkili bir kavram yalnızlıktır (Valtorta ve Hanratty, 2012). Sosyal izolasyon ve yalnızlık hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonlarda fiziksel ve zihinsel sağlık üzerinde olumsuz etkiler gösterir (Kwan vd., 2020). Yalnız insanlarda sosyal izolasyonlu insanlar gibi daha yüksek ölüm riskine sahiptir (Holt-Lunstad vd., 2020; Manzanares vd., 2021). Valtorta ve Hanratty 'e göre sosyal izolasyon ve yalnızlık kavramı şu şekilde açıklanmaktadır: Bireyler sosyal olarak izole olmadan da yalnız olabilirler ya da kendilerini yalnız hissetmeden sosyal olarak izole olabilirler. En yaygın olarak kullanılan tanımlardan biri, yalnız-

lık, algılanan daha geniş bir sosyal ağ eksikliği (sosyal yalnızlık) veya belirli bir arzu edilen arkadaşın yokluğu (duygusal yalnızlık) ile ilişkili öznel olumsuz bir duygudur. Sosyal izolasyonun nasıl tanımlanacağı konusunda çok daha az fikir birliği vardır. Birçok çalışma, sosyal izolasyonu aile üyeleri, arkadaşlar veya daha geniş topluluklarla sosyal temasların ve etkileşimlerin nesnel eksikliği veya yetersizliği olarak tanımlayarak tek boyutlu bir kavram olarak ele almıştır (Valtorta ve Hanratty, 2012). Poscia ve diğerlerine göre ise sosyal izolasyon, anlamlı ve sürekli iletişimin nesnel eksikliği, yalnızlık insanların etkileşim eksikliğini algılama ve deneyimleme biçimidir (Poscia vd., 2018).

Ergenlik Döneminde Sosyal Çevre ve Beyin

Beyin ve sosyal çevre, ergenlik yılları boyunca kişinin akranları arasındaki sosyal konumunu etkilemek için birbirini şekillendirir. Bu kritik gelişim aşamasında beyin olgunlaşması ve sosyal çevre arasındaki karşılıklı etkileşimler, akıl hastalığı ve diğer sağlık sorunları için riski veya direnci artırabilir. Ergenlik döneminde devam eden yapısal ve işlevsel değişiklikler kısmen, sosyal ilişkilerde ve davranışlarda yaşanan eşzamanlı değişikliklerden etkilenir (Lamblin vd., 2017). Sosyal deneyimin niteliği ve niceliği, bireyin sağlığı ve esenliği için esastır. Erken yaşam stresinin, sosyal davranışlar üzerinde zararlı etkiler yaratan sosyal beynin programlanmasında önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Geç çocukluk ve ergenliği kapsayan ergenlik öncesi dönem, stresin sosyal beyin üzerindeki programlama etkileri açısından kritik bir gelişimsel pencereyi temsil eder (Tzanoulinou ve Sandi, 2017). Sosyal çevre, ergenlerin yaşamının benzersiz döneminde, beyin gelişimi, zihinsel sağlık ve benlik kavramı oluşturma gibi işlevler için önemlidir (Orben vd., 2020). Yetişkinlere özgü davranışların başarılı bir şekilde ifade edilmesi, ergenlik döneminde, ergen gelişimini yönlendiren sinir ağlarının, endokrin sinyallerin ve çevresel girdilerin arasındaki yüksek düzeyde koordinasyona bağlıdır (Bendersky vd., 2021). Ergenlik döneminde maruz kalınan sosyal izolasyon, bu koordinasyonun temel unsurlarını bozabileceği ve nörobiyolojik süreçleri kalıcı olarak rayından çıkarabileceğinden özellikle zararlıdır (Bendersky vd., 2021; Li vd., 2021). Ergen sosyal izolasyon stresinin neden olduğu gen ve protein ekspresyonu değişiklikleri cinsiyete, türe, izolasyon tipine ve uyarana özgüdür (Bendersky vd., 2021). Ergenlik döneminde sosyal izolasyon, kaygı ve/veya alkol kullanımına karşı artan hassasiyetle bağlantılı çeşitli davranışların ortaya çıkmasına neden olur (Butler vd., 2016). Ergenlik dönemi, nöral plastisitenin gelişimi için kritik bir dönemdir (Meng vd., 2011). Bu dönemde sosyal izolasyon da dahil olmak üzere stres, ödül ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili davranışlar üzerinde derin etkilere sahiptir. Beyinde nükleus akkumbens çekirdeği, ödüllendirici uyarıların entegrasyonu için çok önemlidir ve ergen sosyal izolasyon stresinden kaynaklanan bozulmalara karşı hassastır (Bendersky vd., 2021).

COVID-19 Salgını ve Sosyal İzolasyon

2019'un sonunda, Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan, etiyojisi bilinmeyen, bir dizi pnömoni vakası ile başlayan COVID-19 salgını tüm dünyada hızla yayılarak küresel bir salgına neden oldu (WHO, 2019). Dünya çapında öngörülemeyen kilitlenmelerin ve değişen karantina kurallarının olduğu küresel salgın dönemi sosyal homeostazın nöral mekanizmalarını acilen sorgulama ihtiyacını doğurdu (Lee vd., 2021).

COVID-19 salgını, benzeri görülmemiş sayıda insanın karantina veya izolasyondan etkilenmesine neden oldu. Karantinaya alınmamış ve izole edilmemiş kişilere kıyasla hem karantinaya alınmış hem de izole edilmiş kişilerde psikolojik etkileri değerlendiren ilk sistematik literatür çalışmasında, izolasyonun birincil sonuçları arasında depresyon, anksiyete ve stres, ikincil sonuçları arasında ise öfke başta olmak üzere tüm diğer psikolojik parametreler rapor edilmiştir (Henssler vd., 2021). Almeida ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada, COVID-19 salgını sırasında çocuklarda ve ergenlerde sosyal izolasyon ile anksiyete ve depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Sosyal izolasyon, daha yüksek kortizol seviyelerine ve daha kötü bilişsel gelişime neden olmuştur (Almeida vd., 2021). Çocuklar ve ergenlerin, zorunlu izolasyon sona erdiğinde ve sonrasında depresyon ve kaygı yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. İnsanoğlunun bu tür salgınlarla tekrar karşılaşabileceği düşünüldüğünde, klinik hizmetlerin mümkün olduğunca önleyici destek ve erken müdahale sunmaları ve ruh sağlığı problemlerinde artışa hazırlıklı olmaları gerekmektedir (Loades vd., 2020). Richardson ve diğerlerinin yaptığı çalışma, daha uzun uyku süresi olan erken ergenlerin, sosyal izolasyonun anksiyete ve depresyon semptomları üzerindeki olumsuz etkisinden bir şekilde korunabileceğini göstermektedir (Richardson vd., 2019).

COVID-19 salgını sırasında en çok kullanılan iletişim teknolojisi, bilgilendirici, bilişsel ve eğlence ile ilgili kullanımlar için televizyon ve sosyalleşme için akıllı telefonlardır. İletişim teknolojilerinin salgın sırasında bilgilendirici, bilişsel, eğlence ve sosyalleşmeyle ilgili kullanımlar için yararlı olduğu kanıtlanmış olsa da bu müdahaleleri desteklemek için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır (Dura-Perez vd., 2022). Ortaya çıkan bilimsel kanıtlar, sık dijital teknoloji kullanımının beyin işlevi ve davranışı üzerinde hem olumsuz hem de olumlu yönde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Kapsamlı ekran süresi ve teknoloji kullanımının potansiyel zararlı etkileri arasında artan dikkat eksikliği semptomları, bozulmuş duygusal ve sosyal zeka, teknoloji bağımlılığı, sosyal izolasyon, bozulmuş beyin gelişimi ve bozulmuş uyku sayılabilir. Ancak çeşitli uygulamalar, video oyunları ve diğer çevrimiçi araçlar beyin sağlığına fayda sağlayabileceği ileri sürülmektedir (Small vd., 2020). Ergenlerin dijital teknolojileri ve sosyal medyayı kullanmaları diğer insanlarla fiziksel olarak uzak olmanın bazı olumsuz etkilerini hafifle-

tebilir (Orben vd., 2020). Yaşlılarda yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, akıllı telefon kullanmanın, sosyal olarak izole edilmiş toplulukta yaşayan yaşlı yetişkinler için işlem hızını ve dikkati olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir (Morikawa vd., 2022).

Sosyal İzolasyonun Davranış ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Bir kafeste tek başına barındırılan izolasyon yetiştirme, kafes arkadaşlarıyla sosyal ilişkilerden yoksunluk anlamına gelir ve davranış performansı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Arakawa, 2018). Sosyal izolasyon, kemirgenleri normal beyin ve davranış gelişimi için kritik olan sosyal etkileşimlerinden mahrum eder (Vrankova vd., 2021). Bu yolla sosyal izolasyon, davranışsal, sinirsel, hormonal, hücreyel ve genetik mekanizmaları araştırmak için bir merceği temsil eder (Cacioppo vd., 2011). Sosyal olarak izole edilmiş hayvanlardaki son bulgular, bu sistemi tam olarak anlamak için çok iş yapılmasına rağmen, nöral devreleri ve sosyal homeostazın altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir (Lee vd., 2021; Spreng vd., 2020). Sosyal izolasyon çalışmalarının çoğunda izolasyon deney hayvanlarının süten kesimden hemen sonra başlar (Andrejew vd., 2021). Doğumdan sonraki dönem postnatal olarak ifade edilir ve süten kesim dönemi yaklaşık olarak postnatal 21. güne (PND21) denk gelir (Gondora vd., 2021).

Anneden ayrılma veya sosyal izolasyon gibi erken yaştaki olumsuz olaylara maruz kalmak, beyin gelişimini ve yetişkin davranışlarını derinden etkiler. Oruç tutmanın açlığa neden olmasına benzer şekilde, akut izolasyonda sosyal açlığa neden olur (Tomova vd., 2020). PND21'den sonra uygulanan sosyal izolasyon stresinin yaygın olarak görülen beş etkisi; yeni bir çevrede hiperaktivite, anksiyetede artış, akustik irkilme, serotonin tükenmesi ve atipik sosyal davranışlardır (Fone ve Porkers, 2008). Sosyal izolasyon sıçan ve farelerde kaygı benzeri davranışlara neden olur (Kumari vd., 2016; Chmelova vd., 2019; Zorzo vd., 2019). Sosyal izolasyona maruz bırakılan deney hayvanları, grup içinde barınan hayvanlara göre yeni bir ortama girme cesaretleri daha azdır ve yeni bir ortama konulduklarında yüksek lokomotor aktivite gösterirler (Pritchard vd., 2013). Kısa süreli izolasyonun, yetişkin sıçanların yenilik tercihini azalttığı (tanıdık bir partneri araştırmak için harcanan zamanın artması ile belirlenmiş), ancak bunu ergenlerde kolaylaştırdığı (yeni bir partneri araştırmak için harcanan zamanın artması ile belirlenmiş) tespit edilmiştir (Ferrara vd., 2022).

Erken yaşta yaşanan stres genetik olarak yatkın insanlarda depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (Fone ve Porkers, 2008). Literatürde yapılan sosyal izolasyon çalışmalarında, izolasyonun çok sayıda beyin bölgesi ve nörotransmitter üzerinde değişikliğe neden olduğu tespit edilmiştir. PND21'den başlayan, 5 hafta süresince maruz kalınan sosyal izolasyonun, sosyal geri çekilme, anksiyete ve bilişsel bo-

zukluklara neden olduğu tespit edilmiştir (Li vd., 2017). PND21'den sonra uygulana 8 haftalık sosyal izolasyon, özellikle striatumda, şizofreni ile ilgili pürinerjik sistemde değişikliklere neden olur (Andrejew vd., 2021). Yamamuro ve diğerleri, PND21'den başlayan 2 haftalık sosyal izolasyonun, yetişkin dönemde posterior paraventriküler talamusa (pPVT) yansıyan medial prefrontal korteks (mPFC) nöronlarının uyarılabilirliğinin azalmasına ve düşük eşikli somatostatin internöronlarından gelen inhibitör girdinin artmasına neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu değişiklikler, izolasyon döneminden hemen sonra gözlemlenmemiştir. Bu sonuç, yaşamın erken döneminde maruz kalınan sosyal izolasyonun yetişkinlikte neden olduğu sosyalleşme davranışındaki eksikliklerinin altında mPFC→pPVT devresinin olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Yamamuro vd., 2020).

Sosyal izolasyon, genel olarak daha düşük bilişsel performans, daha hızlı bilişsel gerileme, daha zayıf yürütme işlevi, artan olumsuzluk ve depresif biliş, sosyal tehditlere karşı artan duyarlılık, sosyal tehditlere karşı artan hassasiyet için bir risk faktörüdür. Dikkat ve bilişteki bu farklılıklar, yalnızlık ve bilişsel gerileme ve daha genel olarak yalnızlık ve morbidite arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilecek duygular, kararlar, davranışlar ve kişilerarası etkileşimler üzerinde etkilidir (Cacioppo ve Hawkey, 2009). Yetişkin sıçanların 12 hafta boyunca sosyal izolasyona maruz kalması, sıçanlarda motor fonksiyonlar korunurken, işleyen bellek süreçlerinin bozulmasına neden olmuştur. Bu bozulmalar mPFC, akkumbens kabuğu ve ventral tegmental alan (VTA)'da daha düşük c-fos aktivitesi ve PFC, dorsal hipokampusün CA1 alt alanı ve VTA'da daha az metabolik aktivite ile ilişkilendirilmiştir (Zorzo vd., 2019). Farelerin ve sıçanların sosyal tanıma hafızası barınma koşullarına bağlıdır. Uzun süreli sosyal tanıma belleği, hayvanın sosyal izolasyonunu takip eden birkaç gün kadar kısa bir süre içinde oluşmamaktadır. Akut sosyal izolasyonun neden olduğu bu hızlı ve geri dönüşümlü bozulmanın diğer bellek türlerinde gözlemlenmemesi, bu etkinin sosyal belleğe özgü olduğunu düşündürmektedir (Leser vd., 2015). Sosyal izolasyonun PND21'den sonra 6 hafta uygulanması, sıçanlarda, anksiyete, depresyon, kısa süreli hafıza bozukluğuna neden olur (Park vd., 2020). Ek olarak, algılanan sosyal izolasyon ve yalnızlık Alzheimer hastalığına bağlı bunamalara karşı savunmasızlığı artırır (Spreng vd., 2020).

Epidemiyolojik kanıtlar, nörobilişsel bozuklukların daha zayıf sosyal destek ve daha fazla sosyal izolasyon ve yalnızlık ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Dans veya müzik içeren grup etkinlikleri, sosyal sağlıkta iyileşmelere neden olmaktadır (Samtani vd., 2021). Bununla birlikte, sosyal izolasyona bağlı gelişen kaygı ve sosyal hafıza bozuklukları yeniden sosyalleşme ile tersine çevrilebilir. Yeniden sosyalleşmenin etkisi insanlar için henüz belirlenmemiştir (Rivera vd., 2020). Sosyal izolasyonun zıt bir barınma koşulu olan zenginleştirilmiş çevre arasında geçiş yapmayı içeren de-

neysel tasarımlar, karışık bulgular elde etmiştir. Güven ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada sosyal izolasyondan sonra zenginleştirilmiş çevreye maruz kalmanın anksiyolitik etki ve daha iyi bellek performansına neden olduğu tespit edilmiştir. Ancak uzamsal çalışma belleği performansında değişiklik tespit edilmemiştir (Güven vd., 2022). Bir diğer çalışmada da PND21'den başlayan sosyal izolasyon ardından zenginleştirilmiş çevre uygulanmış ve zenginleştirilmiş çevrenin sosyal izolasyona bağlı gelişen anksiyete bozukluğunu ve uzamsal hafızayı iyileştirici yönde etki gösterdiği tespit edilmiştir (Keloğlan vd., 2022).

Sosyal İzolasyonun Hipotalamik-Hipofiz Adrenal Eksen Üzerine Etkileri

HPA ekseninin aktivasyonu, birçok durumda strese karşı verilen adaptif bir yanıtı oluşturur (Stuller vd., 2012). Sosyal izolasyon stresine maruz kalma, HPA ekseninin aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli endokrinolojik değişiklikleri indükler; glukokortikoid salınımı, katekolamin salınımı, sempatoadrenomedüller sistemin aktivasyonu, oksitosin ve vazopressin salınımı bu değişiklikler arasında yer alır (Mumtaz vd., 2018). HPA eksenin yanıtı türler ve yaşlar arasında farklılık gösterse de nesnel ve algılanan sosyal izolasyon HPA düzenlemesini değiştirir (Hawkley vd., 2012). HPA eksenini, hipokampus, prefrontal korteks, amigdala gibi beyin yapılarıyla birlikte uzun süreli kaygı durumları üzerinde etkisi vardır (Wilkielis vd., 2021). Scaccianoce ve diğerleri 8 hafta süreyle sosyal izolasyona maruz kalan sıçanlarda plazma kortikosteron düzeyinde değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (Scaccianoce vd., 2006). Diğer taraftan, sosyal izolasyonun 72 saat uygulandığı çalışmada plazma kortikosteronun farelerde yükseldiği ve sosyal izolasyonun neden olduğu hipokampal uzun süreli güçlenmedeki bozulmanın glukokortikoid antagonist RU38486 ile düzeldiği tespit edilmiştir (Kamal vd., 2014).

İki nöropeptit, oksitosin ve arginin vazopressinin üreme ve homeostazdaki rolleri iyi bilinmesine rağmen, bu peptitler sosyal davranışların ve duygusal durumların aktivasyonunda ve ifadesinde merkezi bir rol oynar (Carter vd., 2008; Krimberg vd., 2022). Sosyal izolasyona maruz kalmanın oksitosin seviyesinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı ancak oksitosin reseptöründe azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Oksitosin reseptöründeki bu azalma, saldırganlık, kaygı, hiperaktivite, azalmış sosyal davranışlar ve hafıza işlevleri ile ilişkilendirilmiştir (Krimberg vd., 2022). Bunun yanında, Hylin ve diğerlerinin çalışmasında farelerin 4 haftalık sosyal izolasyona maruz kalmaları plazma oksitosin seviyesinde artışa neden olmuş, arginin vazopressin ve kortikosteron düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada bazolateral amigdala da artan oksitosin seviyesi hem dallanma hem de uzunluk bakımından azalan dendritik materyal miktarı ile ilişkilendirilmiş ve stresi telafi etmek için gelişmiş olabileceği ileri sürülmüştür (Hylin vd., 2022).

Sosyal İzolasyona Bağlı Morfolojik Değişiklikler ve Nörogenez

Sosyal izolasyon bazolateral amigdala gibi beyinin çeşitli bölgelerinde morfolojik değişikliklere neden olur (Hylin vd., 2022). Sosyal olarak izole edilmiş hayvanlar hipokampus ve prefrontal kortekslerinde daha az dendritik dallanma gösterirler (Silva-Gomez vd., 2003). PND21'den sonra 8 haftalık sosyal izolasyon nukleus akkumbensde dendrit uzunluğu ve dendrit diken yoğunluğunu azaltır (Alquicer vd., 2008). Sosyal izolasyona 2 hafta maruz kalan farelerde bilişsel ve hafıza işlevleri bozulur. Bu bozulmaya, hipokampusta astrosit yoğunluğunun artması, dalları kısa olan astrosit boyutunun ve morfolojik karmaşıklığın azalması eşlik eder (Watanabe vd., 2022). Astrositler, çevreye tepki olarak gelişen dinamik ve farklı morfolojik değişikliklere sahip glia hücresidir (Rodríguez-Arellano vd., 2016). Sosyal izolasyon bir başka glia hücresi olan mikroglia aktivitesinde yaşa ve bölgeye özgü etkiler gösterir. Kortikal bölgelerde ve amigdala da morfolojik yoğunluğu yöneten mikroglia aktivitesi artarken, dendritik dallanmadaki artış yalnızca bazolateral amigdala da belirgin olarak tespit edilmiştir (Ferrara vd., 2022). Astrosit ve mikroglia işleyişinin, hipokampal nörogenezin, stres, sosyal izolasyon ve depresyon bağlamında rol oynayabileceği 6 haftalık kronik stresten sonra 6 haftalık sosyal izolasyon uygulanan farelerde, depresyon benzeri davranışlar, prefrontal korteks ve ventral dentat girusta mikroglial aktivite artışı, ventral ve dorsal hipokampusta astrosit aktivasyonu ve hipokampal nörogenezde azalma bulguları ile gösterilmiştir (Du Preez vd., 2021).

Nörogenezde sosyal aracılı değişiklikler genellikle türe, cinsiyete ve/veya bölgeye özgüdür (Holmes, 2016). Sosyal izolasyon hipokampusta apoptozu kolaylaştırır ve hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını dentat girusta baskılar (Park vd., 2020). Bir maymun türü olan marmositlerde yapılan çalışmada, sosyal izolasyonun ergenlikten yetişkinliğe geçiş sırasında neden olduğu sosyal yoksunluğun stres oluşturduğu ve nörogenezi dentat girusta baskıladığı saptanmıştır (Cinini vd., 2014). Bir diğer çalışmada ise, ergenlik döneminde uygulanan 3 haftalık sosyal izolasyonun, hipokampal nörogenezi etkilemediği ancak ventral hipokampusta egzersize bağlı gelişen nörogenezdeki artışı engellediği tespit edilmiştir (Kozareva vd., 2018).

Sosyal İzolasyonun Nörotransmitterler ve Nörotrofik Maddeler Üzerine Etkisi

Sosyal izolasyon merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde, glutamat, gama aminobütirik asit (GABA), dopamin, serotonin, Nitrik oksit gibi nörotransmitterlerin seviyesini değiştirir ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) ve opioid sistemi reseptör duyarlılığında değişikliğe yol açar (Mumtaz vd., 2018; Atmore vd., 2020). NMDA reseptörleri ile yapılan çalışmalarda postnatal gelişim süresince, NR2B ekspresyonu giderek azaldığı, NR2A seviyesinin ise yükseldiği tespit edilmiştir (Cull-Candy

ve Leszkiewicz., 2004). Özellikle NMDA reseptör alt ünitesi NR2B sinaptik plastisite ve hafızanın gelişmesi sırasında nöronlardan aşırı şekilde ekspre edilir (Plattner vd., 2014). Sosyal izolasyona PND21'den sonra 8 hafta maruz kalan fare hipokampusunda yüksek NR2A ve NR2B seviyeleri tespit edilmiştir. Artan bu ekspresyon seviyeleri agresif davranışlar ile ilişkilendirilmiştir. NMDA antagonistlerinin, saldırgan davranışların iyileştirilmesi, ihmal edilmiş çocuklarda duygusal saldırganlık patlamalarını içeren psikopatolojilerin tedavisi için yeni bir yol açabileceği ileri sürülmektedir (Chang vd., 2015). PND21'den sonra 28 haftalık olana kadar sosyal izolasyona maruz kalan farelerde izolasyonun hipokampal GluA1, NR1 ve NR2B'nin protein ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Glutamatın hücre dışı salınımı ve NR2A protein ekspresyon seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Wang vd., 2019). NMDA antagonisti MK801 ve sosyal izolasyon uygulaması, şizofreni için hayvan modelleri olarak kabul edilmektedir (Inta vd., 2013). Transgenik farelerde yapılan bir çalışmada, PND21'den fare 3 aylık olana kadar süren sosyal izolasyonun bazolateral amigdala hacmini artırdığı MK801'in ise bu hacim artışını tersine çevirdiği bulunmuştur (Castillo-Gomez vd., 2017). Sosyal izolasyonun 14 gün boyunca günde 6 saat olarak uygulandığı çalışmada, hipokampal NR1 ve NR2A reseptörleri açısından bir farklılık tespit edilmemiştir (Keloğlan vd., 2019). Bu bulgular izolasyon süresinin NMDA reseptörleri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

PND21'den başlayan sosyal izolasyonun 28. haftaya kadar devam etmesi hipokampal GABA_A protein ekspresyon seviyelerinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (Wang vd., 2019). Bir diğer çalışmada, PND21'den başlayan sosyal izolasyonun, PND77-78. günlerde yapılan analizde izolasyonun frontal kortekste GABA_A reseptör ekspresyonunun artışına neden olduğu tespit edilmiştir (Hickey vd., 2012). Sosyal izolasyonun 4 haftadan uzun süre uygulanması, farelerde 3alfa,5alfa-tetrahidroprogesteronun beyinde biyosentezini down regüle ederek GABA_A reseptöründe işlev bozukluğuna neden olur. GABA_A reseptörün de ki bu işlev bozukluğu farelerde görülen saldırganlık davranışı ile ilişkilendirilmiştir (Matsumoto vd., 2005).

Dopamin, sosyal izolasyonun neden olduğu sosyal davranış değişikliklerinde rol alır. Sosyal izolasyona PND28'den başlayarak 4 hafta maruz kalma farelerde sosyal tanınmanın bozulmasına, artan saldırganlığa ve mPFC de ve nükleus akkumbens kabuğunda dopamin D2 reseptörünün azalmasına neden olur (Zhang vd., 2021). Sosyal izolasyon, PND21 den sonra 6 hafta süre ile uygulandığında, dorsal rafede serotonin ve triptofan hidroksilaz ekspresyonunu inhibe eder (Park vd., 2020).

Nörotrofik faktörler, sosyal izolasyonun patofizyolojik sonuçları arasında yer alır (Mumtaz vd., 2018). Bir organizmanın kronik psikososyal

strese maruz kalması, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların etiyojisinde yer alan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunu etkileyebilir (Zaletel vd., 2017; Meng vd., 2011). Kronik stres, depresyonun patofizyolojisi ile yakından ilişkili strese duyarlı bir beyin bölgesi olan hipokampusta BDNF ekspresyonunu inhibe eder (Zaletel vd., 2017; Park vd., 2020). Scaccianoce ve diğerlerinin çalışmasına göre, sosyal izolasyon hipokampusta BDNF protein konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya neden olur (Scaccianoce vd., 2006). Diğer bazı çalışmalarda ise sosyal izolasyon serebral korteks, hipokampus ve mPFC'de BDNF protein ekspresyon düzeyinde artışa neden olmuştur (Kumari vd., 2016; Meng vd., 2011). Chmelova ve diğerlerinin çalışmasında sosyal izolasyonun PND21'den sonra 9 hafta boyunca uygulanması hipokampusta nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) seviyesinde azalmaya neden olduğu, BDNF ve indüklenebilir NOS gen ekspresyonunun ise izolasyondan etkilenmediği tespit edilmiştir (Chmelova vd., 2019). Sosyal izolasyonun 10 hafta uygulanması NOS aktivitesini azaltıcı yönde etki gösterir iken, 29 haftalık izole hayvanlarda NOS aktivitesinde iki kat artış gözlenmiştir (Vrankova vd., 2021).

Endojen opioid sistemi, yaşam boyu sosyal bağların oluşumunda ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Sosyal izolasyon, opioid kullanım bozukluğunun gelişmesinde ve alevlenmesinde rol oynayabilir (Christie vd., 2021). Sosyal izolasyon stresinden sonra hipokampus ve amigdala kap-pa ve mu opioid reseptörlerin gen ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı, delta opioid reseptör ekspresyonunun ise değişmediği tespit edilmiştir (Haj-Mirzaian vd., 2019).

Sosyal İzolasyonun Cinsiyete Bağlı Etkileri

Sosyal izolasyon stresinin etkileri cinsiyete göre farklılık gösterir (Atmore vd., 2020; Drummond vd., 2021). Tan ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, sosyal izolasyonun erkeklerde artan saldırganlık, kadınlarda ise sosyal geri çekilme davranışına neden olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerde artan saldırganlığa, prefrontal korteskin hipofonksiyonu ve bazolateral amigdala nöron hiperaktivitesi neden olur. Dişilerde azalmış sosyallığe ise, prefrontal korteskin hipofonksiyonu ve ventral tegmental alanda dopamin nöron hipoaktivitesi katkıda bulunur (Tan vd., 2021). PND25'den itibaren 15 hafta boyunca izole edilen erkek ve diş sığınarlarda, izole edilmiş erkeklerin daha küçük beyinlere ve daha büyük lateral ventriküllere sahip olduğu tespit edilmiş, diş sığınarlarda böyle bir bulgu görülmemiştir. Ayrıca, izole erkeklerde önemli ölçüde daha küçük hipokampus, dentat girus ve CA2/3 var iken izole dişilerde daha küçük CA1 bölgesinin daha küçük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, erkek sığınarlarda uzun süreli izolasyonunun şizofrenide görülene benzer nöroanatomik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir (Fabricius vd., 2010). PND 21'den hemen sonra 7 hafta uygulanan sosyal izolasyon, prefrontal korteks ve hipokampusta

NR2B gen ekspresyon seviyelerini erkek sıçanlarda dişilere göre daha fazla artırıcı etkiye sahiptir (Gondora vd., 2021).

Sonuç

Deneysel, kesitsel ve boylamsal çalışmalar, algılanan izolasyonun insan nöral, hormonal, hücresel ve genetik süreçleriyle ilişkili olduğu ve bazı durumlarda etkilediği çeşitli yolları aydınlatmak için yol almaktadır (Cacioppo vd., 2011). Bu nöral devrelerin işlevsel bağlantılarını ve davranışsal rollerini anlamak, stresle ilişkili bozukluklar için etkili tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Yaşamın erken dönemlerinde sosyal izolasyonun, şizofreni ve depresyon dahil olmak üzere belirli psikiyatrik bozukluklarda görülenlerden farklı olarak, beyin gelişimini ve sonraki yetişkin davranışlarını değiştirerek uzun vadeli etkileri olduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (Lapiz vd., 2001).

Sosyal olarak izole edilmiş hayvanlardaki son bulgular, bu sistemi tam olarak anlamak için çok iş yapılmasına rağmen, nöral devreleri ve sosyal homeostazın altında yatan mekanizmaları kavramsallaştırmamıza bir başlangıç noktası sağlamaktadır. Salgınların ve diğer sosyal açıdan yıkıcı olayların yeniden meydana gelme olasılığının yüksek olduğu düşünüldüğünde, sosyal izolasyonun maliyetine yönelik proaktif araştırmalar belirsiz bir geleceğin etkilerini azaltabilecektir (Lee vd., 2021)

Sosyal izolasyonun beyin üzerine etkisi, türlere ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. İlaveten stres etkeninin türü ve süresi arasında önemli etkileşimler olduğu görülmektedir. Sosyal izolasyonun beyin üzerine etkisini araştıran çalışmaların çoğunluğunu hayvan çalışmaları oluşturmaktadır ve insan çalışmalarının artırılması gerekmektedir. COVID-19 salgını süresince uygulanan izolasyon ve karantina önlemlerinin sosyal bir varlık olan insanı olumsuz etkilediği çalışmalarla netleşmiştir. Gelecekte benzer salgınların yaşanabileceği düşünülerek izolasyonun neden olduğu değişikliklerin altında yatan sinirsel mekanizmaların aydınlatılması önemli bir sağlık sorunu için yeni çözümler sağlayabilecektir.

KAYNAKÇA

- Almeida, I.L.L., Rego, J.F., Teixeira, A.C.G., Moreira, M.R. (2021). Social isolation and its impact on child and adolescent development: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.*, 4;40:e2020385. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020385.
- Alquicer, G., Morales-Medina, J.C., Quirion, R., Flores, G. (2008). Postweaning social isolation enhances morphological changes in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of psychosis. *J Chem Neuroanat.*, 35(2):179-87. doi: 10.1016/j.jchemneu.2007.10.001.
- Andrejew, R., Paim, M., Moritz, C.E.J., Carreño, F., Rates, S.M.K., Elisabethsky, E., Souza, D.O., de Almeida, R.F., Battastini, A.M.O. (2021). Post-weaning social isolation impairs purinergic signaling in rat brain. *Neurochem Int.*, 148:105111. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105111.
- Arakawa, H. (2018). Ethological approach to social isolation effects in behavioral studies of laboratory rodents. *Behav Brain Res.*, 341:98-108. doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.022.
- Atmore, K.H., Stein, D.J., Harvey, B.H., Russell, V.A., Howells, F.M. (2020). Differential effects of social isolation rearing on glutamate- and GABA-stimulated noradrenaline release in the rat prefrontal cortex and hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 111-120. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.05.007.
- Bendersky, C.J., Milian, A.A., Andrus, M.D., De La Torre, U., Walker, D.M. (2021). Long-term impacts of post-weaning social isolation on nucleus accumbens function. *Front Psychiatry.*, 12:745406. doi: 10.3389/fpsy.2021.745406.
- Blanchard, R.J., McKittrick, C.R., Blanchard, D.C. (2001). Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav.*, 73(3):261-71. doi: 10.1016/s0031-9384(01)00449-8.
- Butler, T.R., Karkhanis, A.N., Jones, S.R., Weiner, J.L. (2016). Adolescent social isolation as a model of heightened vulnerability to comorbid alcoholism and anxiety disorders. *Alcohol Clin Exp Res.*, 40(6):1202-14. doi: 10.1111/acer.13075.
- Bzdok, D., Dunbar, R.I.M. (2020). The neurobiology of social distance. *Trends Cogn Sci.*, 24(9):717-733. doi: 10.1016/j.tics.2020.05.016.
- Cacioppo, J.T., Cacioppo, S., Capitanio, J.P., Cole, S.W. (2015). The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol.*, 66:733-67. doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015240.
- Cacioppo, J.T., Hawkley, L.C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci.*, 13(10):447-54. doi: 10.1016/j.tics.2009.06.005.
- Cacioppo, J.T., Hawkley, L.C., Norman, G.J., Berntson, G.G. (2011). Social isolation. *Ann N Y Acad Sci.*, 1231(1):17-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06028.x.
- Cacioppo, S., Capitanio, J.P., Cacioppo, J.T. (2014). Toward a neurology of loneliness. *Psychol Bull.*, 140(6):1464-504. doi: 10.1037/a0037618.

- Carter, C.S., Grippo, A.J., Pournajafi-Nazarloo, H., Ruscio, M.G., Porges, S.W. (2008). Oxytocin, vasopressin and sociality. *Prog Brain Res.*, 170:331-6. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00427-5.
- Castillo-Gómez, E., Pérez-Rando, M., Bellés, M., Gilabert-Juan, J., Llorens, J.V., Carceller, H., Bueno-Fernández, C., García-Mompó, C., Ripoll-Martínez, B., Curto, Y., Sebastián-Ortega, N., Moltó, M.D., Sanjuan, J., Nacher, J. (2017). Early social isolation stress and perinatal NMDA receptor antagonist treatment induce changes in the structure and neurochemistry of inhibitory neurons of the adult amygdala and prefrontal cortex. *eNeuro.*, 4(2):ENEURO.0034-17.2017. doi: 10.1523/ENEURO.0034-17.2017.
- Chang, C.H., Hsiao, Y.H., Chen, Y.W., Yu, Y.J., Gean, P.W. (2015). Social isolation-induced increase in NMDA receptors in the hippocampus exacerbates emotional dysregulation in mice. *Hippocampus.*, 25(4):474-85. doi: 10.1002/hipo.22384.
- Chmelova, M., Balagova, L., Marko, M., Vrankova, S., Cebova, M., Jezova, D., Rieicansky, I., Hlavacova, N. (2019). Behavioral alterations induced by post-weaning isolation rearing of rats are accompanied by reduced VGF/BDNF/TrkB signaling in the hippocampus. *Neurochem Int.*, 129:104473. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104473.
- Christie, N.C. (2021). The role of social isolation in opioid addiction. *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 16(7):645-656. doi: 10.1093/scan/nsab029.
- Cinini, S.M., Barnabe, G.F., Galvão-Coelho, N., de Medeiros, M.A., Perez-Mendes, P., Sousa, M.B., Covolan, L., Mello, L.E. (2014). Social isolation disrupts hippocampal neurogenesis in young non-human primates. *Front Neurosci.*, 8:45. doi: 10.3389/fnins.2014.00045.
- Cull-Candy, S.G., Leszkiewicz, D.N. (2004). Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci STKE.*, 81(5):1070-83. doi: 10.1126/stke.2552004re16.
- Du Preez, A., Onorato, D., Eiben, I., Musaelyan, K., Egeland, M., Zunszain, P.A., Fernandes, C., Thuret, S., Pariante, C.M. (2021). Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav Immun.*, 91:24-47. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.015
- Dura-Perez, E., Goodman-Casanova, J.M., Vega-Nuñez, A., Guerrero-Pertiñez, G., Varela-Moreno, E., Garolera, M., Quintana, M., Cuesta-Vargas, A.I., Barnestein-Fonseca, P., Gómez Sánchez-Lafuente, C., Mayoral-Cleries, F., Guzman-Parra, J. (2022). The impact of COVID-19 Confinement on cognition and mental health and technology use among socially vulnerable older people: Retrospective cohort study. *J Med Internet Res.*, 24(2):e30598. doi: 10.2196/30598.
- Drummond, K.D., Waring, M.L., Faulkner, G.J., Blewitt, M.E., Perry, C.J., Kim, J.H. (2021). Hippocampal neurogenesis mediates sex-specific effects of social isolation and exercise on fear extinction in adolescence. *Neurobiol Stress.*,

15:100367. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100367.

- Fabricsius, K., Helboe, L., Steiniger-Brach, B., Fink-Jensen, A., Pakkenberg, B. (2010). Stereological brain volume changes in post-weaned socially isolated rats. *Brain Res*, 1345;233-239. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.040.
- Ferrara, N.C., Trask, S., Yan, L., Padival, M., Helmstetter, F.J., Rosenkranz, J.A. (2022). Isolation driven changes in Iba1-positive microglial morphology are associated with social recognition memory in adults and adolescents. *Neurobiol Learn Mem.*, 192:107626. doi: 10.1016/j.nlm.2022.107626.
- Fone, K.C., Porkess, M.V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.*, 32(6):1087-102. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.003.
- Gondora, N., Pople, C.B., Tandon, G., Robinson, M., Solomon, E., Beazely, M.A., Mielke, J.G. (2021). Chronic early-life social isolation affects NMDA and TrkB receptor expression in a sex-specific manner. *Neurosci Lett.*, 760:136016. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136016.
- Güven. E.B., Pranic, N.M., Unal, G. (2022). The differential effects of brief environmental enrichment following social isolation in rats. *Cogn Affect Behav Neurosci.*, 1-15. doi: 10.3758/s13415-022-00989-y.
- Haj-Mirzaian, A., Nikbakhsh, R., Ramezanzadeh, K., Rezaee, M., Amini-Khoei, H., Haj-Mirzaian, A., Ghesmati, M., Afshari, K., Haddadi, N.S., Dehpour, A.R. (2019). Involvement of opioid system in behavioral despair induced by social isolation stress in mice. *Biomed Pharmacother.*, 109:938-944. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.144.
- Hawkey, L.C., Cole, S.W., Capitanio, J.P., Norman, G.J., Cacioppo, J.T. (2012). Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals. *Horm Behav.*, (3):314-23. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.05.011.
- Henssler, J., Stock, F., van Bohemen, J., Walter, H., Heinz, A., Brandt, L. (2021). Mental health effects of infection containment strategies: quarantine and isolation-a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 271(2):223-234. doi: 10.1007/s00406-020-01196-x.
- Hickey, A.J., Reynolds, J.N., Beninger, R.J. (2012). Post-weaning social isolation and subchronic NMDA glutamate receptor blockade: effects on locomotor activity and GABA signaling in the rat suggest independent mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav.*, 101(2):231-8. doi: 10.1016/j.pbb.2012.01.015.
- Holmes, M.M. (2016). Social regulation of adult neurogenesis: A comparative approach. *Front Neuroendocrinol.*, 41:59-70. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.02.001.
- Holt-Lunstad, J., Smith, T.B., Baker, M., Harris, T., Stephenson, D. (2020). Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci.*, 10(2):227-37. doi: 10.1177/1745691614568352.
- Hylin, M.J., Tang Watanasriyakul, W., Hite, N., McNeal, N., Grippo, A.J. (2022).

- Morphological changes in the basolateral amygdala and behavioral disruptions associated with social isolation. *Behav Brain Res.*, 416:113572. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113572.
- Ilyka, D., Johnson, M.H., Lloyd-Fox, S. (2021). Infant social interactions and brain development: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.*, 130:448-469. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.001.
- Inta, D., Renz, P., Lima-Ojeda, J.M., Dormann, C., Gass, P. (2013). Postweaning social isolation exacerbates neurotoxic effects of the NMDA receptor antagonist MK-801 in rats. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(11):1605-9. doi: 10.1007/s00702-013-1049-2.
- Kamal, A., Ramakers, G.M., Altinbilek, B., Kas, M.J. (2014). Social isolation stress reduces hippocampal long-term potentiation: effect of animal strain and involvement of glucocorticoid receptors. *Neuroscience.*, 256:262-70. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.016.
- Keloglan, S., Sahin, L., Cevik, O.S. (2019). Long-term treadmill exercise upregulated hippocampal learning-related genes without improving cognitive behaviour in socially isolated rats. *Folia Morphol (Warsz)*, 78(4):668-675. doi: 10.5603/FM.a2019.0018.
- Keloglan Musuroglu, S., Ozturk, D.M. Sahin L., Cevik, O.S., Cevik K. (2022). Environmental enrichment as a strategy: attenuates the anxiety and memory impairment in social isolation stress. *Int J Dev Neurosci.*, doi: 10.1002/jdn.10205.
- Kocahan, S., Akıllıoğlu, K., Melik, E.B., Melik, E. (2010). Beyin ve davranışlar üzerine sosyal çevrenin etkileri. *İst Tıp Fak Derg.*, 73(4)108-112.
- Kozareva, D.A., O'Leary, O.F., Cryan, J.F., Nolan, Y.M. (2018). Deletion of TLX and social isolation impairs exercise-induced neurogenesis in the adolescent hippocampus. *Hippocampus*. 2018 Jan;28(1):3-11. doi: 10.1002/hipo.22805.
- Krimberg, J.S., Lumertz, F.S., Orso, R., Viola, T.W., de Almeida, R.M.M. (2022). Impact of social isolation on the oxytocinergic system: A systematic review and meta-analysis of rodent data. *Neurosci Biobehav Rev.*, 134:104549. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104549.
- Kumari, A., Singh, P., Baghel, M.S., Thakur, M.K. (2016). Social isolation mediated anxiety like behavior is associated with enhanced expression and regulation of BDNF in the female mouse brain. *Physiol Behav.*, 158:34-42. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.02.032.
- Kwan, C., Gitimoghaddam, M., Collet, J.P. (2020). Effects of social isolation and loneliness in children with neurodevelopmental disabilities: a scoping review. *Brain Sci.*, 10(11):786. doi: 10.3390/brainsci10110786.
- Lamblin, M., Murawski, C., Whittle, S., Fornito, A. (2017). Social connectedness, mental health and the adolescent brain. *Neurosci Biobehav Rev.*, 80:57-68. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.010.

- Lapiz, M.D., Fulford, A., Muchimapura, S., Mason, R., Parker, T., Marsden, C.A. (2001). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behaviour and neurotransmission. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova.*, 87(6):730-51. PMID: 11534200.
- Lee, C.R., Chen, A., Tye, K.M. (2021). The neural circuitry of social homeostasis: Consequences of acute versus chronic social isolation. *Cell.*, 184(6):1500-1516. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.028.
- Leser, N., Wagner, S. (2015). The effects of acute social isolation on long-term social recognition memory. *Neurobiol Learn Mem.*, 124:97-103. doi: 10.1016/j.nlm.2015.07.002.
- Li, B.J., Liu, P., Chu, Z., Shang, Y., Huan, M.X., Dang, Y.H., Gao, C.G. (2017). Social isolation induces schizophrenia-like behavior potentially associated with HINT1, NMDA receptor 1, and dopamine receptor 2. *Neuroreport.*, 28(8):462-469. doi: 10.1097/WNR.0000000000000775.
- Li, D.C., Hinton, E.A., Gourley, S.L. (2021). Persistent behavioral and neurobiological consequences of social isolation during adolescence. *Semin Cell Dev Biol.*, 118:73-82. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.017.
- Loades, M.E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Linney, C., McManus, M.N., Borwick, C., Crawley, E. (2020). Rapid systematic review: The impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*, 59(11):1218-1239.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2020.05.009.
- Manzanares, O., Tran, Q.D., Le Breton, J. (2021). Social isolation and loneliness among old people during Covid-19 pandemic. *Rev Med Suisse.*, 17(757):1878-1882. PMID: 34738762.
- Matsumoto, K., Pinna, G., Puia, G., Guidotti, A., Costa, E. (2005). Social isolation stress-induced aggression in mice: a model to study the pharmacology of neurosteroidogenesis. *Stress.*, 2005 Jun;8(2):85-93. doi: 10.1080/10253890500159022.
- Matthews, G.A., Tye, K.M. (2019). Neural mechanisms of social homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.*, 1457(1):5-25. doi: 10.1111/nyas.14016.
- Meng, Q., Li, N., Han, X., Shao, F., Wang, W. (2011). Effects of adolescent social isolation on the expression of brain-derived neurotrophic factors in the forebrain. *Eur J Pharmacol.*, 650(1):229-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.09.061.
- Morikawa, M., Lee, S., Makino, K., Bae, S., Chiba, I., Harada, K., Tomida, K., Katayama, O., Shimada, H. (2022). Association of social isolation and smartphone use on cognitive functions. *Arch Gerontol Geriatr.*, 101:104706. doi: 10.1016/j.archger.2022.104706.
- Mumtaz, F., Khan, M.I., Zubair, M., Dehpour, A.R. (2018). Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.*, 105:1205-1222. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.086.

- Park, H.S., Kim, T.W., Park, S.S., Lee, S.J. (2020). Swimming exercise ameliorates mood disorder and memory impairment by enhancing neurogenesis, serotonin expression, and inhibiting apoptosis in social isolation rats during adolescence. *J Exerc Rehabil.*, 16(2):132-140. doi: 10.12965/jer.2040216.108.
- Plattner, F., Hernández, A., Kistler, T.M., Pozo, K., Zhong, P., Yuen, E.Y., Tan, C., Hawasli, A.H., Cooke, S.F., Nishi, A., Guo, A., Wiederhold, T., Yan, Z., Bibb, J.A. (2014). Memory enhancement by targeting Cdk5 regulation of NR2B. *Neuron.*, 81(5):1070-83. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.022.
- Poscia, A., Stojanovic, J., La Milia, D.I., Duplaga, M., Grysztar, M., Moscato, U., Onder, G., Collamati, A., Ricciardi, W., Magnavita, N. (2018). Interventions targeting loneliness and social isolation among the older people: An update systematic review. *Exp Gerontol.*, 102:133-144. doi: 10.1016/j.exger.2017.11.017.
- Pritchard LM, Van Kempen TA, Zimmerberg B. (2013). Behavioral effects of repeated handling differ in rats reared in social isolation and environmental enrichment. *Neurosci Lett*, 536, 47-51. doi: 10.1016/j.neulet.2012.12.048.
- Richardson, C., Oar, E., Fardouly, J., Magson, N., Johnco, C., Forbes, M., Rapee, R. (2019). The Moderating Role of Sleep in the Relationship Between Social Isolation and Internalising Problems in Early Adolescence. *Child Psychiatry Hum Dev.*, 50(6):1011-1020. doi: 10.1007/s10578-019-00901-9.
- Rivera, D.S., Lindsay, C.B., Oliva, C.A., Bozinovic, F., Inestrosa, N.C. (2020). “Live together, die alone”: The effect of re-socialization on behavioural performance and social-affective brain-related proteins after a long-term chronic social isolation stress. *Neurobiol Stress.*, 14:100289. doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100289.
- Rodríguez-Arellano, J.J., Parpura, V., Zorec, R., Verkhratsky, A. (2016). Astrocytes in physiological aging and Alzheimer’s disease. *Neuroscience.*, 323:170-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.007.
- Orben, A., Tomova, L., Blakemore, S.J. (2020). The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *Lancet Child Adolesc Health.*, 4(8):634-640. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30186-3.
- Samtani, S., Stevens, A., Brodaty, H. (2021). Preserving and enhancing social health in neurocognitive disorders. *Curr Opin Psychiatry.*, 34(2):157-164. doi: 10.1097/YCO.0000000000000683.
- Scaccianoce, S., Del Bianco, P., Paolone, G., Caprioli, D., Modafferi, A.M., Nencini, P., Badiani, A. (2006). Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. *Behav Brain Res.*, 168(2):323-5. doi: 10.1016/j.bbr.2005.04.024.
- Serling, R., Writer; Stevens, R., Director. Where is everybody? [Television series episode]. In: Serling, R., Executive producer, editor. *The twilight zone*. New York, NY: Columbia Broadcasting System; 1959.
- Silva-Gómez, A.B., Rojas, D., Juárez, I., Flores, G. (2003). Decreased dendritic

- spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res.*, 983(1-2):128-36. doi: 10.1016/s0006-8993(03)03042-7.
- Small, G.W., Lee, J., Kaufman, A., Jalil, J., Siddarth, P., Gaddipati, H., Moody, T.D., Bookheimer, S.Y. (2020). Brain health consequences of digital technology use. *Dialogues Clin Neurosci.*, 22(2):179-187. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.2/gsmall.
- Spreng, R.N., Dimas, E., Mwilambwe-Tshilobo, L., Dagher, A., Koellinger, P., Nave, G., Ong, A., Kernbach, J.M., Wiecki, T.V., Ge, T., Li, Y., Holmes, A.J., Yeo, B.T.T., Turner, G.R., Dunbar, R.I.M., Bzdok, D. (2020). The default network of the human brain is associated with perceived social isolation. *Nat Commun.*, 11(1):6393. doi: 10.1038/s41467-020-20039-w.
- Stuller, K.A., Jarrett, B., DeVries, A.C. (2012). Stress and social isolation increase vulnerability to stroke. *Exp Neurol.*, 233(1):33-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.01.016.
- Tan, T., Wang, W., Liu, T., Zhong, P., Conrow-Graham, M., Tian, X., Yan, Z. (2021). Neural circuits and activity dynamics underlying sex-specific effects of chronic social isolation stress. *Cell Rep.*, 34(12):108874. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108874.
- Tomova, L., Wang, K.L., Thompson, T., Matthews, G.A., Takahashi, A., Tye, K.M., Saxe, R. (2020). Acute social isolation evokes midbrain craving responses similar to hunger. *Nat Neurosci.*, 23(12):1597-1605. doi: 10.1038/s41593-020-00742-z.
- Tzanoulinou, S., Sandi, C. (2017). The programming of the social brain by stress during childhood and adolescence: from rodents to humans. *Curr Top Behav Neurosci.*, 30:411-429. doi: 10.1007/7854_2015_430.
- Valtorta, N., Hanratty, B. (2012). Loneliness, isolation and the health of older adults: do we need a new research agenda? *J R Soc Med.*, 105(12):518-22. doi: 10.1258/jrsm.2012.120128.
- Wang, B., Wu, Q., Lei, L., Sun, H., Michael, N., Zhang, X., Wang, Y., Zhang, Y., Ge, B., Wu, X., Wang, Y., Xin, Y., Zhao, J., Li, S. (2019). Long-term social isolation inhibits autophagy activation, induces postsynaptic dysfunctions and impairs spatial memory. *Exp Neurol.*, 311:213-224. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.09.009.
- Vrankova, S., Galandakova, Z., Benko, J., Cebova, M., Riečanský, I., Pechanová, O. (2021). Duration of social isolation affects production of nitric oxide in the rat brain. *Int J Mol Sci.*, 22(19):10340. doi: 10.3390/ijms221910340.
- Watanabe, S., Omran, A.A., Shao, A.S., Xue, C., Zhang, Z., Zhang, J., Davies, D.L., Shao, X.M., Watanabe, J., Liang, J. (2022). Dihydromyricetin improves social isolation-induced cognitive impairments and astrocytic changes in mice. *Sci Rep.*, 12(1):5899. doi: 10.1038/s41598-022-09814-5.
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19). Events as They Happen. Available online:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed on 16 July 2020)

- Wilkialis, L., Rodrigues, N.B., Cha, D.S., Siegel, A., Majeed, A., Lui, L.M.W., Tamura, J.K., Gill, B., Teopiz, K., McIntyre, R.S. (2021). Social isolation, loneliness and generalized anxiety: Implications and associations during the COVID-19 quarantine. *Brain Sci.*, 11(12):1620. doi: 10.3390/brainsci11121620.
- Xia, N., Li, H. (2018). Loneliness, social isolation, and cardiovascular health. *Antioxid Redox Signal.* 28(9):837-851. doi: 10.1089/ars.2017.7312.
- Yamamuro, K., Bicks, L.K., Leventhal, M.B., Kato, D., Im, S., Flanigan, M.E., Garkun, Y., Norman, K.J., Caro, K., Sadahiro, M., Kullander, K., Akbarian, S., Russo, S.J., Morishita, H. (2020). A prefrontal-paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability in mice. *Nat Neurosci.*, 23(10):1240-1252. doi: 10.1038/s41593-020-0695-6.
- Zaletel, I., Filipović, D., Puškaš, N. (2017). Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev Neurosci.*, 28(6):675-692. doi: 10.1515/revneuro-2016-0072.
- Zhang, X., Xun, Y., Wang, L., Zhang, J., Hou, W., Ma, H., Cai, W., Li, L., Guo, Q., Li, Y., Lv, Z., Jia, R., Tai, F., He, Z. (2021). Involvement of the dopamine system in the effect of chronic social isolation during adolescence on social behaviors in male C57 mice. *Brain Res.*, 1765:147497. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147497.
- Zorzo, C., Méndez-López, M., Méndez, M., Arias, J.L. (2019). Adult social isolation leads to anxiety and spatial memory impairment: Brain activity pattern of COx and c-Fos. *Behav Brain Res.*, 365:170-177. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.011.



BÖLÜM 25

ERKEN DÖNEM ORTODONTİK TEDAVİLER

Meltem MUTLU¹

Giriş

Ortodontik tedaviye erken dönemde başlamak diş ve çene yapılarındaki pek çok uyumsuzluğun kısmen ya da tamamen düzeltilmesine imkan tanımaktadır. Maloklüzyonların gelişimini durdurmak için uygulanan ortodontik tedavilerde çocuklarda kooperasyon oldukça önemlidir. Interseptif ortodontik tedavilerde amaç, dentoalveoler ve iskeletsel problemlerin kontrol altına alınması ve çocukların büyüme gelişimindeki bozuklukların ortadan kaldırılması veya azaltılmasıdır (Patti, 2005).

Ricketts, Mc Namara, Gugino ve Graber gibi birçok araştırmacı ortodontik tedaviler için ikinci azı dişinin sürmesini beklemenin dezavantajlarını ortaya koymaktadır. Tedaviyi 12 yaş ve sonrasına ertelemenin en büyük dezavantajlarından biri; ağız solunumu, yanlış yutkunma modeli ve kötü oral alışkanlıkların uzun dönem devam etmesine bağlı gelişen iskeletsel ve fonksiyonel büyüme problemlerinin düzeltilme şansının ortadan kalkması ve büyümenin yönlendirilememesidir (Patti, 2005).

Büyüme Gelişim İle İlgili Prensipler

Büyüme ve gelişim birbiri ile ilişkili kavramlardır. Büyüme, uzayın üç boyutunda birden olan hacimsel artıştır. Gelişim ise; büyüme ile birlikte gerçekleşen ve organların bir kısmının ya da tamamının vücuda göre oransal olarak değişmesi anlamına gelmektedir. Gelişim aynı zamanda farklılaşma anlamındadır (Ülgen, 2000).

Büyüme Türleri

Kafatası ve yüzü oluşturan kemikler endokondral ve intramembrönöz olmak üzere iki farklı türde kemikleşmektedir. Kemiklerdeki kalsifikasyon farklılıkları büyüme dönemi sonuna kadar devam etmektedir (Patti, 2005).

Endokondral kemikleşme, prenatal dönemde mezenkim hücrelerinden farklılaşan kıkırdak dokusundan ileriki dönemlerde kol, bacak gibi uzuvlar ve kraniyal kafa kaidesi gibi yapılar kemikleşmektedir. Bu kemikleşme türü indirekt kemikleşmedir (Ülgen, 2010).

İnamembrönöz kemikleşme, kemiklerin iç yüzeyini saran zar kısmından (endosteum) meydana gelen kemikleşme türüdür. Endosteum tabakasındaki osteoblast hücreleri direkt olarak kemik dokusunu oluştururlar. Endokondral kemikleşmeden farkı kıkırdak taslağa gerek duymadan kemik oluşumu olmasıdır (Ülgen, 2000).

Kafa Kaidesi ve Yüz Yapılarının Büyüme Gelişimi

Kafa kaidesi; frontal, etmoid, sfenoid, temporal ve oksipital kemiklerin foramen ve fissürlerinden meydana gelen oldukça kompleks bir anatomik

yapıdır (Akgöz ve Özgen, 2016). Aktif büyüme merkezleri olan sinkondrozisler ile ayrılan bu kemiklerdeki yüzeysel kemik remodellingi sinkondrozislerin aktivitesi ve kemik apozisyon - repozisyonları ile sağlanmaktadır (Patti, 2005).

Kafa kaidesini oluşturan kemiklerin pozisyonuna bağlı olarak değişen eğim alt ve üst çenenin konumunu belirlemektedir. Alt ve üst çene konumları ise yüzün anterior ya da posterior yöndeki rotasyonunu etkiler (Björk, 1969). Björk' e göre kafa kaidesinin büyümesi genetik olarak belirlenmektedir ve ortodontik tedaviler ile yönlendirilemez (Patti, 2005).

Ortodontik Tedavilerin Zamanlaması

Maloklüzyonun türüne bağlı olarak erken ortodontik tedavi protokolleri kritik önem taşımaktadır. Örneğin, sınıf I diş - ark boyut uyumsuzluğu problemleri ideal olarak 8-9 yaşlarında tedavi edilmektedir. Normal şartlarda ortodonti tedavisi alt dört keserin ve üst santral keserlerin sürmesi ile başlanmaktadır. Birçok hastada, ark darlığı sebebiyle üst lateral dişlerin sürmesine yeterli mesafe bulunmamaktadır. Bu durumda kalıcı dişlerin ebatları değerlendirilerek seri çekim ya da iskeletsel genişletme düşünülebilir (Mc Namara, 1993).

Sınıf III maloklüzyon tanısı konulan geç süt dişlenme veya erken karışık dişlenme dönemlerindeki hastalarda Tablo I' de gösterildiği gibi sınıf I tedavilerine göre daha erken zamanlarda ortodontik tedaviye başlamak gerekebilir. Yüz maskesi, Frankel III apareyi gibi ortopedik aygıtların kullanımı için ideal tedavi zamanlaması, üst süt keserlerin düşmesi ve üst kalıcı santral dişin sürmesi ile birliktedir. Tedaviye daha erken başlanması erken dönem tedavi ile kalıcı dişlerin sürmesinden sonra uygulanacak kapsamlı tedavinin arasındaki sürenin uzaması ile sonuçlanacaktır (Mc Namara, 1993).

Alt çene geriliği ile karakterize Sınıf II maloklüzyona sahip hastalarda ise tedavi zamanlaması geç karışık veya erken kalıcı dişlenme dönemlerinde başlanılabilir. Klinik çalışmalar, pubertal çağa yakın dönemlerde fonksiyonel apareylerin büyüme yanıtının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Fonksiyonel aparey tedavilerinin (Bianotör, Frankel II gibi) akabinde direkt olarak diş seviyelemelerinin yapıldığı sabit ortodontik tedavilere geçilmesi ideal bir durumdur. Buna karşın, şiddetli nöromusküler ve iskeletsel problemleri olan hastalarda tedavi başlangıcının erken karışık dişlenme dönemine alınması tartışılabilir (Graber, 1985).

Angle Sınıflaması	Sınıf I	Sınıf II	Sınıf III
Süt Dişlenme	+	--	++
Erken Karışık Dişlenme	+++	RME	+++
Geç Karışık Dişlenme	++	+++	+
Erken Kalıcı Dişlenme	+	+++	--

Erken Dönem Ortodontik Tedavilerde Klinik Muayene

Hasta anamnezinin detaylı olarak alınması, ortodontistin hasta ve ebeveynlerin şikayetlerini anlamasında, diş ve genel sağlık problemlerini değerlendirmesinde, ortodontik problemlerin teşhisinde ve tedavi planlamasında oldukça önemlidir.

Klinik muayene sırasında değerlendirilmesi şu maddeleri içermelidir (Patti, 2005):

- Üst havayolu değerlendirmesi
- Ağız solunumu
- Dil
- Yutkunma modeli
- Ağız ve çevre kasları
- Temporomandibular eklem
- Çiğneme kasları
- Dişlenme
- Gülümseme ve diş estetiği
- Dudak bağı
- Yüz asimetrisi
- Diş ve çevre dokular
- Zararlı Alışkanlıklar ve Parafonksiyonlar
- Hasta kişiliği

Erken Dönem Ortodontik Tedavilerde Model Analizi

Ortodontik tedavilerde model analizi, sürekli dişlerin sıralanmasında yer darlığı ya da yer fazlalığı durumunu değerlendirmek için yapılmaktadır. Model analizinde çene ilişkileri ya da çenelerin büyüme gelişim durumu değerlendirilmemektedir. Amacı, diş arkında sıralanacak dişlerin yeterli yere sahip olup olmadığını değerlendirmektir (Ülgen, 2010).

Model analizi ortodontik tedavinin gerekliliğine karar vermek için yapılmaktadır. Birçok Sınıf I vakada minör diş çapraşıklığı ve oklüzal ilişki farklılıkları görülebilir. Eğer maloklüzyonun tespit edilmişse tedaviye ne zaman başlanılacağına karar verilmelidir (Carey, C.W. ,1952).

Model analizinde alt çene diş kavsinin önemi daha fazladır. Alt çene genişletmesi daimi kanin dişler sürdükten sonra yapıldığında bu durum geri dönmektedir. Bunun sebebi; ramustaki apozisyon ve repozisyon ile sürmemiş dişlere yer açılabilirken sürmüş dişlerin sagittal yöndeki mesafesi değişmemektedir. Bundan dolayı üst çenede diş çekimine alt çeneye göre karar verilmelidir (Ülgen, 2000).

Karışık dişlenme döneminde model analizi için henüz sürmemiş premolar ve kanin dişlerinin boyutlarının belirlenmesi gerekmektedir. Model üzerinde diş kavsinin uzunluğu, birinci molar dişlerinin mesialinden mesialine kontakt noktalarından ölçüm yapılarak hesaplanmaktadır. Karışık dişlenmede Leeway yer rezervine dikkat edilmesi gerekmektedir. Elde bulunan diş kavsi uzunluğu denilen bu ölçümde Leeway yer rezervleri dahildir. Leeway yer rezervi: Süt kanin ve süt azılarının mesiodistal mesafeleri ile kalıcı kanin ve premolarların mesiodistal mesafeleri arasındaki farktır. Premolar dişler erken sürdüyse leeway yer rezervlerinin kullanıldığı anlamına gelmektedir (Ülgen, 2000).

Erken Dönem Ortodontik Tedavilerde Röntgen Analizi

Röntgen analizi için panoramik ve lateral sefalometrik radyograflar alınmalıdır.

Panoramik radyografide incelenmesi gereken durumlar (Patti, 2005):

- Sürekli dişler ve süt dişler
- Persiste süt dişleri
- Gömülü dişler
- Diş restorasyonları
- Kist varlığı
- Konjenital eksik diş durumu
- Çene eklemi

- Kondil pozisyonları
- Maksiller sinüsler
- Nazal septum
- Diş kök oluşumları
- Kök uçlarının durumu
- Kök rezorpsiyonları
- Diş sürme yolları
- Osteoliz

Sefalometrik radyografide ise detaylı sefalometrik analiz yapılmalıdır. Literatürde birçok sefalometrik analiz türü bulunmaktadır. Downs, Tweed, Björk, Holdaway, Steiner, Ricketts sefalometrik analizleri ortodonti pratiğinde sıkça kullanılan analizlerden bazılarıdır. Bu analizler arasında Ricketts analizi standardizasyon olarak ‘standart ve klinik olarak sapma miktarlarını’ ele alarak istatistiksel bir değerlendirme yapmaktadır. Erken dönem tedavilerin planlamasında bu analizden faydalanılabilir (Patti, 2005).

Ricketts, yumuşak doku çene ucundan burun ucuna teğet bir doğru çizmektedir ve bu doğruyu estetik doğrusu ‘E hattı’ olarak tanımlamaktadır (Ricketts, 1960). 7-12 yaş aralığında ortodontik anomalisi olmayan çocuklarda yaptığı çalışmada alt dudağın ideal konumunu E hattının üzerinde ya da çok az gerisinde bulmuştur. Yaş almayla birlikte dudakların konumu daha geriye gelmektedir. Ricketts’ e göre bu durumun sebepleri; burnun öne gelişiminin pogonionun gelişiminden fazla olması ve dudaklardaki kontraksiyonun artmasıdır (Ricketts, 1972).

Erken Dönem Ortodontik Tedavilerde Kullanılan Apareyler

Çene Genişletme Apareyleri

Vidalı müteharrik apareyler kullanarak üst çene dişlerinde genişletme yapılabilir. Bu tür genişletme apareyleri ile sadece dişsel genişleme sağlanmaktadır (Demisch, 1972). Gehring yaptığı çalışmada, genişlemenin paralel diş hareketinin aksine çoğunlukla devrilme hareketi ile olduğunu ortaya koymuştur (Ülgen, 2000). Dişlerin uzun eksenlerinin linguale eğimli ve çene kemiği kaidesinin apikale doğru geniş olduğu durumlarda çene genişletme apareyleri endikedir (Hotz, 1974).

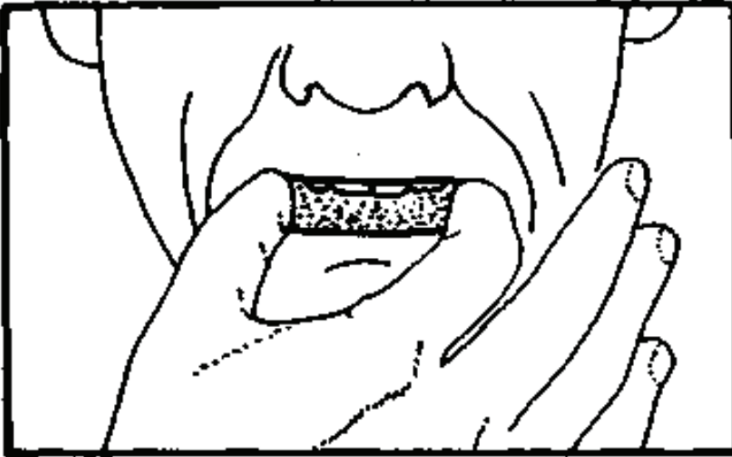
Midpalatal suturun açılması ile üst çene kemiğinde genişletme ilk kez Angle tarafından denenmiştir. Suturun açılması ile yeşil ağaç kırığı oluşmaktadır (Ülgen, 2000). Sphenoid kemik dışında maksilla kemiği ile ilişkide olan tüm kemiklerin pozisyonlarında değişim görülmektedir (Graber, 1985). Şekil 1’ de midpalatal sutur görülmektedir.



Şekil 1. Midpalatal Suture

Myofonksiyonel Tedavi

Moss'un fonksiyonel matris teorisine göre fonksiyon ve morfoloji arasında yakından bir ilişki vardır. Kranial kaidedeki fonksiyonel matrisin büyümesi ile birlikte kranial yapılarda da büyüme meydana gelmektedir. Baş ve boyun bölgesini ilgilendiren yutkunma, solunum gibi sinirsel aktiviteler fonksiyonel kranial birleşendir (Moss, 1962). Ağız solunumu, dudakların kapanmaması, yetersiz burun solunumu gibi durumlarda üst kesici dişlerin ileride konumlanması görülmektedir. Dudak kapama egzersizleri ile dudak pozisyonunun düzeltilmesi ortodontik tedaviye katkı sağlamaktadır (Şekil 2) (Izard, 1950).



Şekil 2. Dudak Egzersizi

Fonksiyonel Aygıtlarla Tedavi (Aktivatörler)

Fonksiyonel ortodontik tedavi planlamaları çoğunlukla ikinci süt azı dişleri henüz ağızda iken uygulanmalıdır. Seanslarda aktivatörde alt arka dişlerin sürmesini engelleyen ve oklüzyonun bozulmasına sebep olabilecek alanlardan aşındırma yapılmalıdır (Linden, 2004).

Woodside ise üst arka dişlerin sürmesini engelleyecek düz oklüzal yüzey bulunduran aktivatör kullanımını önermektedir. Alt arka dişler mesiale doğru sürmesi sağlanırken üst arka dişlerin dikey yönde sürmesi engellenir. Böylece sınıf II vakalarda görülen oklüzyonun distalde olma durumunun azalacağı öngörülmektedir (Woodside, 1977).

Aktivatörler kolay kırılabilen apareyler değildir. Darbe ile deforme olsa dahi eski şekline döndürülebilir. Kontrol seansları ortalama iki ayda bir yapılabilir. Ağız içerisinde oynamadan, dişlere tam oturmalıdır. Metal bükümlerinden dişlere adapte edilebilir. Diş sürmelerinin yönlendirildiği alanlardaki akrilik kısımlar seanslarda kontrol edilmelidir. Linden, gün içinde on iki saatten daha fazla aktivatör kullanımını önermemektedir. Aksi takdirde olması gereken fizyolojik olayların gerçekleşmesinin engelleneceğini öne sürmektedir.

Aktivatörler, süt dişlerin erken kaybında yer tutucu olarak kullanılabilir. Ayrıca elastik kullanımı ile bağımsız diş hareketleri planlanabilir ve çapraz kapanış düzeltilebilir (Linden 2004).

Sınıf III vakalarında monoblok aktivatörleri kullanılabilir. Aparey tasarım olarak alt ve üst dişlerin çiğneme ve lingual alanlarını sarmaktadır. Üst çenede damağa oturmaktadır. Hasta aparey ağızda iken ısırma hareketi yaptığında aparey aktifleşir ve alt kesicilerin ön yüzeyindeki ark çeneyi re-trakte eder (Ülgen 2000).

Fonksiyonel Sınıf III Tedavisi

Fonksiyonel sınıf III vakalarının erken yaşta tedavi edilmesi çok önemlidir. Aksi takdirde kondillerdeki kemik büyüme gelişimi alt çenenin bu pozisyonuna göre adapte olabilir ve morfolojik bir probleme dönüşebilir. Çoğunlukla alt ya da üst kesici dişlerde olan erken temas sebebiyle alt çene ileride kalmaktadır (Ülgen 2000).

Alt çenenin önde konumlanmasına sebep olan erken temas noktalarının selektif olarak kaldırılması ile tedavi edilebilir (Linden, 2004).

Alt Çenenin İskeletsel Olarak İleride Konumlanması

Mandibular prognati vakalarında vertikal büyüme yönü dikkate alınmalıdır. Artmış yüz yüksekliği ve geniş gonial açısı olan hastalarda erken yaşta

tedaviye başlanılmamalıdır. İleride ortognatik cerrahi planlanmalıdır.

Daha minör olgularda ve üst çenenin geride olmasından kaynaklı sınıf III vakalarında tedaviye yüz maskesi ile erken yaşta tedaviye başlanılması önerilir. Süt ya da karma dişlenme döneminde tedavi uygulanabilir (Patti,2008).

Anahtar Kelimeler: Erken dönem ortodontik tedaviler, karışık dişlenme dönemi, fonksiyonel apareyler.

KAYNAKÇA

- Akgöz A., Özgen B. Kafa Kaidesi Tümörleri. *Türk Radyoloji Derneği*. Trd. Sem 2016; 4. 134-148. Doi:10.5152/trs.2016.353
- Andrews LF. (1972). The six keys to normal occlusion. *Am J Orthod.*, 1972;62(3):296-309. Doi: 10.1016/s0002-9416(72)90268-0
- Björk A. (1969). Facial development and tooth eruption. *Am. J. Orthodontics*. 62: 339. Doi: 10.1016/s0002-9416(72)90277-1
- Carey C. W. (1952). Diagnosis and case analysis in orthodontics. *Amer. J. Orthodont*. 38: 149-161. Doi:10.1016/0002-9416(52)90105-X
- Demisch A. (1972) Effects of activator therapy on the craniofacial skeleton in class II, division 1 malocclusion. *Trans Eur Orthod Soc*. 1972:295-310. PMID: 4523542.
- Farronato, G., Giannini, L., Galbiati, G. (2013). Occluso-Guide versus Andresen activator appliance: neuromuscular evaluation. *Prog Orthod*. 14, 4.
- Hotz R. (1974). *Orthodontics in Daily Practice*. Bern Stuttgart Wien: Hans Huber
- Izard, G. (1966). *Orthodontie (Orthopedie Dento- Faciale)*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co
- Linden V. D., Frans P.G.M. (2004). *Orthodontic Concept and Strategies*. Surrey: Quintessence Publishing Co
- McNamara, J. A., Brudon, W. L. (1993). *Orthodontic and Orthopedic Treatment in the Mixed Dentition* (Third Edition). Michigan: Needham Press
- Moss, ML. (1962). *The functional matrix*. Philadelphia: In: Kraus BS, Riedel RA (eds). *Vistas in Orthodontics*. In: *Vistas in Orthodontics*. Kraus, B., Riedel, R., editors. Philadelphia: Lea and Febiger, 85- 98.
- Patti A., D'arc G. (2005). *Clinical Success in Early Orthodontic Treatment*. Paris: Quintessence International
- Proffit, W. R., Fields H. W., Sarver, D. M. (2007). *Contemporary Orthodontics* (Fourth Edition). St. Luis: Mosby
- Ricketts R. M. (1960). Cephalometric synthesis: An exercise in stating objective and planning treatment with tracings of the head roentgenograms. *Am J. Orthodontics*. 46: 647-673.
- Ricketts R. M., Bench R.W., Hilgers J., Schulhof R. (1972). An Overview of Computerized Cephalometrics. *Am J. Orthodontics*. 61: 1-28.
- Ülgen, M. (2000). *Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim*. (1. Baskı). İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Yayınları
- Ülgen, M. (2010). *Ortodontik Tedavi Prensipleri*. (7. Baskı). Ankara: Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Yayınları

Woodside D.G. (1977). *The activator*. In: Graber TM, Neumann B (eds).
Removable Orthodontic Appliances. Philedelphia : W. B. Saunders
Co.



BÖLÜM 26

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE KATLANMAMIŞ PROTEİN CEVABI ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS AND UNFOLD PROTEIN RESPONSE

Aslı OKAN¹

Necdet DEMİR²

1 Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD.

2 Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD

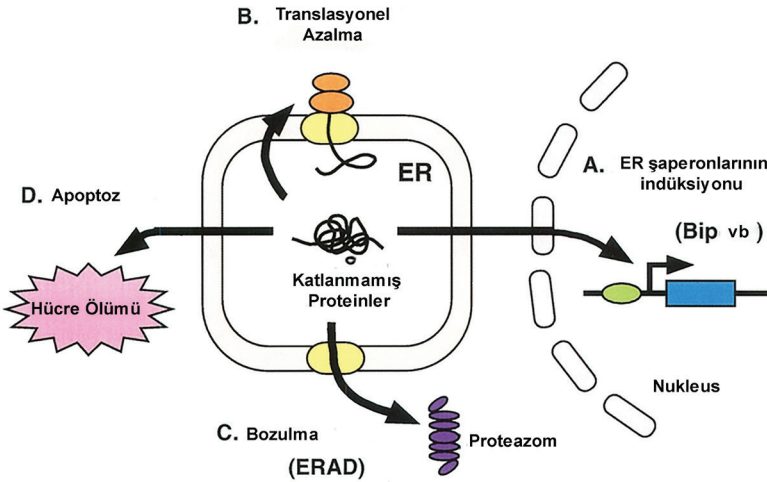
1. Endoplazmik Retikulum Stresi

Ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında yer alan endoplazmik retikulum (ER), düzleştirilmiş kese ağından ve nükleer membranla devam eden dallı membranöz tübüllerden (Porter vd., 1945) oluşmaktadır. 1952 yılında ER yapısını ilk gözlemleyen Porter ve Kallman adlı iki araştırmacı 'ER' terimini bilim dünyasına kazandırmışlardır (Porter ve Kallman, 1952). ER gelişiminin, nükleer zarfın tomurcuklanmasından ya da plazma membranının invajinasyonundan kaynaklandığı varsayılmaktadır (Wischnitzer, 1974). Toplam hücre zarı hacminin % 15 ile % 60'ını oluşturan ER, evrimsel olarak belirlenmiş bir hücreyel organel olup sentez, katlama ve modifikasyonu kontrol eder (Kaufman, 2004). ER, hücre içi kalsiyumun depolandığı bir kompartımandır ve çeşitli hücreyel organeller arasında Ca^{2+} dengesinin düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Krebs vd., 2015). Ayrıca; ER, diğer organeller içinde gerekli olan membran lipidlerinin çoğunu üreterek hücre yapısına ve işlevine önemli katkıda bulunur (Gao ve Goodman, 2015).

Basit doğrusal polipeptit zincirler olarak sentezlenen proteinler nihai yapısal ve fonksiyonel benzersiz üç boyutlu konformasyonlarına kavuşmadan önce karmaşık glikosilasyon ve katlanma süreçlerinden geçerler. ER'de sentezlenen tüm proteinler, hücre dışı yapılara ve fonksiyonlara katkıda bulunan salgı proteinlerinden, hücre içi ve hücre dışı ortamları köprüleyen plazma membran proteinlerinden ve ER fonksiyonlarını modüle eden ER lümenal proteinlerinden oluşur. Sitoplazma ile karşılaştırıldığında, ER lümeni çok daha yüksek bir oksidatif kapasite sergiler ve daha yüksek Ca^{2+} seviyeleri içerir. Bu ekstra oksidatif ve hiperkalsemik ER ortamı protein sentezi ve katlanması sırasında çok önemli rol oynar (Kaufman vd., 2002). Çünkü protein katlanması enerjiye bağımlı bir süreçtir ve glikoz yoksunluğu varlığında yanlış katlanma/ glikosilasyon meydana gelebilir (Scriven vd., 2009). ER lümeninde yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin birikmesi ER homeostazını bozabilir ve ER stresi olarak adlandırılan bir durumu aktif hale getirebilir (Zhang vd., 2012).

ER stresi koşulları altında hayatta kalabilmek için hücrelerde, ER stresine karşı en az dört işlevsel farklı yanıt tanımlanmıştır (Şekil 1.1). Bunlardan ilki, ER refakatçi proteinlerini kodlayan genlerin yukarı düzenlenmesini sağlayarak protein katlama aktivitesini arttırmak ve protein agregasyonunu önlemektir (Araki vd., 2003). ER'deki protein katlanması, ER şaperon proteinleri (GRP78 ve GRP94) ve protein disülfür izomerazlar gibi çeşitli enzimler tarafından kolaylaştırılır. Bu proteinler, promotörlerinde, cis-etkili ER stres yanıt faktöründe veya katlanmamış protein cevabı faktöründe bir ortak diziyi paylaşır. Üç farklı ER- membran lokalize yukarı akış bileşeni IRE1, PERK ve ATF6 ER'de meydana gelen protein katlanmasındaki hataya yanıt olarak ER'den çekirdeğe stres sinyalleri iletirler (Araki vd., 2003).

İkinci yanıt, yeni protein yükünü azaltmak ve katlanmamış proteinlerin daha fazla birikmesini önlemek için translasyonu azaltmaktır. Bu olgu, eIF2 α fosforilasyon yolu ile translasyon başlatma seviyesinde meydana gelir (Araki vd., 2003). Faktör eIF2, mRNA translasyonunda genel olarak hız sınırlayıcı bir adım olarak kabul edilen adımın korunmasında merkezi bir rol oynar. Bu adımda, eIF2, Guanozin trifosfat (GTP) ve Methionine Transfer RNA (Met-tRNAi)'yi bağlar ve Met-tRNAi'yi 40S ribozomal alt birimine aktarır. Başlatma sürecinin sonunda eIF2'ye bağlı GTP, GDP'ye hidrolize edilir ve eIF2-GDP kompleksi ribozomdan serbest bırakılır. GTP için eIF2'ye bağlı GDP'nin değişimi, Met-tRNA'nın bağlanması için bir ön koşuldur ve ikinci bir başlatma faktörü olan eIF2B tarafından düzenlenir. Muhtemelen mRNA translasyonunun düzenlenmesi için en iyi karakterize edilmiş mekanizma olarak, eIF2'nin en küçük veya alfa alt biriminin fosforilasyonu, eIF2'yi bir eIF2B substratından rekabetçi bir inhibitör haline dönüştürür. Bu nedenle eIF2 α 'nın fosforilasyonu eIF2, GTP, Met-tRNAi kompleksinin oluşumunu etkili bir şekilde önler ve global protein sentezini inhibe eder (Kimball, 1999).



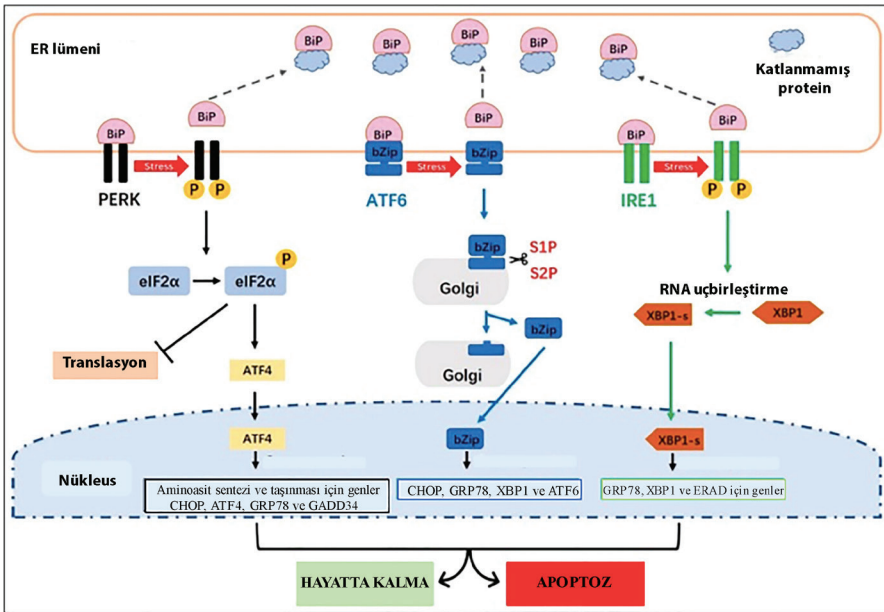
Şekil 1.1. ER stresine karşı tanımlanan dört farklı yanıt (Araki vd., 2003).

Üçüncü yanıt, ER'de yanlış katlanmış proteinlerin ER ile ilişkili bozunma aracılığı ile bozulmasıdır. Yanlış katlanmış proteinler, ER'de bulunan kalite kontrol sistemi tarafından tespit edildikten sonra, ER'den sitozole geri taşınabilir ve 26S proteozomu tarafından parçalanabilir (Araki vd., 2003).

Dördüncü yanıt, şiddetli ve uzun süreli ER stresi ER işlevlerini büyük ölçüde bozduğunda ortaya çıkan apoptozdur. Apoptoz, sadece organizmanın bütünlüğünü tehdit eden hücrelerin uzaklaştırılması için değil, uygun gelişme ve farklılaşma için de gereklidir (Araki vd., 2003).

2. Katlanmamış Protein Cevabı (Unfolded Protein Response, UPR)

Katlanmamış protein cevabı sinyal yolu, ER lümenini sitoplazma ve nükleusa bağlayarak, bir hücrenin stres ile başa çıkma kapasitesini artırır. Özellikle plazma hücreleri ve pankreas hücreleri gibi özelleşmiş salgı hücrelerinde, ER kısmı, oldukça fazla miktarda bulunan refakatçi protein yardımı gerektiren kısmen katlanmamış olarak bulunan protein yükünü telafi etmek için önemli ölçüde genişler. Şekil 2.1’de gösterildiği üzere stres altında olmayan hücrelerde GRP78, üç yerleşik ER membran proteininin (UPR sinyal dönüştürücüleri) luminal alanına bağlanır. Bunlar: PERK, ATF6 ve IRE1’dir (Lee ve Ozcan, 2014). GRP78’in katlanmamış ve/veya yanlış katlanmış proteinlere olan yüksek bağlanma afinitesi, stres koşullarında normalde bağlı oldukları UPR sinyali dönüştürücü proteinlerinden ayrılmasını teşvik eder. Bu ayrışma ile birlikte ER’de GRP78’e bağlanan katlanmamış/yanlış katlanmış proteinler ERAD kompleksine ve proteozom aracılı parçalanmaya sokulur. Bu durum hücreyi ER stresi ile indüklenen hücresel fonksiyon bozukluğu ve apoptoza karşı korunmasını sağlar (Lee, 2005).



Şekil 2.1. Katlanmamış protein cevabı sinyal yolağı (Lin vd., 2019).

Eş zamanlı olarak ATF6, PERK ve IRE1 α ; GRP78’den ayrıldıktan sonra, aktif hale geçen üç UPR sinyal kaskadı şu şekildedir:

2. 1. PERK Sinyal Yolağı; GRP78'e bağlanan ve ER lümeninde bulunan bir ER transmembran sensör proteindir. ER stresi altında PERK, GRP78'i serbest bırakır ve fosfo-eIF2 α 'nın dimerizasyonunu ve fosforilasyonunu tetikleyerek protein sentezininin inhibisyonuna yol açar (Osowski ve Urano, 2011). eIF2 α 'nın fosforilasyonunun ER'deki yeni proteinlerin sentezini azaltmada, ER stresini hafifletmede ve ER homeostazını geri kazanmada önemli olduğu düşünülmektedir (Harding vd., 2000). Ayrıca, PERK- Fosfo-eIF2 α sinyali UPR aracılı gen ekspresyonunun anahtarı olan aktive edici transkripsiyon faktörünü (ATF4) aktif hale geçirir. ATF4'ün transkripsiyonel aktivitesi hem hücrenin hayatta kalmasını sağlayan hem de hücre ölümüne neden olan programları indükleyebilir. Hafif ER stresi altında ATF4; stres tepkilerinde, aminoasit metabolizmasında ve protein salgılanmasında rol oynayan genleri tetikleyerek hücrenin hayatta kalmasını sağlarken (Harding vd., 2003), uzun süreli stres altında, PERK sinyali ATF4 ve CHOP artırarak hücre apoptozunu destekler (Han vd., 2013).

2. 2. ATF6 Sinyal Yolağı, bir ER tip II transmembran proteindir; bZip ve DNA transkripsiyonel aktivasyon alanlarını içeren bir N-terminal sitoplazmik bölge ve ER lümenine maruz kalan bir C-terminal bölgesi içerir (Shen vd., 2004). ATF6'nın iki memeli homoloğu vardır: ATF6 α ve ATF6 β (Yoshida vd., 2001). Normal koşullar altında ATF6, ER'de GRP78 ile ilişkilidir. Stres altında ise GRP78'den ayrılır ve Golgi aygıtına yer değiştirir, burada site 1 proteaz ve site 2 proteaz aracılığıyla aktif forma bölünür (Şekil 2.1). Daha sonra aktif transkripsiyon faktörü olarak çekirdeğe taşınır (Ye vd., 2000). ATF6'nın önemli hedef genleri arasında GRP78, XBP1 ve CHOP yer alır (Shen vd., 2004).

2. 3. IRE1 Sinyal Yolağı, evrimsel olarak en korunmuş ER stresi dönüştürücüsü olarak IRE1 α , sitozolik bölgesinde serin treonin kinaz ve endoribonükleaz alanları içerir. Diğer transmembran proteinlerde olduğu gibi normal koşullar altında IRE1, GRP78 ile etkileşim halinde aktif olmayan bir formda kalır. Stres durumunda özellikle GRP78'in ayrılması sonunda IRE1 α sitoplazmaya salınır ve her yerde ifade edilen XBP1 (XBP1u) mRNA'sından 26 nükleotit uzaklaştırılarak XBP1'in eklenmiş formunun (XBP1s) oluşmasını katilizeleyen aktif bir endonükleaz olur (Şekil 2.1). XBP1-s genellikle UPR'nin IRE1 kolunun indüksiyonu için uygun bir belirteç olarak kabul edilir, çünkü XBP1 yalnızca stres koşulları altında eklenir (Abraham vd., 2012). XBP1s'ler ER şaperonlarının, özellikle GRP78 seviyelerinin artmasına ve böylece ER homeostazını koruyan bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (Lee, 2005). Bununla birlikte, ER stresine neden olan birincil uyarıcı, uzun veya şiddetli ise öncelikle apoptoz ile hücre ölümünü indükler (Heath-Engel vd., 2008).

3. ER Stresi Tarafından İndüklenen Üç Ana Kanonik Apoptoz Yolağı

UPR sinyali, ER homeostazının restorasyonu ve normal ER işlevinin sürdürülmesi için son derece önemlidir. Yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinleri ER lümeninde biriktiğinde, bu ER stres kaynağını iyileştirmek için UPR sinyali aktif hale gelir. Bununla birlikte, yanlış katlanmış ya da katlanmamış protein birikimi kalıcıysa ve stres giderilmezse apoptoz CHOP, Jun N-terminal kinaz (JNK) (Szegezdi vd., 2006) ve kaspaz 12'nin aktivasyonu ile indüklenir (Szegezdi vd., 2003).

3. 1. CHOP Sinyal Yolağı

Büyüme durması ve DNA hasarı indüklenebilir gen 153 (GADD153) olarak tanımlanan CHOP, DNA hasarına cevap veren bir faktör olarak tanımlanmıştır. Şiddetli veya uzun süreli ER stres koşulları altında, UPR'nin üç kolu da CHOP transkripsiyonunu indükleyebilir; bununla birlikte PERK-eIF2 α -ATF4 yolunun, CHOP protein ekspresyonunun yukarı düzenlemesinde gerekli olduğu gösterilmiştir. GRP78, ATF4'ü tetiklemek için PERK'den serbest kalarak, CHOP ifadesinin yukarı düzenlemesine neden olur (Szegezdi vd., 2006).

ER stresinin neden olduğu apoptozda CHOP'un rolü beklenen sıklıkta doğan ve fenotipik olarak normal görünen *Chop*^{-/-} farelerde gösterilmiştir. Bu çalışma *Chop*^{-/-} fare embriyonik fibroblastlarında, CHOP eksikliğinin ER stresi kaynaklı apoptozda kısmi direnç sağladığını ortaya koymuştur (Zinszner vd., 1998).

3. 2. JNK Sinyal Yolağı

ER stresindeki ikinci apoptotik yol, JNK yolunun aktivasyonudur. JNK'lar, gen ekspresyonunu düzenleyen ve strese yanıt olarak apoptoz ve hayatta kalma arasındaki seçimi belirlemeye katılan sinyal iletim proteinleri ailesini oluşturur. Etkinleştirilmiş IRE1, TNF reseptörü ile ilişkili faktör 2 (TRAF2) ve Mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz 5 (ASK1)'e bağlanır ve JNK aktivasyonuna yol açan IRE1-TRAF2-ASK1 kompleksinin oluşumuyla sonuçlanır (Urano vd., 2000). JNK birçok B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) aile üyelerini fosforiller, sitokrom c salınımını, kaspaz aktivasyonunu ve apoptozu teşvik eder (Cao ve Kaufman, 2012).

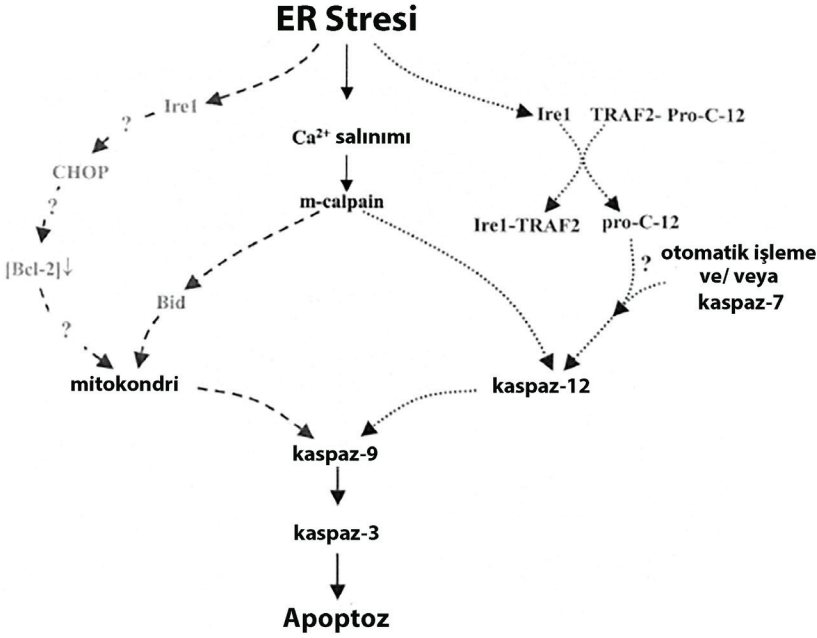
İnsan JNK'leri *jnk1*, *jnk2* ve *jnk3* olmak üzere üç gen tarafından kodlanmıştır (Gupta vd., 1996). Karşılık gelen murin genleri de tanımlanmıştır (Kyriakis vd., 1994). JNK1 ve JNK2, birçok dokuda yaygın olarak ifade edilirken, JNK3 tercihen nöronal dokularda ifade edilir. JNK'nin fizyolojik fonksiyonları genetik analiz ile incelenmiştir. *Jnk1*^{-/-}, *jnk2*^{-/-} ve *jnk3*^{-/-} tek mu-

tant farelerde genel bir anormallik gözlenmemiştir. Normal farelere kıyasla *jnk3*^{-/-} farelerin hipokampusunda eksitoksisite kaynaklı apoptozun olmadığı belirtilmiştir (Yang vd., 1997). *Jnk1/jnk3* ve *jnk2/jnk3* eksikliği olan farelerin normal olarak geliştiği gözlenirken; *jnk1/jnk2* eksik farelerin embriyonik olarak ölümcül olduğu ve beyin dokularında apoptozda ciddi düzensizliklerin olduğu belirtilmiştir (Kuan vd., 1999).

3. 3. Kaspaz 12 Sinyal Yolağı

Kaspaz 12, ER stresinin neden olduğu apoptozun temel bir aracısı olduğu önerilmiştir (Szegezdi vd., 2003). Kaspaz 12 yalnızca kemirgenlerde ifade edilir; insan homoloğu evrim sırasında çeşitli mutasyonlarla susturulmuştur. *Kaspaz 12*^{-/-} fare embriyonik fibroblast hücrelerinin, özellikle ER stres indükleyen ajanlara karşı kısmi direnç sergilediğinin gösterilmesi (Nakagawa vd., 2000) kaspaz 12'nin ER stresi kaynaklı apoptozda önemli bir rol üstlendiğini düşündürmektedir.

Kaspaz 12, ER stresi tarafından aktif hale getirilir, fakat ölüm reseptörü aracılı (veya mitokondri hedefli apoptotik sinyaller) tarafından etkinleştirilmez. Kaspaz 12 aktivasyon mekanizmasını araştıran son çalışmalar birkaç model önermektedir. Pro-kaspaz 12 adaptör molekülü TRAF2 aracılığıyla IRE1alfa ile etkileşime girebilir. ER stresi nedeniyle pro-kaspaz 12, TRAF2 homodimerizasyonundan salınır ve otomatik işlemeye girer (Şekil 3.3.1) (Yoneda vd., 2001). Pro-kaspaz 12 aktivasyonunun bir başka önerilen mekanizması, ER stresi sırasında ER'den salınan Ca^{+2} 'nin m-kalpain'i aktif hale getirmesi ve m-kalpainin sitozolden ER'ye yer değiştirmesi ile kaspaz 12'nin pro alanını ayırmasıdır (Nakagawa ve Yuan, 2000). Önerilen bu mekanizmanın yanı sıra, kaspaz 12'nin kaspaz 7 (Rao vd., 2001)'nin aktivasyonu ile aktif hale geçtiği bildirilmiştir (Şekil 3.3.1). Aktif hale geçen kaspaz 12, ER'den sitozole doğru yer değiştirir. Burada prokaspaz 9'u doğrudan böler ve bu da efektör kaspaz 3'ü etkinleştirir (Morishima vd., 2002).



Şekil 3.3.1. Kaspaz 12 ve ER stresi aracılı apoptotik yolağı gösteren şema (Szegezdi vd., 2003).

4. Katlanmamış Protein Cevabı ve İlişkili Hastalıklar

Hafif ve geçici ER stresi koşulları altında UPR, hayatta kalmayı teşvik edebildiği gibi tersine, ER stresi uzun süreli ve şiddetli olursa da apoptoz sinyal moleküllerini aktif hale geçirerek hücre ölümünü teşvik edebilir. Şiddetli ER stresi altında hücre ölümü, organizmaları yanlış katlanmış proteinlerden, birçok yaygın hastalıklardan diabetes mellitus (Back vd., 2012), retinopatiler (Rana vd., 2014) ve akut akciğer hasarı (Hu vd., 2015) gibi korumasına rağmen, bu duruma hücre ölümünü indükleyen şiddetli ER stresi de neden olabilir.

KAYNAKLAR

- Abraham T, Pin CL, Watson AJ. 2012. Embryo collection induces transient activation of XBP1 arm of the ER stress response while embryo vitrification does not. *Mol Hum Reprod* 18:229-242.
- Araki E, Oyadomari S, Mori M. 2003. Endoplasmic reticulum stress and diabetes mellitus. *Intern Med* 42:7-14.
- Back SH, Kang SW, Han J, Chung HT. 2012. Endoplasmic reticulum stress in the beta-cell pathogenesis of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2012:618396.
- Back SH, Kaufman RJ. 2012. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu Rev Biochem* 81:767-793.
- Cao SS, Kaufman RJ. 2012. Unfolded protein response. *Curr Biol* 22:R622-626.
- Gao Q, Goodman JM. 2015. The lipid droplet-a well-connected organelle. *Front Cell Dev Biol* 3:49.
- Gupta S, Barrett T, Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Sluss HK, Derijard B, Davis RJ. 1996. Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors. *EMBO J* 15:2760-2770.
- Han J, Back SH, Hur J, Lin YH, Gildersleeve R, Shan J, Yuan CL, Krokowski D, Wang S, Hatzoglou M, Kilberg MS, Sartor MA, Kaufman RJ. 2013. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nat Cell Biol* 15:481-490.
- Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. 2000. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell* 5:897-904.
- Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calton M, Sadri N, Yun C, Popko B, Paules R, Stojdl DF, Bell JC, Hettmann T, Leiden JM, Ron D. 2003. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 11:619-633.
- Heath-Engel HM, Chang NC, Shore GC. 2008. The endoplasmic reticulum in apoptosis and autophagy: role of the BCL-2 protein family. *Oncogene* 27:6419-6433.
- Hu R, Chen ZF, Yan J, Li QF, Huang Y, Xu H, Zhang XP, Jiang H. 2015. Endoplasmic Reticulum Stress of Neutrophils Is Required for Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lung Injury. *J Immunol* 195:4802-4809.
- Kaufman RJ. 2004. Regulation of mRNA translation by protein folding in the endoplasmic reticulum. *Trends Biochem Sci* 29:152-158.
- Kaufman RJ, Scheuner D, Schroder M, Shen X, Lee K, Liu CY, Arnold SM. 2002. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:411-421.
- Kimball SR. 1999. Eukaryotic initiation factor eIF2. *Int J Biochem Cell Biol* 31:25-29.

- Krebs J, Agellon LB, Michalak M. 2015. Ca(2+) homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 460:114-121.
- Kuan CY, Yang DD, Samanta Roy DR, Davis RJ, Rakic P, Flavell RA. 1999. The Jnk1 and Jnk2 protein kinases are required for regional specific apoptosis during early brain development. *Neuron* 22:667-676.
- Kyriakis JM, Banerjee P, Nikolakaki E, Dai T, Rubie EA, Ahmad MF, Avruch J, Woodgett JR. 1994. The stress-activated protein kinase subfamily of c-Jun kinases. *Nature* 369:156-160.
- Lee AS. 2005. The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods* 35:373-381.
- Lee J, Ozcan U. 2014. Unfolded protein response signaling and metabolic diseases. *J Biol Chem* 289:1203-1211.
- Lin T, Lee JE, Kang JW, Shin HY, Lee JB, Jin DI. 2019. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Unfolded Protein Response (UPR) in Mammalian Oocyte Maturation and Preimplantation Embryo Development. *Int J Mol Sci* 20.
- Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, Shibata T, Yasuhiko Y. 2002. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem* 277:34287-34294.
- Nakagawa T, Yuan J. 2000. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol* 150:887-894.
- Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. 2000. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 403:98-103.
- Osowski CM, Urano F. 2011. Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. *Methods Enzymol* 490:71-92.
- Porter KR, Claude A, Fullam EF. 1945. A Study of Tissue Culture Cells by Electron Microscopy : Methods and Preliminary Observations. *J Exp Med* 81:233-246.
- Porter KR, Kallman FL. 1952. Significance of cell particulates as seen by electron microscopy. *Ann N Y Acad Sci* 54:882-891.
- Rana T, Shinde VM, Starr CR, Kruglov AA, Boitet ER, Kotla P, Zolotukhin S, Gross AK, Gorbatyuk MS. 2014. An activated unfolded protein response promotes retinal degeneration and triggers an inflammatory response in the mouse retina. *Cell Death Dis* 5:e1578.
- Rao RV, Hermel E, Castro-Obregon S, del Rio G, Ellerby LM, Ellerby HM, Bredesen DE. 2001. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J Biol Chem* 276:33869-33874.
- Scriven P, Coulson S, Haines R, Balasubramanian S, Cross S, Wyld L. 2009. Activation and clinical significance of the unfolded protein response in breast

- cancer. *Br J Cancer* 101:1692-1698.
- Shen X, Zhang K, Kaufman RJ. 2004. The unfolded protein response--a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. *J Chem Neuroanat* 28:79-92.
- Szegezdi E, Fitzgerald U, Samali A. 2003. Caspase-12 and ER-stress-mediated apoptosis: the story so far. *Ann N Y Acad Sci* 1010:186-194.
- Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. 2006. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 7:880-885.
- Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, Ron D. 2000. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 287:664-666.
- Wischnitzer S. 1974. The nuclear envelope: its ultrastructure and functional significance. *Endeavour* 33:137-142.
- Yang DD, Kuan CY, Whitmarsh AJ, Rincon M, Zheng TS, Davis RJ, Rakic P, Flavell RA. 1997. Absence of excitotoxicity-induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the *Jnk3* gene. *Nature* 389:865-870.
- Ye J, Rawson RB, Komuro R, Chen X, Dave UP, Prywes R, Brown MS, Goldstein JL. 2000. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell* 6:1355-1364.
- Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, Yui D, Gomi F, Katayama T, Tohyama M. 2001. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem* 276:13935-13940.
- Yoshida H, Okada T, Haze K, Yanagi H, Yura T, Negishi M, Mori K. 2001. Endoplasmic reticulum stress-induced formation of transcription factor complex ERSF including NF-Y (CBF) and activating transcription factors 6alpha and 6beta that activates the mammalian unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 21:1239-1248.
- Zhang JY, Diao YF, Oqani RK, Han RX, Jin DI. 2012. Effect of endoplasmic reticulum stress on porcine oocyte maturation and parthenogenetic embryonic development in vitro. *Biol Reprod* 86:128
- Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, Lightfoot RT, Remotti H, Stevens JL, Ron D. 1998. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 12:982-995.