

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR CİLT 1

EDİTÖRLER

PROF. DR. CEM EVEREKLIOĞLU
UZMAN DR. MEHMET ERTEN

MART 2022

gece
kitaplığı

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. Cem EVEREKLİOĞLU
Uzman Dr. Mehmet ERTEN
Birinci Basım / First Edition • © Mart 2022
ISBN • 978-625-430-048-6

© 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 Cilt 1

Mart 2022

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Cem EVEREKLIÖĐLU¹

Uzman Dr. Mehmet ERTEN²

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye,

E-mail: evereklioglu@erciyes.edu.tr

² Tıbbi Biyokimya Uzmanı, E-mail:mehmeter23@gmail.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ORTODONTİDE REZORPSİYON

Çağrı YEŞİLDAĞ, Fundagül Bilgiç ZORTUK1

BÖLÜM 2

KORUYUCU VE DURDURUCU ORTODONTİK TEDAVİLER

Ayşe YILDIZ, Esra Ceren TATLI.....29

BÖLÜM 3

HELİCHRYSUM PLİCATUM SUBSP. PSEUDOPLİCATUM KAPİTULUMLARININ BİYOAKTİVİTE YÖNLENDİRMELİ ANTİTİROZİNAZ AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ

Leyla GÜVEN , Yusuf KAYA, Esen SEZEN KARAOĞLAN59

BÖLÜM 4

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE ÇOCUK DIŞ HEKİMLİĞİNDE PEDİATRİK KURON UYGULAMALARI

Onur GEZGİN, Betül GÜNEY ÇILDAN.....85

BÖLÜM 5

LİSE ÖĞRENCİLERİNDE TEKNOLOJİ BAĞIMLILIĞI: AĞRI İLİ ÖRNEĞİ

Burcu DEMİR GÖKMEN97

BÖLÜM 6

RETT SENDROMU VE OKSİDATİF STRES

Didem Damla BOZKURT, Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU 113

BÖLÜM 7

GENİSTEİNİN ANTIİNFLAMATUVAR VE NÖROLOJİK ETKİLERİ

Füsun ERTEN125

BÖLÜM 8

DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN POLİETER ETER KETON MATERYALİNİN ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Esmâ Nur Karanfil OKUTAN, Faik TUĞUT135

BÖLÜM 9

HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE LİKOPEN

Mehmet ERTEN159

BÖLÜM 10

DİŞ HEKİMLİĞİNDE REZİN SİMANLAR VE BİYOUYUMLULUKLARI

Ayşegül GÖZE SAYGIN, Murat ÜNAL169

BÖLÜM 11

TOPLU BESLENME HİZMETİ VEREN KURUM MUTFAĞINDA ÇALIŞAN PERSONELİN HİJYEN VE SANİTASYON AÇISINDAN İNCELENMESİ: İSTANBUL ÖRNEĞİ

Hülya DEMİR, Ayşegül YAĞIZ187

BÖLÜM 12

APİLARNİL VE HAYVAN BESLEMEDE KULLANIMI

Fatma KARAGÖZOĞLU, Saliha BEDİZ ŞAHİN205

BÖLÜM 13

ÇOCUKLARIN ERKEN DİŞ KAYIPLARINDA PROTETİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İlay ÖZÇELİK BULUT, Ebru HAZAR BODRUMLU229

BÖLÜM 14

RADYASYONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

Dilek KUZAY253

BÖLÜM 15

DEPRESİF BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİNDE FİZİKSEL EGZERSİZ

Evrin ÇELEBİ273

BÖLÜM 16

ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE YENİ AJAN- LUMATEPERON

Erhan BALLI293

BÖLÜM 17

MALİGN HİPERTERMİ

Narin KÜÇÜK, Abdullah DADAK, Hatice ERDEM,

İlyas KÜÇÜK305

BÖLÜM 18

ÇOCUKLARDA FONKSİYONEL KABIZLIK VE FİZİYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Betül YILDIRIM, Betül TAŞPINAR315

BÖLÜM 19

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA ŞEFFAF PLAK TEDAVİLERİ

İlter Burak KÖSE, Eyüp Burak KÜÇÜK331

BÖLÜM 20

ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASINDA (NAFLD) GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİYOBELİRTEÇLERİN TANIDAKİ YERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa CENGİZ, Abdurrahman ŞAHİN359

BÖLÜM 21

KARDİYAK REHABİLİTASYONDA ALTERNATİF EGZERSİZ UYGULAMALARI

Gülşah BARĞI, Ayşe AKKUŞ, Ebru KÖSE379

BÖLÜM 22

DONÖR HEPATEKTOMİ CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF ANALJEZİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Gülçin HACİBEYOĞLU403

BÖLÜM 23

DİŞ AŞINMALARI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Özlem SEÇKİN KELTEN, Almila ÖĞÜT427

BÖLÜM 24

KANSER, DNA METİLASYONU VE HİPOKSİ İLİŞKİSİ

Dilek DÜZGÜN ERGÜN445

BÖLÜM 25

KIKIRDAK DOKU İLE OSTEOARTRİT İLİŞKİSİ

İlkay PİŞKİN467

BÖLÜM 26

VETERİNER HEKİMLİKTE BEYİN OMURİLİK SIVISININ MUA-YENESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Mert SEZER, Enes AKYÜZ, Erdoğan UZLU483

BÖLÜM 27

FARELERDE AKCİĞER GELİŞİMİ

Göksel DOĞAN, Levent KARAGENÇ501



1 Dt., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-7482-7700

2 Doç.Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye. ORCID ID:0000-0001-9008-2297

GİRİŞ

Kök rezorpsiyonu, çeşitli sebeplerle odontoklastların sement, dentin gibi dişin sert dokularında meydana getirdiği aşındırmalardır. Daimi dişlerdeki kök rezorpsiyonları genellikle patolojiktir. Bu rezorpsiyonlara kök kanalındaki pre dentin, kanalın dışında odontoblastlar, sementoblastlar ve presementum karşı koyarak aşınmayı önler. Pre dentin ve presement mekanik olarak zarar görürse yapım aşaması sekteye uğrar ve rezorpsiyon süreci başlar. Rezorpsiyon sürecinde sement ve dentinin kaybolduğu yerlerde periodontal ligament kaynaklı fibrovasküler dokular oluşur. İleri durumlarda ise sement benzeri sert dokunun çökeldiği görülür.

Ortodontik tedaviler ile dişlere kuvvet uygulandığında, bazen kök rezorpsiyonlarına sebep olunabilmektedir. Bu ortodontik tedavinin bir yan etkisi sayılabilir. Bu konu ile alakalı yapılmış birçok çalışma vardır. Ortodontik tedavi gören bireylerde yapılan bazı çalışmalarda kök rezorpsiyonu oranının %0 ile %100 arasında değiştiği gösterilmiştir (Harry & Sims, 1982; Mayoral, 1982). İnsidans aralığının bu kadar geniş olmasının birçok sebebi vardır. Bunları 4 ana başlık altında inceleyebiliriz.

- 1)Biyolojik faktörler
- 2)Mekanik faktörler
- 3)Kombine biyolojik ve mekanik faktörler
- 4)Diğer faktörler

Biyolojik faktörler içerisinde cinsiyet,genetik,kronolojik ve dental yaş, beslenme, sistemik faktörler, kötü alışkanlıklar, dişin anatomik yapısı, travma, dişin endodontik tedavi görüp görmemiş olması, diş çevreleyen alveoler kemiğin yapısı, ortodontik tedaviden önce kök rezorpsiyonu olup olmadığı, maloklüzyonun tipi, dişin rezorpsiyona karşı yatkınlığı gibi faktörler vardır. Mekanik faktörler ise ortodontik kuvvetin miktarı ve tipi, kullanılan apareyler örnek gösterilebilir. Aktif tedavi süresi,ortodontik tedavi sırasında teşhis edilen kök rezorpsiyonu, relaps ve apareyin sökümünden sonra oluşan rezorpsiyonlar biyolojik ve mekanik faktörlerin kombinasyonuna örnek gösterilebilir. Bunların dışında dişin vitalitesi ve krestal kemik kaybı ile dişin stabilitesinin kök rezorpsiyonu ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

KÖK REZORPSİYONU

Rezorpsiyon Nedir?

Rezorpsiyon, vücutta var olan veya dışardan vücuda giren maddelerin eritilerek ortadan kaldırılmasıdır.Diş köklerinde görülmesi durumuna kök rezorpsiyonu denilmektedir. Fizyolojik veya patolojik olabilmektedir. Süt dişlerinin köklerinde görülen rezorpsiyonlar fizyolojik bir süreçken, daimi dişlerdeki rezorpsiyonlar patolojiktir.

Radyografinin 1927 senesinde gelişimiyle, Ketcham, diş kökünde oluşan tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimleri net bir şekilde göstererek kök rezorpsiyonlarıyla ilgili bilimsel çalışmalara öncü olmuştur. Araştırmacı, ilk çalışmasında 224 kişinin %22 sinde kök rezorpsiyonu tespit etmiştir. Bir diğer çalışmasında 500 hastanın %21 inde kök rezorpsiyonu oluştuğunu tespit etmiştir (Ketcham, 1927).

Ortodontik tedavinin komplikasyonlarından biri, diş hareketi esnasında köke uygulanan baskıdan kaynaklanan kök rezorpsiyonudur. Devamlı baskı kökün apikal üçlüsünde rezorpsiyon yapan hücreleri uyarır ve kök boyunda azalmaya neden olur. Dişler genellikle asemptomatiktir ve pulpa, uygulanan kuvvet çok şiddetli olup apeksteki damarlara zarar verene kadar genelde vitaldir.

Kök rezorpsiyonu kökün içinde veya dışında olabilir. Dişin pulpal yüzeyinde ise internal kök rezorpsiyonu, periodontal ligament yüzeyinde ise eksternal kök rezorpsiyonu adını alır. Eksternal apikal kök rezorpsiyonu ortodontik tedavi sonrasında birçok biyolojik ve mekanik faktörden etkilenerek oluşur. Bu sürecin sonunda hücreli sementle tamir oluşmasına rağmen yine de kalıcı bir hasar meydana gelir. Kök yüzeyindeki klastik hücre aktivitelerinin sonucu oluşan bu durum kök boyunda kısılmaya neden olur.

Radyografik olarak rezorpsiyon genellikle kökün apikal üçlüsünde izlenir ve kök ile kemikte radyolusent bulgu vermez. Diş sınırlarının normalden daha kısa şekilde görülmesi ile karakterizedir.

Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler

Genetik

Yapılan çalışmalar genetiğin kök rezorpsiyonunda etkili olduğunu gösterse de bu konuyla ilgili yapılmış çok fazla çalışma yoktur. Haris ve ark. 1 (Harris, Kineret, & Tolley, 1997), 1997 deki çalışmalarında eksternal apikal kök rezorpsiyonunun yüksek oranda kalıtsal olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kardeş çiftler kullanılmış ve yüksek kalıtsal geçiş bulunmuş (%70) ancak, hangi genlerin etkili olduğu belirlenememiştir.

Sistemik Faktörler

Kemik remodellingi ve turnoverını genellikle paratiroid hormonu düzenler. Bunda D vitamininin de etkisi vardır. Kalsiyumun normalin altına inmesi paratiroid hormon salgısını artırır. Bu durum devam ettiğinde sekonder hiperparatiroidizm oluşur. Hipokalsemi de hiperparatiroidizmle aktif vitamin D metabolitinin oluşumunu indükler. Bu da osteoklastik aktiviteyi başlatır. Bu şartlar altında, normal ortodontik diş hareketi esnasında, kemik rezorpsiyonunun yanı sıra, kök rezorpsiyonu da oluşur.

Hipertiroidizm tedavi edilmediğinde kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır. Poumpros ve ark (Poumpros, Loberg, & Engström, 1994) , sistemik olarak tiroksin verilen ratlarda, deneysel diş hareketi sonucunda oluşan kök rezorpsiyonunda belirgin bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Verna ve ark. (Verna, Dalstra, & Melsen, 2003) ise, ratlarda hipertiroidizm ve hipotiroidizm oluşturarak kemik turnover'ının ortodontik kök rezorpsiyonu üzerindeki etkilerini incelemişler ve kemik turnover'ı hızının kök rezorpsiyonunu etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır.

Allerjik reaksiyonların kök rezorpsiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Etkilenen dokuda bağışıklık hücreleri birikmekte ve aşırı miktarda sinyal moleküllü üretilmektedir. Oluşan moleküller kan yoluyla ligamente ve kemiğe ulaşabilmektedir. Bu sebeple, anamnezde alerji hikayesi var olan bir hastada bu bilgiler dikkate alınmalı ve kök rezorpsiyonu açısından riskli kabul edilmelidir. Alerjik astımı olan bir hastada serum IL-6 seviyesi yüksek bulunmuştur. Atopik dermatid tanısı olan hastalarda serum IL-2 seviyesinde artış görülmüştür (Yokoyama et al., 1995). Astımlı hastalarda tedavi sonrasında dişler değerlendirilmiş ve posterior dişlerde kök rezorpsiyonunun artmış olduğu bulunmuştur (McNab, Battistutta, Taverne, & Symons, 1999).

Kronolojik Yaş

Yetişkin hastalarda dişlerin çevresindeki destek dokular histolojik yapılarındaki farklılık sebebiyle ortodontik kuvvetlere gençlere göre daha farklı cevap vermektedir. Yetişkinlerde dişlerin çevresindeki kemik dokusu daha yoğun ve ilik boşlukları bakımından daha az lameller kemikten oluşmaktadır. Osteoblast sayısı gençlere oranla daha az sayıdadır. Bu sebeplerden dolayı yetişkinlerde hücresel aktivite düşük ve kollajen turnoverı yavaştır. Ancak tüm bunlar kök rezorpsiyonundan çok diş hareketinin geç olmasına sebep olmaktadır. Yetişkinlerde dişlerin apikal üçlüsünde sement dokusu daha kalındır. Bu da dişleri rezorpsiyona karşı daha dirençli hale getirmektedir. Güncel çalışmalar sonucunda periodontal olarak sağlıklı kişilerde yaş ve ortodontik tedaviye bağlı kök rezorpsiyonu arasında bir ilişki bulunmadığı sonucuna ulaşılabilmektedir (Sameshima & Sinclair, 2001). Ancak yapılan çalışmalar sadece apikal kök rezorpsiyonu ile ilgilidir.

Cinsiyet:

Cinsiyetler arasında en önemli farkı testosteron ve östrojen hormonları ve bunların kemikteki etkileri oluşturmaktadır. Bu iki hormon da kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemikteki densiteyi artırır.

Ortodontik tedavi ile cinsiyetin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında çoğunlukla aralarında önemli bir ilişki bulunamamıştır (Beck & Harris, 1994; Goldin, 1989).

Newman yaptığı bir çalışmada kadınlarda rezorpsiyonun daha sık

görüldüğünü belirtmiştir (NEWMAN, 1975). Ayrıca Levandeer da 6-9 aylık tedaviden sonra şiddetli kök rezorpsiyonunun kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir (Levander & Malmgren, 1988).

Dentisyon:

- **Kök gelişimi:**

Kök gelişimini tamamlamamış dişler ortodontik tedavi sırasında da gelişimlerine devam etmektedir. Fakat gelişimi tamamlandıktan sonraki uzunlukları beklenenden daha az olabilmektedir. Linge ve ark. (L. Linge & Linge, 1991) farkın anterior dişlerde 0. 5 mm olduğunu rapor etmiştir. Daimi dişlenmede apikal kök gelişiminin tamamlanması ilk olarak maksiller birinci molar dişte 7 yaşında gerçekleşir. 8 yaşında maksiller ve mandibuler santral keserlerin; 10 yaşında ise laterallerin kök gelişimi tamamlanmaktadır. Üçüncü molar dişler dışında bütün sürekli dişlerin gelişimi ortalama 15 yaşlarında tamamlanmaktadır. Buna dayanarak rezorpsiyon oluşumunun en erken değerlendirilebileceği yaş 7 yaş ve sonrasıdır.

- **Kök-kron morfolojisi:**

Birçok çalışma, anormal kök formunun ve invajinasyon, taurodontism gibi morfolojik özelliklerin, artmış kök boyunun, aplazilerin kök rezorpsiyonu riskini artırdığını göstermektedir. Sameshima ve Sinclair'e (Sameshima & Sinclair, 2001) yaptıkları bir çalışmada, Edgewise apareylerle tedavi edilmiş 868 hastaya ait periapikal filmleri inceledikten sonra, sırası ile dilasere, şişe formunda ve sivri sonlanan köklerin en yüksek rezorpsiyon riskine sahip olduğu, küntleşmiş köklerde ise rezorpsiyon riskinin daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Tedavi öncesinde external kök rezorpsiyonu varlığında rezorpsiyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Travmaya uğramış dişler için de aynı durum geçerlidir. Ortodontik tedavi sonrasında ortalama kök uzunluğu kaybı, travmaya uğramış dişlerde 1.07 mm; travma geçirmemiş dişlerde 0. 64 mm olarak bildirilmiştir (L. Linge & Linge, 1991).

- **Spesifik diş hassasiyeti:**

Ortodontik tedaviden sonra, kök rezorpsiyonu oluşması ihtimali çok yüksektir. Bu hemen hemen her diş için geçerlidir. Araştırmaların sonuçlarına göre rezorpsiyonun en sık görüldüğü dişler sırasıyla; maksiller lateraller, maksiller santraller, alt birinci molarlar (distal kökleri), mandibular ikinci premolarlar ve maksiller ikinci premolarlardır (Reitan, 1969).

Maloklüzyon tipi:

Bu konu ile ilgili birçok çalışma olsa da maloklüzyon tipini kök rezorpsiyonu açısından bir kurala bağlamak çok zordur. Ortak sonuçlara göre artmış overjetin (Sameshima & Sinclair, 2001) ve açık kapanışın (Harris & Butler, 1992) maksiller keserler için risk faktörü olduğu, Angle sınıflamasının etkili olmadığı ve overbite'in etkisinin belirsiz olduğu yönündedir.

Diş Hareketi Tipi:

- Devrilme (tipping)-tork:

Tipping hareketi fizyolojik diş hareketine en yakın hareket şeklidir. Bu sebeple güvenli olarak görünse de uzun süreli kuvvetlerde hafif kuvvetlerle de rezorpsiyon oluşabilmektedir. Baumrind ve ark. (Baumrind, Korn, & Boyd, 1996) kök apeksinin 1mm posterior hareketi ile ortalama 0.49 ± 0.14 mm apikal kök rezorpsiyonu olduğunu bildirmişlerdir.

- İntrüzyon:

İntrüziv kuvvetler her ne şekilde yapılırsa yapılısın kök rezorpsiyonu riskini artırmaktadır. Bu daha çok kökün şeklinden dolayı oluşan biyomekanik bir sonuçtur. Kökün konik şekli dolayısıyla ortodontik kuvvetlerin dikey bileşenleri kök ucunda yoğunlaşmakta ve bu alanda lokalize bir iskemik nekroza sebep olmaktadır. Bunun sonucunda premenet açığa çıkmakta ve odontoklastlar bu alanda yoğunlaşmaktadır. Yapılan çoğu çalışmada, intrüzyonun apikal kök rezorpsiyonu riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (McFadden, Engstrom, Engstrom, & Anholm, 1989).

- Paralel (bodiliy) hareket:

Ortodontik tedavide en çok istenen hareket paralel harekettir. Bu hareket tipinde ideal kuvvet ideal süre boyunca uygulandığında hiyalinizasyon ve kök rezorpsiyonu minimum seviyede oluşmaktadır (Reitan, 1969). Pratik olarak elde edilmesi çok zordur.

Tedavi ile İlgili Faktörler

- **Tedavi Süresi:**

Tedavi süresi ile kök rezorpsiyonunun arttığı bir çok çalışmada bildirilmiştir. Satu ve Jaakko yaptıkları bir çalışmada 625 hastadan kök rezorpsiyonu olmayanlarda ortalama tedavi süresini 1.5 yıl; şiddetli kök rezorpsiyonu olan hastalarda ise 2.3 yıl olarak bulmuşlardır. Levander ve Malmgren (Levander & Malmgren, 1988), 6-9 aylık tedavi sonrasında incelenen dişlerin %34'ünde rezorpsiyon görülürken bu oranın 19 aylık tedavi sonucunda %56 ya çıktığını, Goldin (Goldin, 1989) ise yılda 0.9 mm apikal kök kaybı olduğunu bildirmiştir.

- **Diş Çekimi:** Diş çekiminin kök rezorpsiyonunu etkilediği çalışmalar olmakla birlikte etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Horiuchi, Hotokezaka, & Kobayashi, 1998).

- **Sınıf II elastikler:** Elastiklerin uzun süre kullanılmaları sonucunda elastiklerin etkilediği özellikle kanin ve molar dişlerde rezorpsiyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Mirabella & Årtun, 1995).

- **Köşeli tel kullanımı:** Köşeli teller dişlere aktif tork uyguladığından uzun süre kullanımının rezorpsiyon riskini arttırdığı bildirilmiştir. Sa-

meshima ve Sinclair (Sameshima & Sinclair, 2001), ark telinin köşeli ya da yuvarlak olması veya elastik kullanımı ile kök rezorpsiyonu arasında ilişki bulunmadığını bildirmiştir.

Ortodontik Kuvvet ile İlgili Faktörler

- **Kuvvetin büyüklüğü:**

Kök rezorpsiyonu hyalinize alanların yok edilmesi ile ilgilidir. Hyalinizasyon derecesini ise kuvvetin büyüklüğü belirler. Hafif kuvvetler hafif hyalinizasyon oluştururken, ağır kuvvetlerde hyalinize alan yoğunlaşır ve sekonder hyalinizasyon oluşur. Bu sebeple uygulanacak kuvvetin derecesi önem taşımaktadır. Bunun için optimum kuvvet uygulanmalıdır. Optimum kuvvet istenen hareketin miktarı, hareketin tipine göre değişiklik gösterebilir. Bir çalışmada bu kuvvetin ortalama 50 gram olduğu belirtilmiştir (Reitan, 1985).

- **Kuvvetin tipi:**

Kuvvet tipine bakıldığında araştırmacıların büyük çoğunluğu aralıklı veya kesikli kuvvetlerin dinlenme imkanı sağladığından daha düşük seviyede rezorpsiyona neden oluşunu belirtmektedir (Owman-Moll, Kurol, & Lundgren, 1995). Süper elastik teller ve paslanmaz çelik telin karşılaştırıldığı çalışmada elastik tellerle dişlerin çeliğe göre daha hızlı hareket ettiği görülmüştür. Histolojik incelemede rezorpsiyon lakünalarının derinliğinin aynı olduğu görülmüştür. Fakat çaplarına bakıldığında elastik tellerde %140 oranında artış olduğu görülmüştür (Weiland, 2003).

- **Kaninlerin ektopik erüpsiyonu:**

Maksiller daimi keserlerde kaninlerin baskısı sebebiyle kök rezorpsiyonu görülme sıklığı %12 olarak belirtilmiştir. Kızlarda erkeklerden 4 kat daha çok görülmektedir.⁴¹ Kaninin sürme yaşından dolayı bu durum genellikle 10-11 yaşlarından sonra görülmektedir. Palatinalden dikey olarak süren kaninler, süt kaninlerin erken çekimi ile düzelebilmektedir. Daha mezialde veya horizontal olarak süren kaninlerde ise keser dişlerin köklerinde rezorpsiyon yaratma riski daha yüksektir. Bu durumda özellikle lateral dişler risk altındadır. Kaninlerin tüberkül tepesi özellikle lateral dişlerin mezial apikaline baskı uygulayarak o bölgede rezorpsiyona sebep olmaktadır (Ericson & Kurol, 2000).

- **Mekaniklerin Etkisi:**

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konunun incelenmesi için örnek olarak begg tekniği ve edgewise tekniği kıyaslanmıştır. Bir çalışmada Begg tekniğinin Edgewise tekniğine göre kök rezorpsiyonu açısından 2,3 kat daha fazla riskli olduğu belirlenmiştir (McNab, Battistutta, Taverne, & Symons, 2000). Mauragani ve ark. , standart ve straight wire edgewise tekniklerini karşılaştırdığı çalışmalarında standart edgewise

kullanılan hastalarda maksiller keser dişlerde daha çok rezorpsiyon olduğunu belirtmişlerdir (Mavragani, Vergari, Selliseth, Bøe, & Wisth, 2000). Bir çalışmada standart edgewise, begg ve straight wire teknikleri karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı belirtilmiştir (Parker & Harris, 1998).

- **Diğer Faktörler:**

Kronik Travma: Dil baskısı, tırnak ısırma ve parmak emme gibi alışkanlıklar kronik travma yaratmakta ve kök rezorpsiyonuna sebep olabilmektedir (L. Linge & Linge, 1991).

Alveoler kemiğin kalınlığı, diş köklerinin kortikal kemiğe göre konumu, keser intrüzyonu veya ekstrüzyonu rezorpsiyon için risk faktörü oluşturacağından planlamada dikkat edilmelidir

REZORPSİYON ÇEŞİTLERİ

Lokalizasyonuna göre internal kök rezorpsiyonu ve eksternal kök rezorpsiyonu olmak üzere iki çeşit rezorpsiyon vardır.

1) İnternal (iç) kök rezorpsiyonu

2) Eksternal (dış) kök rezorpsiyonu

a) Histopatolojisine göre

- Yüzey rezorpsiyonu
- İnflamatuar kök rezorpsiyonu
- Yer değiştirme (replasman) rezorpsiyonu ve Ankiloz

b) Lokalizasyonuna göre

- Servikal kök rezorpsiyonları
- Lateral kök rezorpsiyonları
- Apikal kök rezorpsiyonları
- İnternal Kök Rezorpsiyonu

İnternal rezorpsiyon esasında bir pulpa hastalığıdır. Pulpada meydana gelen bir farklılaşma ile pulpa dokusu kök kanalındaki dentini rezorbe eder. Pulpa kaynaklı olduğundan dişin iç kısmındaki dentinden başlayarak periodontal membrana doğru ilerler. Rezorpsiyon aşırı ilerlediğinde diş kaybı oluşabilir. Sağlıklı pulpa zamanla granülamatoz bir dokuya dönüşür ve dentinde rezorpsiyon gözlenir. Bunun pulpadaki sürekli bir uyarıyla kronik bir iltihaplanma oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Etiyoloji: İnternal kök rezorpsiyonuna çeşitli faktörler sebep olmakla birlikte tam olarak sebebi bilinmemektedir. Pulpal enflamasyon, invaziv girişimler, travma, bruksizm, periodontal problemler, ortodontik tedavi,

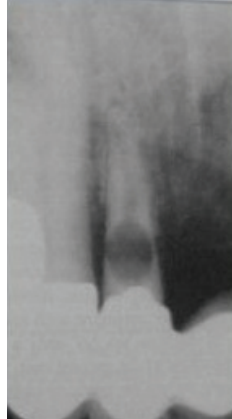
çatlak veya kırık dişler, çürük oluşumu, diatermi, anakorezis, herpes zoster gibi rahatsızlıklar, organik maddeler ve mikroorganizma benzeri yapılar, bazı sistemik faktörler etiyolojik faktörler arasında sayılabilir (Masterton, 1965).

İnternal kök rezorpsiyonu en sıklıkla kökün apikal ve orta üçlüsünde oluşmaktadır. Sıklıkla daimi dişlerde görülse de çok düşük oranda süt dişlerinde de görülebilir. Bazı literatürlerde simetrik iki dişte görülebildiği gösterilse de genelde tek bir diştir. Radyografik muayenelerde tespit edilebilir. Genellikle klinik semptomu yoktur. Vitalite testlerinde düşük değerler gözlenir. Rezorpsiyonun ileri aşamalarında öncelikle dentin ve daha sonra sementte perforasyon oluşursa pulpada enflamasyon oluşur. Daha sonra nekroz ve ağrı oluşabilir. Daha da ileri durumlarda periodontal lezyon oluşabilir (Masterton, 1965). Bu durumlarda vitalite testlerine negatif yanıt alınır.

İnternal rezorpsiyon hemen hemen her yaşta görülebilir. Daha sık olarak 40-50 yaşlar arasında ve erkekler arasında görülmektedir. Maksiller keser dişlerde ve mandibuler posterior dişlerde daha sık görülür. Pulpadaki enflamasyonun şiddeti rezorpsiyonun hızını etkilemektedir.

Radyografik görünümü:

Radyografide sınırları belli daire şeklinde radyolusent olarak görülür. Radyolusensi aynı yoğunluktadır. Lezyon bölgesinde kanalın normal formu görülmez(Şekil 1). Çoğunlukla dişin uzun eksenine göre merkezdedir. Lezyon kök sınırları içerisinde olduğundan farklı açılardan görüntü alınsa da lezyonun yeri değişmez. Perforasyonun oluştuğu ileri aşamalarda periodontal aralıkla birleşmiş bir radyolusent alan görülebilir.



Şekil 1: İnternal rezorpsiyon

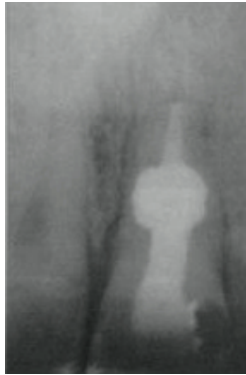
Histopatoloji:

İnternal rezorpsiyondan, pulpanın diferansiye olmamış mezenşimal hücrelerinin farklılaşması ile oluşan, özelleşmiş çok çekirdekli hücreleri

sorumludur. Bu hücreler dentinoklast ve odontoklastlardır. Dentin lakünalarında yer alırlar. Rezorpsiyon oluşan bölgelerde granülasyon dokusu oluşur ve odontoklast hücreleri bağ dokusundan bölgeye gelir. Granülasyon dokusunun dentin duvarına baskı uygulaması ile burada pre-dentin yapımı durur. Kollagenaz, asit hidralaz, karbonik anhidralaz gibi enzimler, hormonlar, bazı vitaminler, endotoksinler gibi faktörler rezorpsiyonu uyarır.

Tedavi:

Tedavisinde acil endodontik tedavi yapılmalıdır. Pulpa kaynaklı olduğundan bekle-gör yaklaşımı uygun değildir. Hatta bu yaklaşım tedaviyi daha zor belki de imkansız hale getirir. Kalsiyum hidroksitle rekalsifikasyon, endodontik cerrahi, kasti replantasyon ve çekim de diğer tedavi seçeneklerinden bazılarıdır. Kanal tedavisi seçeneği perforasyon oluşmamış olgularda geçerlidir. Anestezi sonrası kavite hazırlanır. Rezorpsiyon bölgesindeki granülom dokusuna ulaşıldığında kanama gözlenir. Bu dokunun tirnef veya diğer aletlerle tamamen kaldırılması zordur. Bu yüzden %5.25 lik sodyum hipoklorit irigasyonu yapılarak kanama kontrol altına alınır ve aletlerin ulaşamadığı bölgelerdeki granülom çözünür. Tedavide ultrasonik endodontik aletler de kullanılabilir. Kanalda kanamanın durmadığı durumlarda serum fizyolojik vazokonstriktör içeren anestetik solüsyon, superoxol veya hemodent gibi maddeler kullanılabilir. Kanama hala durmazsa kanal içerisine kalsiyum hidroksit patı gönderilir. Bu rezorpsiyon bölgesindeki doku artıklarının nekroze olmasını sağlar ve daha kolay çözünmesini sağlar. Kanama durdurulup granülom dokusunun temizlenmesi işlemlerinin ardından kanal tedavisi prosedürü tamamlanır(Şekil 2). Rezorpsiyon bölgesi tam olarak doldurulması açısından termoplastik güta perka kondanzasyonu ve hızla sertleşen kalsiyum hidroksit içerikli patlardan Calcibiotik Root Canal Sealer (CRCS), Sealapeks'le veya çinkooksit ojenol içerikli patlarla doldurulabilir.



Şekil 2: Termoplastik güta perka ile doldurulmuş internal kök rezorpsiyonu

Perforasyon gözlenen olgularda perforasyon bölgesi epitelyal ataşmanın apikalinde ise ve kemikle örtülü ise ağız sıvıları ile temasta değildir. Bu durumda perforasyonun rekalsifikasyonu düşünülebilir. Bunun için sert doku oluşumunu indükleyecek olan kalsiyum hidroksit kullanılır. Kalsiyum hidroksit rekalsifikasyonu sağlamasının yanında osteoklastik aktiviteyi durdurması ve antibakteriyel olmasından dolayı da tercih edilir. Aynı zamanda pH'nın bazik olması sebebiyle bu etkileri yaratmaktadır. Tedavide perforasyon bölgesindeki periodonsiyumla kalsiyum hidroksitin temas etmesi hedeflenir. Baryum sülfat eklenerek kalsiyum hidroksitin radyoopasitesi artırılarak radyografik kontrolü kolaylaştırılabilir. Perforasyonun büyüklüğü tedavi süresini doğrudan etkiler. Bu süre 6 ay ile 20 ay arasında değişebilir. Tedavi sonrasında radyografik kontrollerde sert doku oluşumu görülmesi ve dişin asemptomatik olması başarı kriteridir. Bunlar sağlandıktan sonra kalan kanal tedavisi prosedürü işlemleri ile tedavi tamamlanır.

Kanal tedavisi ve rekalsifikasyon başarısız olduğunda veya perforasyonun epitelyal ataşmanın sınırında veya yakınında olduğu durumlar veya kontrol altına alınamayan kanamalar gibi rekalsifikasyon endikasyonu olmayan durumlarda cerrahi girişimlere başvurulabilir. Böyle bir durumda flep kaldırılınca madde kaybı beklenenden fazlaysa veya cerrahi operasyonla düzeltilemeyecekse çekim gerekebilir. Diş çok köklü ise hemiseksiyon da diş ağızda tutabilme açısından bir seçenektir.

Labial veya bukkal bölgedeki defektlere ulaşmak arayüzlerdeki veya lingualdeki defektlere göre daha kolaydır. Rezorpsiyon kökün apikalinde ise defektin koronerine doğru kök rezeksiyonu yapılır. Defekt kökün apikal veya orta kısmına kadar ulaşıyorsa endodontik implant yapılmalıdır. Kanama durdurulup kuru ortam elde edildikten sonra kanal tedavisi işlemi tamamlanır. Perforasyon bölgesinin sızdırmaz bir şekilde kapatılması için eskiden beri amalgam tercih edilse de ideal bir madde bulunmamaktadır. Son zamanlarda MTA ile yapılan çalışmalarda diğer maddelere oranla daha az sızıntıya neden olduğu belirtilmiştir (Koh, McDonald, Ford, & Torabinejad, 1998).

• **Eksternal Kök Rezorpsiyonu**

İnternal rezorpsiyonun aksine periodonsiyumdan kaynaklı sement ve dentini rezorbe ederek pulpaya doğru ilerleyen kök rezorpsiyonu şeklindedir. Klinikte en fazla görülen rezorpsiyon çeşididir. 40-60 yaş aralığındaki bireylerde daha sık görülmekle birlikte birçok yaşta görülebilir. Erkeklerde kadınlardan fazla görülür. Maksiller santral ve lateralde en fazla; mandibular ve maksiller birinci molar dişlerde en az görülür. Lokasyon olarak en fazla apikalde görülür. Klinik olarak belirgin bulgusu yoktur. Pulpa vitalite değerleri farklı olgularda değişiklik gösterir. Aşırı rezorbe

olmuş dişlerde kırık oluşabilir. Radyografide kök ucundaki deformasyon rahatça izlenebilir. Lateral yüzeylerdeki rezorpsiyonlar için farklı açılardan radyografiler alınmalıdır.

Ayırıcı Tanı:

Eksternal rezorpsiyonun ayırıcı tanısı internal rezorpsiyon ile yapılı. İnternal rezorpsiyonda defektin sınırları düzgün ve iyi sınırlıdır. Fakat eksternal rezorpsiyonda sınırlar düzensizdir ve densitede farklılık gösteren güve yeniği görüntüsü vardır.

Eksternal kök rezorpsiyonu bölgesi kök kanalının üzerine superpoze olmuştur. Kök kanalı etkilenmediğinden krandan apekse kadar kök kanalının seyri izlenebilir.

İnternal kök rezorpsiyonunun görünümü karakteristiktir, kanalları genişlemiştir. Eksternal kök rezorpsiyonunda ise kanallar etkilenmediğinden görünümü normaldir (Şekil 3).

Eksternal kök rezorpsiyonunda farklı açılardan radyografi alındığında defektin yeri değişirken internal rezorpsiyonda defektin yeri değişmez sabit kalır.



Şekil 3: Eksternal rezorpsiyon

Etiyolojik Faktörler

Eksternal kök rezorpsiyonuna sebep olan birçok etiyolojik faktör mevcuttur. Bunlar genel olarak sistemik faktörler ve lokal faktörler olarak sınıflandırılabilir.

Sistemik Faktörler:

- Hipoparatiroidizm
- Hiperparatiroidizm
- Calcinosis
- Turner Sendromu

-Gaucher ve paget hastalığı

Paget hastalığında diş köklerinde hipersementoz görülebilir.

Lokal Faktörler:

Gömülü dişler, köke yakın bölgede oluşan tümör ve kistler, kök çevresi enfeksiyonları, diş gelen travma, reimplantasyon, ortodontik tedaviye bağlı aşırı kuvvetler, idiyopatik sebepler gibi etkenler lokal faktörlerden bazılarıdır.

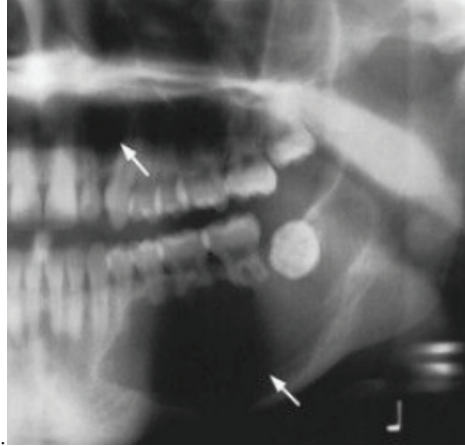
• **Gömülü Dişler**

Gömülü 20 yaş dişlerinin ikinci molar dişlere baskı uygulaması veya gömülü kaninlerin lateral köklerine uyguladıkları baskı sonucu gibi durumlarda kök rezorpsiyonları görülebilir. Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür. 21-30 yaş arası bireylerde en yüksek oranda görülür. Gömük dişin çekilmesi durumunda rezorpsiyon durur. Çekilmeyip rezorpsiyonun devam etmesi durumunda defekt pulpaya kadar ilerleyebilir. Bu durumda endodontik tedavi, hemiseksiyon veya dişin çekimi gerekebilir.

Nadir olsa da herhangi bir sebep olmaksızın bir dişte eksternal kök rezorpsiyonu gözlenebilir.

• **Kist ve Tümörler**

Çenelerdeki iyi veya kötü huylu ameloblastoma, osteojenik sarkom, periferik ve santral dev hücreli lezyonlar köklerde rezorpsiyona neden olurlar. Hızlı gelişenler diş dokularını daha fazla tahrip ederler (Şekil 4)



Şekil 4: Kist ve tümör kaynaklı eksternal kök rezorpsiyonu

• **Travma ve Reimplantasyon**

Travma sonrası ve reimplantasyon yapılan avülse dişlerde eksternal rezorpsiyon görülebilir. Rezorpsiyonun miktarı dişin gelişim aşamasına,

avülsiyondan itibaren geçen süreye, dişin saklanma şartlarına ve periodontal membranın durumuna bağlıdır.

Periodontal ligament ve/veya pulpa nekrozu sonucu ankiloz meydana gelir. Bu tip olgularda, hatta endodontik tedavi sonrası bile oluşan ankilozu, iltihabi rezorpsiyon takip eder. Böyle durumlarda rezorpsiyonu geciktirmek veya önlemek için bazı teknikler uygulanabilir. Dişlerin replantasyon öncesi tükürük veya süt içinde saklanması, dişin florid solüsyonlarına daldırılması bunlardan bazılarıdır. Florid osteoklastların etkisini ve laktik asit ile sitrik asit üretimini engeller. Bu sayede hidroksiapatiti, florapatitte dönüştürerek daha dirençli hale getirir.

Avülse dişin reimplante edildikten sonra kalsiyum hidroksitle doldurulmasının kök rezorpsiyonunu önlediği rapor edilmiştir (Hammarström, Blomlöf, Feiglin, & Lindskog, 1986). Bu etki kalsiyum hidroksitin yüksek pH ı ile ilgilidir. Andreasen, replantasyonlu dişlerdeki periodontal doku reaksiyon tiplerinin üç çeşit olduğunu bildirmiştir. Bunlar:

1. Normal periodontal ligament ile iyileşme
2. Replasman rezorbsiyonu (ankiloz)
3. İltihabi rezorbsiyon

1. Normal peridontal ligamentle iyileşme:

Replantasyon tedavisinin başarılı bir şekilde olabilmesi için normal periodontal membran oluşmalıdır. Diş stabildir. Herhangi bir semptom yoktur ve dişetinde iltihap yoktur. Yüzey rezorpsiyonu en iyi huylu rezorpsiyon çeşididir. Kökün yüzey kısmında başlar ve sementte sınılı kalır. Derinliği 0.02 mm yi geçmez. Genellikle mikro travmalar kaynaklıdır. Ortodontik hareketler de buna sebep olabilir.. Genellikle radyografide görülmezler. Perküsyon normaldir. Pulpa genellikle vitaldir. Sebep olan etken ortadan kaldırılınca iyileşme görülebilir.

2. Yer değiştirme rezorbsiyonu (Ankiloz)

Ankiloz oluşumu replasman rezorpsiyonu olarak da bilinir. Rezorbe olan bölgeler alveoler kemikle dolar. Genelde replantasyondan yaklaşık 1 sene sonra başlar. Tam bir tedavisi yoktur. Diş kökü ile gerçek bir birleşme mevcut değildir. İki doku arasında iltihabi ve yıkım hücrelerini içeren bir granülasyon dokusu mevcuttur. Genellikle periodontal ligamentte meydana gelen travma ve enflamasyon kaynaklıdır. Travmaya sebep olan aşırı lüksasyonlar, replantasyon tedavisi ve intrüzyon en sık görülen nedenleri arasındadır. Akut travmalarda, avülse dişin replantasyonunu takiben ilerleyen süreçte yer değiştirme rezorpsiyonu görülebilir. Röntgende radyopak alanlar gözlenir. Bunun sebebi rezorbe olan bölgenin kemik

dokusu ile kapatılmasıdır. Yer değiştirme rezorpsiyonu gençlerde daha şiddetli ilerlerken yaşlılarda yavaş ve kronik seyredir.

Ankilozda kökün dış yüzeyi ile alveoler kemik arasında tam bir birleşme oluşur. Kök ve kemik dokusu tam olarak kaynaşmıştır, aralarında herhangi bir doku bulunmaz. Periodontal membran hücrelerinin olmadığı durumlarda ankiloz meydana gelir.

İki tipi vardır;

- **Geçici tip ('transient ankylosis')**: Hafif şiddetteki travmalarda oluşur. İlk olarak geçici ankiloz oluşur, ardından periodontal ligament ve sert doku oluşumu gerçekleşir.
- **İlerleyici tip ('progressive tip')**: Bu ankiloz şekli kök yüzeyinin %20'nden fazlasında defekt olduğunda görülür.

Perküsyonda karakteristik metalik ses duyulur. Bu durum travma oluşuktan sonra 4-6 hafta içerisinde görülebilir. Diş, sürme döneminde ise okluzal seviyenin altında kalabilir. Başlangıçta radyografik olarak teşhis etmek zordur. İlerleyen zamanlarda periodontal aralık silinir ve kemik ile diş dokusunun birleştiği görülür. Lamina dura izlenmez. Radyoopak bir alan gözlenir.

Tedavi: Ankiloze dişlerin durumuna göre tedavi şekli değişebilir. Süt veya daimi diş olup olmaması, teşhis konulduğu süre, ankilozun şiddeti tedavi şeklini değiştirebilir. Ankiloze süt dişlerinin tedavisi daimi dişlerdeki gibi komplike değildir. Daimi dişlerde tedavi, müdahale edilmeyip klinik takipten dişin çekimine kadar değişebilir. Transplantasyon,dekoronasyon,cerrahi repozisyon,cerrahi lüksasyon,tek diş dento-osseöz osteomisi ve alveolar distraksion, destek alınan bölgelere göre yapılan alveolar distraksiyon, implant destekli alveolar distraksiyon, çekim, protetik tedavi ve implant tedavi seçenekleri arasındadır.

3. İltihabi rezorpsiyon

Rezorpsiyon alveoler kemiği etkilemiştir. Rezorpsiyon hızlı gelişir ve rezorbe alanlar granülasyon dokusu ile dolar. Bu dokuda plazma hücreleri, lenfositler ve polimorf nüveli lökositler vardır. Teşhisinde esas kriter mikroskopik analizdir. Teşhis sonucunda aktif, durmuş ya da tamir edilmiş olarak değerlendirilebilir.

Pulpanın nekroze olmasından sonra enfeksiyon apikale ulaşarak inflamatuvar apikal kök rezorpsiyonuna neden olabilmektedir. Bu durum periapikal dokularda yıkıma ve diş yapılarının kaybına neden olmaktadır. İnflamatuvar kök rezorpsiyonu asemptomatik olabilmekte ve teşhisi ile tedavisi zor olmaktadır.

Apikal periodontitise sahip dişlerde radyografik olarak tespit

edilemeyen kök rezorpsiyonları oluşabilmektedir. Apikal foramenden veya lateral açıklıklardan giren bakterilere verilen cevabın bu durumu başlattığı düşünülmektedir. Dentinin apikalinde açıklık meydana geldiğinde inflamasyon, periradiküler dokulara yayılarak bu sürecin kesintisiz devam etmesine ve o bölgede rezorpsiyon oluşmasına neden olmaktadır. Tedavi edilmediğinde kökün yıkımına yol açabilmektedir. İnflamatuvar kök rezorpsiyonu çoğunlukla bakteriyel sebeplerle pulpanın enfekte olması sonucu olduğundan tedavide antimikrobiyal seçeneklerin uygulanması daha doğru bir yaklaşımdır.

Klinik Görünüm: Diş periodontal ligamentin harap olmasına bağlı olarak soketteki normal konumuna göre daha gevşek ve uzamıştır. Mobilizasyon artmıştır. Diş perküsyona hassastır. Çoğu zaman dişler semptomsuzdur. Rutin alınan radyografilerle teşhis konulabilir. Radyograde radyolüsent alanlar görülebilir. Dişte semptom gözleniyorsa bu, kök pulpasının enfekte veya nekroz olması sebebiyledir.

Tedavi: Doğru tedavi prosedürü ile rezorpsiyonun yavaşlatılması veya tamamen durdurulması mümkündür. Patoloji tespit edildiğinde kanal tedavisi ile kök bakteri ve bakteriyel ürünlerden arındırılmalıdır.

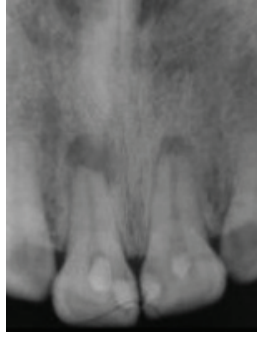
PERİRADİKÜLER İLTİHAPLANMA İLE OLUŞAN KÖK REZORPSİYONU

Periradiküler iltihaplanmalar da kök rezorpsiyonuna sebep olmaktadır. Kökte oluştukları lokasyona göre eksternal rezorpsiyon 3 bölüme ayrılır:

1. Apikal rezorpsiyon
2. Lateral rezorpsiyon
3. Servikal rezorpsiyon

1. Apikal Rezorpsiyon:

Kronik ya da nekrotik pulpalı dişlerin kök ucundan çıkan bakteri ve bakteriyel ürünler periapikal periodontitise yol açar. Bu durum periapikal periodontitisin asıl nedenidir. Sement dokusu kemikten daha dirençli olduğundan dolayı alınan radyografide kemikteki rezorpsiyon daha erken görülür (Şekil 5).



Şekil 5: Apikal rezorpsiyon

2. Lateral rezorpsiyon:

Dişlerde travmaya bağlı lüksasyonların yol açtığı rezorpsiyon çeşididir. Diş hala soket içerisinde, fakat mobilitesi artmıştır. Dentin kanalları yoluyla periodontal dokulara taşan toksinler bu rezorpsiyonu başlatır. Lezyonun ilerleyen aşamalarında perküsyona ve palpasyona hassasiyet, ağrı, mobilite gibi semptomlar görülmeye başlar. Daha da ilerleyen durumlarda apse oluşumu görülebilir.

3. Servikal Rezorpsiyon:

Travma sonrasında presegmentumda oluşan rezorpsiyondan sonra kök yüzeyindeki hasarlı bölgede sert dokuyu rezorbe eden klastik hücreler birikir. 2-3 hafta içinde bu rezorpsiyon kendi kendine iyileşebilir. Dişeti cebinden bölgeye bakteri gelmesi durumunda rezorpsiyon daha da ilerleyebilir. Bölgedeki periodontal doku nekroze olursa replasman rezorpsiyonu gerçekleşir. Bu durum ankiloz olarak bilinir.

Servikal rezorpsiyon epitelyal ataşmanın altından başlayarak dentin kanalları aracılığıyla pulpaya doğru ilerler. Prementinden dolayı kanalı hemen perfore edemez. Fakat bir süre sonra prementini de aşır kök kanalına ilerler. Aynı zamanda komşu kemikte de rezorpsiyona neden olduğundan cep oluşumu gözlenebilir. Kronun supragingival seviyesine ulaşırsa burada pembe renginde klinik görüntü ortaya çıkar. Buna pembe nokta denir.

Radyografide dişin servikalinde düzensiz sınırları olan radyolusensi şeklinde görülür (Şekil 6). İleri dönemlerde kemik dokusu birikiminden dolayı radyopak alanlar şeklinde benekli görünüm oluşabilir. Genellikle asemptomatiktir. Fakat enflamasyondan dolayı kanama görülebilir. İleri dönemde sement, dentin ve mine kaybı görülür. Aşırı vasküler olan bu doku minenin de çok incilmesi sebebiyle pembemsi bir renkleşmeye sebep olur. Çoğunlukla asemptomatiktir. Rutin radyografilerde teşhis edilebilir.

Heithersay, eksternal servikal rezorpsiyonu lezyonun uzantısı ile ilişkisine göre gruplandırmıştır (Heithersay, 1999):

Sınıf 1; Dentine penetre olmayan ve servikal bölgede sınırlı olan rezorpsiyon

Sınıf: 2; Koronal pulpayı içeren ancak köke uzanmayan veya çok az uzanan rezorpsiyon

Sınıf: 3; Kökün koronal üçlüsüne kadar ilerleyen rezorpsiyon

Sınıf: 4; Kökün apikal üçlüsüne kadar ilerleyen rezorpsiyon

Tedavi seçeneği madde kaybının miktarına ve rezorpsiyon bölgesinin kökle olan ilişkisine bağlıdır. Rezorpsiyon bölgesinin ortograd olarak onarılması, ortodontik erüpsiyon ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi tedavi seçenekleri vardır. Genellikle tedavi lezyonun kaldırılması, kalan defektin kompozit gibi bir dolgu maddesi ile restore edilmesini içerir. Defekt pulpa ile ilişkili ise kanal tedavisi yapılması gerekir.

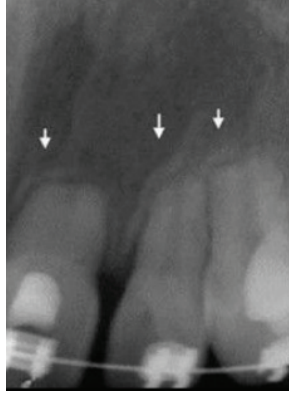


Şekil 6: Servikal rezorpsiyon

Ortodontik Kuvvet ve Rezorpsiyon İlişkisi

Dişlere ortodontik kuvvet uygulanması, alveol kemikte rezorpsiyon ve apozisyon olaylarıyla yeniden kemik şekillenmesi sonucu diş hareketine neden olur. Başlangıçta osteoklastlar, makrofajlar, fibroblastlar basınç tarafına göç eder. Kemığın sıkıştığı yerde hyalin bölgeleri oluşur. Laktik dehidrogenaz ve asit fosfataz aktiviteleri kemiğe yakın periodontal ligamentte, semente yakın bölgelere oranla artar. Kemik rezorbe eden hücreler yüksek asit fosfataz aktivitesi gösterirler. Bu artan osteoklastlardan kaynaklıdır. Biyokimyasal açıdan kollegenaz ve komplement parçaları, lymphokinazlar ve prostoglandinler ortodontik diş hareketinden sorumludurlar. Özellikle prostoglandinlerin ortodontik diş hareketine bağlı kemik rezorpsiyonunda önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Mekanik kuvvetler lokalize hücrelerden osteoklastik aktiviteyi uyaran prostoglandin sentezini ve salınımını teşvik eder. Bu bulgular uygulanan mekanik kuvvetlerin periodontal membrandaki enflamasyonunu teşvik eder. Artan vasküler permeabilite, kan damarlarındaki eritrositlerin kristalizasyonu ve mast hücrelerinin sayılarında azalma gibi bulgular bu hipotezin güvenilirliğini artırır.

Ortodontik tedavi uygulanan olgularda aşırı mekanik kuvvet uygulanırsa patolojik kök rezorpsiyonu izlenir. Rezorpsiyon, gelen kuvvetin yönüne göre kökün değişik yüzeylerinde ve özellikle apikal bölümde meydana gelir. Kök uçlarında apikal ve bazen de lateral rezorpsiyonla kısalma ve küntleşmeler oluşabilmektedir ve böylece kökün boyu kısalır (Şekil 7).



Şekil 7: Aşırı kuvvet uygulamasına bağlı kök rezorpsiyonu

11 yaşından önce başlanan ortodontik tedavilerde daha sonra başlanana oranla çok daha az kök rezorpsiyonu saptanmıştır (B. O. Linge & Linge, 1983).

Sabit ve hareketli apareyleri karşılaştıran bir çalışmada sabit apareylerin splintleme etkisi ile uzun dönemde kök rezorpsiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Hafif ve orta derecede travmaya uğramış dişlerde, travmadan 4-5 ay sonra ortodontik tedaviye başlanmasının rezorpsiyon riskinin arttırmadığı bildirilmiştir (B. O. Linge & Linge, 1983).

Vital dişler ve kontralateralindeki kanal tedavili dişlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda kanal tedavili dişlerde vital dişlere göre anlamlı ölçüde daha az kök rezorpsiyonuna rastlanmıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 25,23 \pm 4,92 aralığında değişen 35 hastada vital dişler ve kontralateralindeki kanal tedavili devital dişler panoramik radyografi ile kıyaslanmıştır. Yapılan çalışmada ortalama kök rezorpsiyon değeri kanal tedavili dişler için 0,22 iken vital dişler için 0,87 olarak bulunmuştur (Lee & Lee, 2016).

Kanal tedavili dişlerde de kök rezorpsiyonu görüldüğünden ortodontik tedavi sürecinde bir takım önlemler alınmalıdır. Rezorpsiyon sonucu apekte güta perka taşkınlığı görülebilmektedir. Bunun için kimi araştırmacı kök kanal dolgusu işleminin aktif ortodontik tedaviden sonra yapılması gerektiğini savunmaktadır. Bu süreçte kanala kalsiyum hidroksit gönderilir. Ortodontik tedaviye rağmen kalsiyum hidroksit apeksifikasyon işlemini başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmektedir.

Ortodontik tedavi süresinin rezorpsiyona etkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Birçok çalışmada tedavi süresi arttıkça rezorpsiyon miktarının arttığı gözlemlenmiştir de sürenin etkili olmadığına dair yapılan çalışmalar da mevcuttur. 2012 yılında yapılan bir çalışmada 156 hastada 4 çekimli sabit tedavi uygulanmıştır. Tedaviden önce, tedaviden 6 ay sonra ve aktif tedavinin sonunda CBCT ile kök rezorpsiyonları incelendi. Tedavi sonunda hastaların %25,6 sında şiddetli kök rezorpsiyonu görüldü. 6 ay sonra görülen kök rezorpsiyonu ile tedavi sonunda gözlenen miktar arasında bir ilişki bulunamadı (Dudic, 2018).

Çekimli veya çekimsiz tedaviler de kök rezorpsiyonu açısından çalışma konusu olmuştur. Çekimli tedavilerin rezorpsiyonu arttırdığına dair çalışmalar olmakla birlikte (McNab et al., 1999), etki etmediğini savunan çalışmalar da mevcuttur (McFadden et al., 1989).

Eric J. W. Lui, Peter M. H. Chang ve ark. larının yaptığı bir çalışmada 50 hastadan 30 unda birinci premolarlar çekilerek mini vida ile anterior retraksiyonu yapıp, 20 hastada birinci premolar çekilip mini vida kullanılmadan retraksiyon yapılmıştır. Maksiller en masse anterior retraksiyon miktarı (8.2 ± 2.4 mm), tedavi süresi (28.3 ± 7.3 ay) ve maksiller lateral kesici dişlerin apikal kök rezorpsiyonu ilk grupta ikinci gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (Liou & Chang, 2010).

Maksiller kesici dişlerin mini vida ile intrüzyonu sırasında oluşan kök rezorpsiyonu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada 20 hastada 66 keser dişte mini vida ile ortalama 3.6 mm intrüzyon yapılmıştır. Kontrol grubu 15 hastadan oluşup toplam 58 dişte intrüzyon yapılmadan incelenmiştir. 29 haftalık bir gözlem süresi sonucunda mini vida ile intrüzyon yapılan vakalarda kök rezorpsiyon miktarı kök uzunluğunun %18 i kadardı (Dermaut & De Munck, 1986).

Standart edgewise tekniği ile straightwire tekniklerinin karşılaştırıldığı, ikisi de 0, 18 slot olmak üzere 40'ar hastada yapılan bir çalışmada maksiller santral dişlerde edgewise tekniğinde kök rezorpsiyonunun, straightwire grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Lateral kesicilerde ise anlamlı bir fark bulunmadı (Mavragani et al., 2000).

Genetik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada P2RX7 SNP rs208294 geninin varlığının eksternal apikal kök rezorpsiyonu ile önemli ilişkide olduğunu ortaya koydu (Sharab et al., 2015).

Yapılan bir başka çalışmada azalmış interlökin 1 beta seviyesinin kortikal kemik ve PDL arayüzünde daha az kemik rezorpsiyonuna neden olduğu saptanmıştır. Bu da ortodontik kuvvetin uygulanmasının ardından stresin daha çok kökte biriktiği ve bunun da eksternal kök rezorpsiyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Hartsfield Jr, Everett, & Al-Qawasmi, 2004).

Amit Rekhawat ve ark. (Rekhawat, Durgekar, & Reddy, 2020) larının yaptığı bir çalışmada forsus kullanan 16 hasta CBCT ile incelenmiş ve sonuçta santral dişlerde 0.39 mm ve kanin dişlerde 0.66 mm kök rezorpsiyonu görülmüştür.

Joao Paulo Schwartz ve ark. (Schwartz, Raveli, ALMEIDA, Schwartz-Filho, & Raveli, 2015) larının yaptığı bir çalışmada herbst apareyi kullanan 23 hastanın 3.molar dişleri hariç tüm köklerindeki kök rezorpsiyonları CBCT ile incelenmiş ve sonuçta 980 kökün %57.96 sında apikal kök rezorpsiyonu tespit edilmiştir.

Yine bir başka çalışmada Herbst apareyi kullanan 20 hastada hem maksiller birinci molar dişlerinde (distobukkal 0.02 ± 2.31 mm; mezyobukkal 0.06 ± 2.05 mm) hem de mandibular birinci küçük azı dişlerinin bukkal köklerinde (0.46 ± 3.53 mm) **kök** rezorpsiyonu tespit edilmiştir (Kinzinger et al., 2011).

Diş Kökünün Rezorpsiyona Karşı Direnci

Ortodontik kuvvetlerin, kemik ve sementteki etkileri benzer şekildedir. Fakat, kökler kemikle kıyaslandığında rezorpsiyona karşı daha dirençlidir. Bu sementin damar sistemi içermemesine, periodontal ligamentin sharpey lifleri içermemesine, sementoblastlar, osteoblastlar, fibroblastlar, endotelyal ve perivasküler hücreler içeren ve kök yüzeyi ile komşu olan iç tabakasının koruyucu özelliğine, presegment dokusuna bağlanmaktadır. Rezorpsiyona sebep olan durum devam ettikçe, sementin dayanıklı yapısına rağmen rezorpsiyon kaçınılmaz olacaktır.

İyileşme evresi:

Ortodontik tedavi kaynaklı kök rezorpsiyonlarında tamirin,kuvvet kaldırıldığında veya belli bir seviyenin altına indiğinde başladığı bilinmektedir. İyileşme, rezorpsiyon devam ederken de başlayabilmektedir. Formatif hücreler, sementoblastlarla aynı yapıdadır. Tamir dokusu, hücresel semente benzer özelliklere sahiptir. Kalsifiye olmamış presegment özelliği taşıyan bir doku bölgesi mevcuttur. Fakat tamirin hızlı gerçekleştiği durumlarda oluşan dokunun mineralizasyonu normalden düşüktür ve daha düzensizdir.

Owman-Moll ve ark. (Masterton, 1965), rezorptif lezyonlardaki tamirin 1 haftalık durgun dönemin ardından %28, 8 hafta geçtikten sonra ise %75 olarak bildirmiştir. Tamir dokusu hücresel sement kaynaklıdır. İlk 4 haftada rezorbe bölgenin duvarlarında kısmi rezorpsiyon gözlenir. 5. haftadan sonra rezorpsiyon lakünalarının tamamı kaplanır ve buna fonksiyonel tamir denir. Retansiyon dönemi yaklaşık 8 hafta sürer ve bu dönemin neticesinde rezorpsiyon boşluklarının $\frac{3}{4}$ ünde farklı seviyelerde tamir söz olmuştur ve iyileşme potansiyelindeki bireysel farklılıklar ilgi çekicidir.

Levander ve ark. (Levander & Malmgren, 1988) tarafından yapılan bir hasta çalışmasında keser dişlerinde apikal rezorpsiyonu olan hastalardan yirmisinin tedavisine planlandığı gibi devam edilmiş, 20 hastada ise tedaviye 2-3 ay süreyle ara verilmiştir. Tedavinin sonrasında, 2-3 ay ara verilen grupta diğer gruba göre daha az rezorpsiyon olduğu belirtilmiştir. Yine aynı araştırmacılar ileri derecede kök rezorpsiyonu görülen 73 üst keser dişi 10 yıl sonra değerlendirdiklerinde, kalan kök uzunluğu 9 mm veya daha az ise bu dişin risk altında olduğunu belirtmişlerdir (Poumpros et al., 1994).

KÖK REZORPSİYONU TAMİRİ

İltihabi kök rezorpsiyonu lakün oluşumu kökün çevresinde her yönde olacak şekilde gerçekleşir. Kuvvet ortadan kaldırıldıktan sonra 2-3 hafta içinde tamir mekanizması başlar. Owmanmoll ve ark. yaptığı çalışmada lakün tamirinin, lakünlerin derinliğine göre %28 inin retansiyondan bir hafta sonra başlayabileceğini ve 8 hafta sonra %5 e ulaşabileceğini bildirmiştir. Tamir mekanizmasının başlaması hücresiz sement yapımı ile gerçekleşir. Bunu hücreli sement sağlar. Fakat hücresiz sement bölgesindeki lakün tamiri PDL deki kök yüzeyine, kemik veya bağ dokuya **özel** tamir hücreleriyle gerçekleşir. Son zamanlarda cementum attachment protein isimli bir proteinin rezorpsiyon lakününe yüksek afinite ile yapışarak sementogeneziste görev aldığı tespit edilmiştir. **İyileşme devam ettikçe oluşan lakünün hacmi**, genişliği ve derinliği küçülmektedir.

Tamir mekanizmasının hızlı gerçekleştiği dönemlerde hücreli sementte hücrelerin tamir dokusunda sınırlandığı bir sement oluşmaktadır. Tamirin normalden yavaş olduğu durumlarda PDL hücreleri tarafından meydana getirilen tamir dokusu yani hücresiz sement görülmektedir.

• Ortodontik Nedenli Kök Rezorpsiyonunun Önlenmesi ve Tamirinde Ortodontik Yaklaşımlar

Hastalar tedavi öncesinde ve sırasında tespit edilen rezorpsiyonlar veya oluşabileceği düşünülen durumlar hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalardan detaylı bir anamnez alınmalı ve hastaların kök rezorpsiyonu yatkınlığı tedavi öncesinde sorgulanmalıdır. Tüm faktörler dikkatlice değerlendirilmeli ve ayrıntılı bir şekilde hastaya anlatılmalıdır. Tedavi sürecinde 6 ayda bir hastalardan röntgen alınarak dişlerin kök morfolojileri incelenmelidir. Hasta yüksek risk grubundaysa röntgenin 3 ayda bir alınması önerilmektedir. Dişlerin kemik içerisindeki stabilitesi açısından 3mm lik bir kök rezorpsiyonunun 1 mm'lik krestal kemik kaybına eşit mobilite oluşturduğu düşünüldüğünde, alveolar kemik rezorpsiyonu **gözlenen dişlerdeki kök boyundaki azalmanın dişin kaybına neden olması mümkündür. İltihabi kök rezorpsiyonunu önlemek** veya durdurmak için hastada tedavi süresi olabildiğince az tutulmalıdır. Ağır kuvvetler yerine

daha hafif kuvvetler uygulanmalı ve mümkün olduğunca rezorpsiyon ihtimalini arttıracak diş hareketlerinden kaçınılmalıdır. Rezorpsiyon teşhisi konulduktan sonra tamir için süre tanımak önemlidir. Teşhisten sonra 2-3 ay boyunca pasif tellerle kuvveti ortadan kaldırmanın iyi olacağına dair görüşler mevcuttur (Brudvik & Rygh, 1994).

Tedavide kuvvet aktivasyonları uzun zaman aralıkları ile yapılmalıdır. Tedavi planlanmasında hastada **önceden** belirlenen bir rezorpsiyon durumunda diastemaların ortodontik olarak kapatılması yerine protetik tedavi planlanması, yer darlığının çekim yerine stripping ile çözülmesi daha uygun bir yaklaşımdır. Rezorbe dişlere aktif kuvvet uygulanmamalı ve erken dönem fiksasyonların sağlanması klinik olarak alınabilecek önlemler arasındadır. Bazı durumlarda devam eden kök rezorpsiyonu varlığında kalsiyum hidroksit ile birlikte kanal tedavisi uygulanması olumlu sonuçlar sağlamaktadır. Dişlerde 9mm ve fazlası kaybedildiyse ileri patolojik rezorpsiyondan söz edilmelidir. Bu durumda sabit ve daimi retansiyon yapılmalıdır.

• **Ortodontik Kaynaklı Kök Rezorpsiyonunun Engellenmesinde ve Tamirinde Farmakolojik Yaklaşımlar**

Klinik olarak alınabilecek önlemler dışında bazı farmakolojik yaklaşımlar da araştırmacıların konusu olmuştur. Kök rezorpsiyonu histolojisinin daha iyi anlaşılması etiyolojik faktörlere farmakolojik olarak da müdahale etme fikrini doğurmuştur.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda düşük doz L-tiroksin hormonu diş hareketinin ilk on gününde **kök rezorpsiyonunda** %50 oranında azalma sağlamıştır (Sharab et al., 2015). Bu etkinin sement ve dentini rezorpsiyona karşı daha dirençli hale getirip alveoler kemik rezorpsiyonunu arttırarak kök rezorpsiyonunu azalttığı tahmin edilmektedir.

Bifosfanatlar kemikteki rezorpsiyonu engellemektedir. Bu da rezorpsiyon çalışmalarında bifosfanatların da yer almasını sağlamıştır. Literatürde bifosfanatların rezorpsiyonu azalttığına ve arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Kortikosteroidlerle de ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Ong ve arkadaşları (Ong, Walsh, Harbrow, Taverne, & Symons, 2000) **sıçanlarda yaptıkları** çalışmalarda 1 mg/kg dozlarında kortikosteroid uygulamasının **kök rezorpsiyonunu azalttığını görmüştür**.

Cox-2 inhibitörlerinin etki mekanizması prostaglandin üretimini engellemesidir. NSAİ ilaçlar yine aynı yolla rezorpsiyonunu engellerler. Aspirin ile yapılan çalışmalarda aspirinin prostoglandin sentezini önleyerek odontoklast miktarında azalmaya yol açtığı ve bu sebeple de kök rezorpsiyonunu engellediği gösterilmiştir. Nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olan Nabumeton'un kök rezorpsiyonu, pulpitis ve ağrıda azalmaya

neden olduğu fakat diş hareketinde de yavaşlamaya neden olduğunu belirleyen çalışmalar da mevcuttur (Villa et al., 2005). NSAİ ilaçlarının sistemik kullanımları kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi çeşitli yan etkilere yol açabileceğinden kullanımları sınırlıdır.

El-Bialy ve ark. , çekilmiş premolarlar kullanarak yaptıkları çalışmalarında, low intensity pulsed (düşük yoğunlukta-aralıklı) ultrasound uygulamasının rezorpsiyon lakünalarının yüzey alanlarını ve sayılarını azalttığını belirtmişlerdir.

Bu konularla ilgili henüz yeterli çalışma yoktur. Daha fazla araştırmaya ve bilimsel veriye ihtiyaç vardır. Kemik rezorpsiyonunu engellemeden yani dişlerin hareketini sınırlandırmadan kök rezorpsiyonunu engelleyen aynı zamanda tamir mekanizmasını tetikleyen terapötik tedaviler üzerinde daha fazla durulmalıdır. Moleküler biyolojideki ilerlemeler bu konuda umut vermektedir. Tamir hücrelerinin ve genlerinin rezorpsiyon bölgesine gönderilmesi ile istenen etkilerin sağlanması moleküler biyolojinin hedefleri arasındadır.

SONUÇ

Rezorpsiyon, sement ve dentin dokusunun odontoklastlar tarafından yok edilmesidir. Süt dişlenme döneminden daimi dişlenmeye geçişte süt dişlerinde fizyolojik olarak görülürken daimi dişlerde bu durum patolojiktir. Bu patolojik oluşumun önüne geçebilmek için rezorpsiyon sürecinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Aksi takdirde bu durum diş kayıplarına neden olabilmektedir. Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında yaş, cinsiyet, dişlerin durumu, sistemik rahatsızlıklar gibi birçok etken gözönünde bulundurularak bir tedavi protokolü belirlenmelidir. Tedavi sürecinde aşırı kuvvetlerden kaçınılmalı ve mümkün olduğunca optimum kuvvetlerle çalışılmalıdır.

7. KAYNAKLAR:

- Andreasen, J. (1981). Effect of extra-alveolar period and storage media upon periodontal and pulpal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *International Journal of Oral Surgery*, 10(1), 43-53.
- Baumrind, S., Korn, E. L., & Boyd, R. L. (1996). Apical root resorption in orthodontically treated adults. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 110(3), 311-320.
- Beck, B. W., & Harris, E. F. (1994). Apical root resorption in orthodontically treated subjects: analysis of edgewise and light wire mechanics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 105(4), 350-361.
- Brin, I., Tulloch, J. C., Koroluk, L., & Philips, C. (2003). External apical root resorption in Class II malocclusion: a retrospective review of 1-versus 2-phase treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 124(2), 151-156.
- Brudvik, P., & Rygh, P. (1994). Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *The European Journal of Orthodontics*, 16(4), 265-273.
- Dermaut, L., & De Munck, A. (1986). Apical root resorption of upper incisors caused by intrusive tooth movement: a radiographic study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 90(4), 321-326.
- Dudic, A. (2018). Influencing factors of orthodontic tooth movement and root resorption, and evaluation of its radiographic diagnostic means.
- Ericson, S., & Kurol, J. (2000). Resorption of incisors after ectopic eruption of maxillary canines: a CT study. *The Angle Orthodontist*, 70(6), 415-423.
- Goldin, B. (1989). Labial root torque: effect on the maxilla and incisor root apex. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 95(3), 208-219.
- Hammarström, L., Blomlöf, L., Feiglin, B., & Lindskog, S. (1986). Effect of calcium hydroxide treatment on periodontal repair and root resorption. *Dental Traumatology*, 2(5), 184-189.
- Harris, E. F., & Butler, M. L. (1992). Patterns of incisor root resorption before and after orthodontic correction in cases with anterior open bites. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 101(2), 112-119.
- Harris, E. F., Kineret, S. E., & Tolley, E. A. (1997). A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111(3), 301-309.
- Harry, M., & Sims, M. (1982). Root resorption in bicuspid intrusion: a scanning electron microscope study. *The Angle Orthodontist*, 52(3), 235-258.

- Hartsfield Jr, J., Everett, E. T., & Al-Qawasmi, R. (2004). Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(2), 115-122.
- Heithersay, G. S. (1999). Treatment of invasive cervical resorption: An analysis of results using topical application of trichloroacetic acid, curettage, and restoration. *Quintessence international*, 30(2).
- Horiuchi, A., Hotokezaka, H., & Kobayashi, K. (1998). Correlation between cortical plate proximity and apical root resorption. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114(3), 311-318.
- Ketcham, A. H. (1927). A preliminary report of an investigation of apical root resorption of permanent teeth. *International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography*, 13(2), 97-127.
- Kinzinger, G. S., Savvaidis, S., Gross, U., Gülden, N., Ludwig, B., & Lisson, J. (2011). Effects of Class II treatment with a banded Herbst appliance on root lengths in the posterior dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(4), 465-469.
- Koh, E. T., McDonald, F., Ford, T. R. P., & Torabinejad, M. (1998). Cellular response to mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 24(8), 543-547.
- Lee, Y. J., & Lee, T. Y. (2016). External root resorption during orthodontic treatment in root-filled teeth and contralateral teeth with vital pulp: A clinical study of contributing factors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 149(1), 84-91.
- Levander, E., & Malmgren, O. (1988). Evaluation of the risk of root resorption during orthodontic treatment: a study of upper incisors. *The European Journal of Orthodontics*, 10(1), 30-38.
- Linge, B. O., & Linge, L. (1983). Apical root resorption in upper anterior teeth. *The European Journal of Orthodontics*, 5(3), 173-183.
- Linge, L., & Linge, B. O. (1991). Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 99(1), 35-43.
- Liou, E. J., & Chang, P. M. (2010). Apical root resorption in orthodontic patients with en-masse maxillary anterior retraction and intrusion with miniscrews. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(2), 207-212.
- Masterton, J. (1965). Internal resorption of the dentine; a complication arising from unhealed pulp wounds. *British dental journal*, 118, 241-249.
- Mavragani, M., Vergari, A., Selliseth, N. J., Bøe, O. E., & Wisth, P. J. (2000). A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with a standard edgewise and a straight-wire edgewise technique. *The European Journal of Orthodontics*, 22(6), 665-674.

- Mayoral, G. (1982). Treatment results with light wires studied by panoramic radiography. *American journal of orthodontics*, 81(6), 489-497.
- McFadden, W. M., Engstrom, C., Engstrom, H., & Anholm, J. M. (1989). A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 96(5), 390-396.
- McNab, S., Battistutta, D., Taverne, A., & Symons, A. L. (1999). External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 116(5), 545-551.
- McNab, S., Battistutta, D., Taverne, A., & Symons, A. L. (2000). External apical root resorption following orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 70(3), 227-232.
- Mirabella, A. D., & Årtun, J. (1995). Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 108(1), 48-55.
- NEWMAN, W. (1975). Possible etiologic factor in external root resorption. *am J Orthod*, St: Louis.
- Ong, C. K., Walsh, L. J., Harbrow, D., Taverne, A. A., & Symons, A. L. (2000). Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *The Angle Orthodontist*, 70(2), 118-125.
- Owman-Moll, P., Kurol, J., & Lundgren, D. (1995). Continuous versus interrupted continuous orthodontic force related to early tooth movement and root resorption. *The Angle Orthodontist*, 65(6), 395-401.
- Parker, R. J., & Harris, E. F. (1998). Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114(6), 677-683.
- Poumpros, E., Loberg, E., & Engström, C. (1994). Thyroid function and root resorption. *The Angle Orthodontist*, 64(5), 389-393.
- Reitan, K. (1969). Biomechanical principles and reactions. *Current orthodontic concepts and techniques*, 56-159.
- Reitan, K. (1985). Biological principles and reactions. *Orthodontics, current orthodontic concepts and techniques*, 141-142.
- Rekhawat, A., Durgekar, S. G., & Reddy, S. (2020). Evaluation of Root Resorption, Tooth Inclination and Changes in Supporting Bone in Class II Malocclusion Patients Treated with Forsus Appliance. *Turkish journal of orthodontics*, 33(1), 21.
- Remington, D. N., Joondeph, D. R., Årtun, J., Riedel, R. A., & Chapko, M. K. (1989). Long-term evaluation of root resorption occurring during ortho-

dontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 96(1), 43-46.

Sameshima, G. T., & Sinclair, P. M. (2001). Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119(5), 505-510.

Schwartz, J. P., Raveli, T. B., ALMEIDA, K. C. d. M., Schwartz-Filho, H. O., & Raveli, D. B. (2015). Cone beam computed tomography study of apical root resorption induced by Herbst appliance. *Journal of Applied Oral Science*, 23, 479-485.

Sharab, L., Morford, L., Dempsey, J., Falcão-Alencar, G., Mason, A., Jacobson, E., . . . Hartsfield Jr, J. (2015). Genetic and treatment-related risk factors associated with external apical root resorption (EARR) concurrent with orthodontia. *Orthodontics & craniofacial research*, 18, 71-82.

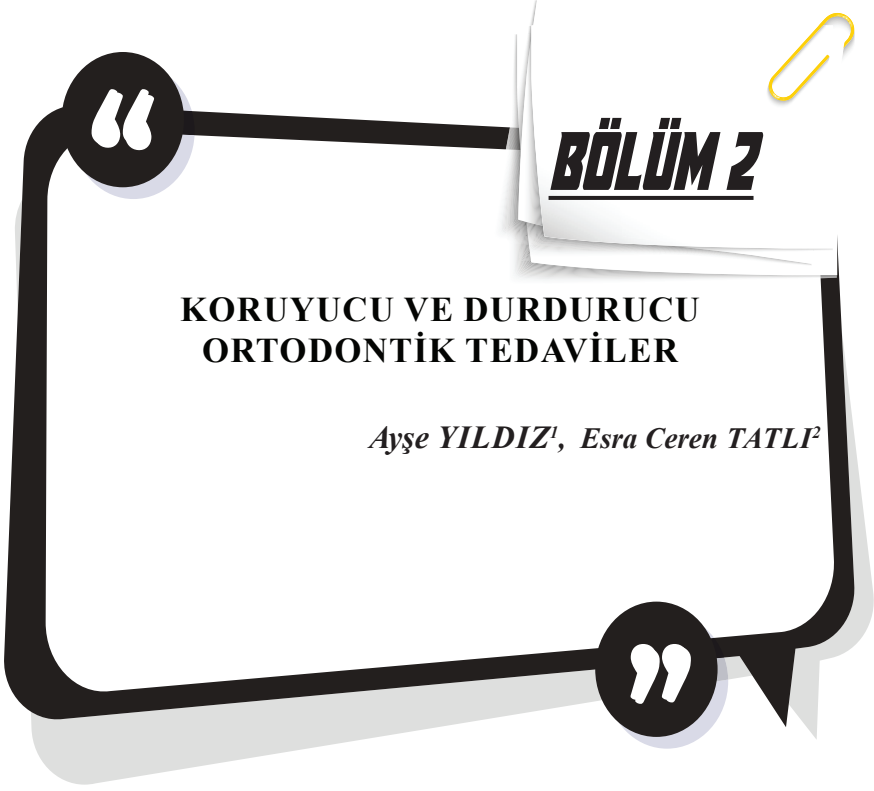
Thilander, B., Rygh, P., & Reitan, K. (2011). Tissue reactions in orthodontics. *Orthodontics: current principles and techniques. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Mosby*, 247-286.

Verna, C., Dalstra, M., & Melsen, B. (2003). Bone turnover rate in rats does not influence root resorption induced by orthodontic treatment. *The European Journal of Orthodontics*, 25(4), 359-363.

Villa, P. A., Oberti, G., Moncada, C. A., Vasseur, O., Jaramillo, A., Tobón, D., & Agudelo, J. A. (2005). Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *Journal of Endodontics*, 31(1), 61-66.

Weiland, F. (2003). Constant versus dissipating forces in orthodontics: the effect on initial tooth movement and root resorption. *The European Journal of Orthodontics*, 25(4), 335-342.

Yokoyama, A., Kohno, N., Fujino, S., Hamada, H., Inoue, Y., Fujioka, S., . . . Hiwada, K. (1995). Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151(5), 1354-1358.



BÖLÜM 2

KORUYUCU VE DURDURUCU ORTODONTİK TEDAVİLER

Ayşe YILDIZ¹, Esra Ceren TATLI²

1 Araş.Gör.,Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği ABD

ORCID ID: 0000-0002-1972-8276

2 Dr.Öğr.Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği ABD

ORCID ID: 0000-0001-8241-1310

1. KORUYUCU (PREVENTIVE) ORTODONTİ

Ortodontik mekanikler kullanılmadan, çocuklarda malokluzyona sebep olacak etkenleri ortadan kaldıran tedavilere koruyucu ortodontik tedaviler denir. Topikal flor uygulamaları, fissür örtücüler, hareketli ve sabit yer tutucular, süt dişlerinde çürüğe bağlı meydana gelecek olan meziodistal madde kaybının restore edilmesi ve primer kontakların möllenmesi koruyucu ortodontik tedaviler arasındadır (Meriç, 2018).

Flor Uygulamaları: Mineyle etkileşime girerek, minenin asit ataklarına karşı çözünürlüğünü ve dolayısı ile çürük oluşumu ve gelişimini azalttığı bildirilen flor, süt ve daimi dişlerde koruyucu tedavi olarak sıklıkla uygulanmaktadır (Lopes, Braga, de Oliveira, Cavalcante, & Ribeiro, 2008).

Fissür Örtücüler: Dişlerde çürük oluşumunu engellemek amacıyla pit ve fissürlere uygulanan materyallerdir (Meriç, 2018).

Yer Tutucular: Süt dişlerinin erken kaybedilmesindeki en önemli sebep diş çürükleridir (Varrela & Alanen, 1995). Erken kaybedilen süt dişlerinden dolayı oluşabilecek problemleri önlemek için yapılan apareylere yer tutucu denilmektedir (Akgün, Görgülü, & Altun, 2012). Yer tutucular yapılmadığı takdirde dental arkta belirli problemler oluşmaya başlar; örneğin, süt birinci moların erken kaybında yer tutucu yapılmamışsa daimi birinci molar sürme esnasında süt ikinci moların mezialize olmasına, aynı zamanda daimi lateral sürerken süt kaninin distale driftine sebep olacak ve henüz sürmemiş daimi birinci premoların yeri daralmış olacaktır (Kanellis, 2001). Benzer durum süt ikinci moların erken kaybında, özellikle üst çenede daimi birinci moların sürerken mezialize olup ark boyutunun kısalmasıyla da karşımıza çıkmaktadır (Viglianisi, 2010). Yer tutucular sabit ve hareketli yer tutucular olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Terlaje & Donly, 2001).

Sabit yer tutucular: Tek ya da iki diş eksikliği olup, kooperasyon kurulamayan hastalarda uygulanmaktadır (Akgün et al., 2012). Özellikle üst çenede, süt ikinci moların erken kaybında daimi birinci molar mezialize olup ark boyunun kısalmasına sebep olur (Viglianisi, 2010). Hem bu durumun oluşmaması hem de daimi birinci moların sürmesine rehberlik edilmesi için süt ikinci molar kaybında yapılan sabit yer tutucuya 'kron distal shoe' adı verilir ve bu tip yer tutucularda süt birinci molar paslanmaz çelik kronla kaplanır (Brill, 2002). Süt birinci molar kaybında ise 'kron ya da band loop' adı verilen yer tutucular kullanılır; destek diş kronla kaplanırsa kron loop, ankraj banttı sağlanırsa band loop yer tutucu olarak adlandırılmaktadır.

Alt çenede, en gerideki dişlerin bantlanıp lingual arkla birleştirildiği ve kesici dişlerin lingualine temas eden ayrıca ark boyutunu korumaya da yarayan sabit yer tutucuya ise 'lingual holding ark' denilmektedir (Owais, Rousan, Badran, & Abu Alhaija, 2011). Üst çenede lingual holding arkın

karşılığı ise ‘nance apareyi’dir ve apareyin önde gömülmesini önleyen akrilik bir butonu bulunmaktadır (Laing et al., 2009).

Hareketli yer tutucular: Çift taraflı veya çoklu diş kayıplarında, çiğnemeye katkıda bulunan, anterior bölgede diş ilavesine izin veren, sadece meziodistal alanı korumayıp vertikal kontrolü de sağlayan, temizliği kolay olup başarı oranı hasta kooperasyonuna bağlı olan yer tutuculardır (Moore & Kennedy, 2006).

Yer tutucu planlaması yapılırken değerlendirilmesi gereken faktörler şunlardır (Kanellis, 2001) :

-Daimi dişin varlığı ve kök gelişimi: Kök gelişiminin %75’ni tamamlayan dişler sürer, kök gelişimi yetersiz olan daimi dişlerin yerine yer tutucu yapılmalıdır.

-Daimi diş ile alveolar kret arası mesafe: Daimi dişlerin üzerindeki kemik miktarı, dişlerin sürme zamanları hakkında fikir sağlamamıza yarar ve premolar dişler kemik içerisinde 1mm ilerlemek için 4-5 aya ihtiyaç duyarlar.

-Hangi dişin erken kaybedildiği: Süt keserlerin erken kaybında, her iki süt kanin diş de ağızda ise yer tutucu yapmaya gerek yoktur; ancak sadece süt kanin kaybedildiyse kontralateral süt kanin de çekilip orta hattın kaymaması için apareyler yapılmalıdır. Süt kaninlerin tek taraflı eksikliklerinde band loop ve kron loop önerilirken; üst çenede Nance apareyi, alt çenede lingual ark apareyi önerilmektedir (Ngan, Alkire, & Fields Jr, 1999).

-Diş kaybından sonra geçen süre

-Oklüzyonun ve boşluğun değerlendirilmesi

-Hastanın tıbbi durumu

-Hastanın iş birliği yeteneği

-Hastanın ağız alışkanlıkları.

Primer Kontakların Möllenmesi: Süt veya karışık dişlenme döneminde, süt dişlerinde primer kontaklar varsa, alt çenenin kapanışa geçerken normal kapanışından sapmasına sebep olabilmektedir. Bu durum en çok süt kaninlerde görülüp uygun şekilde möllenirse koruyucu ortodontik tedavi yapılmış olur (Ülgen, 2005). Özellikle üst kaninlerin linguali ve alt kaninlerin bukkali möllenerek primer kontaklar giderilir (Lindner, 1989). Ayrıca üst çenede premolar ve kanin bölgesinde darlık varken kesici dişlerin dizilimi düzgünse, premolarların sürmesinden önce süt ikinci moların mezialı möllenerek birinci premoların daha distale sürmesi sağlanırken; alt çenede ise süt ikinci moların distali möllenerek daimi birinci moların nötral oklüzyonda sürmesi sağlanabilmektedir (Moore & Kennedy, 2006).

2. DURDURUCU (INTERCEPTIVE) ORTODONTİ

Çocuklarda anomalinin oluşması engellenememişse, oluşan anomalinin ilerlemesinin engellenmesine durdurucu ortodonti denilmektedir ve bu amaçla yapılanlar; sürme rehberliği, seri çekim ve zararlı alışkanlıkların tedavisinde kullanılan alışkanlık kırıcı apareylerdir (Ülgen, 2007).

2.1. Sürme Rehberliği

Sürme rehberliği ilk olarak Med. R. Hotz tarafından literatüre eklenmiştir (Rudolf Hotz, 1947). Katri Keski-Nisula ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada erken karma dentisyon döneminde sürme rehberliği apareyleriyle yapılan müdahalenin etkisini araştırmışlardır ve sonuç olarak erken karma dentisyon döneminde sürme rehberliğiyle yapılan müdahalelerin normal okluzyonun gelişimine katkı sağladığını ve ilerideki ortodontik tedavi gereksinimini azalttığını bulmuşlardır (Keski-Nisula, Hernesniemi, Heiskanen, Keski-Nisula, & Varrela, 2008).

Sürme rehberliği 3 bölümde incelenmektedir (Ülgen, 2005):

1-Yer darlığının fazla olmadığı vakalarda, daimi diş çekimi düşünülmeksizin yapılan sürme rehberliği,

2-Daimi diş çekimi önceden planlanarak yapılan sürme rehberliği (ortodontik seri çekim),

3-Konjenital diş eksikliğinde yapılan sürme rehberliği.

Sürme rehberliği genellikle Sınıf I malokluzyonlarda yer darlığı durumunda uygulanmaktadır. Erken karışık dişlenme döneminde, yani daimi kesici dişlerin sürmeleri tamamlandığında yapılmalıdır. Çünkü süt ve daimi kesicilerin mesio-distal çapları arasındaki boyut farkından dolayı oluşan yer darlığı, daimi dişlerin sürmesiyle büyük oranda ortadan kalkmaktadır (Ülgen, 2005).

2.1.1. Yer Darlığının Fazla Olmadığı, Daimi Diş Çekimi Düşünülmeden Yapılan Sürme Rehberliği

Buradaki amaç, basit müdahaleler yapılarak süt dentisyonundan daimi dentisyona geçişte oluşabilecek komplikasyonları engellemektir. Bunun için de, daimi dişler sürerken süt dişlerinin mesial ve distallerinden selektif möllemeler yapılarak ya da Leeway yer rezervlerinin bir kısmı kullanılarak küçük yer darlıkları giderilebilmektedir. Ancak tüm bunları yapabilmek için süt dişleri çürüksüz ya da mesio-distal çapları iyi korunmuş olmalıdır. Daimi kesiciler sürmelerini tamamladıktan sonra alt kesici dişler bölgesinde 1,5 mm'lik yer darlığı oluşabilmektedir ve bu fizyolojiktir. Bu durum, Leeway yer rezervlerinin bir kısmı kullanılarak çözülebilmektedir. Alt kesici dişlerin sürmeleri tamamlandıktan sonra oluşan 1,5 mm'lik yer darlığı için süt kaninlerin mesialleri 0,75 mm möllenir, böylece kesici bölgesindeki

yer darlığının kendiliğinden düzelmesi sağlanmaktadır. Böyle bir durumda alt süt kaninlerin çekilmesi düşünülmemelidir. Eğer süt kaninler çekilirse keser bölgesindeki çapraşıklık düzelecek fakat keserler bir miktar retrüze olup alt daimi kanin ve premolarlardan yer çalmış olacaktır. O bölgede yer darlığına sebep olup Sınıf I kapanış oluşmayacaktır. Alt süt kaninler möllenip, keser bölgesindeki yer darlığı giderildikten sonra daimi kanin ve premoların sürmesine kadar beklenmektedir. Bu dişler yaklaşık olarak aynı zamanda sürmektedir. İkinci premolarlar ise bu dişlerden 9 ay-1 yıl sonra sürmektedir. Alt daimi kaninin mesio-distal çapı üzerindeki süt kaninden yaklaşık olarak 1 mm fazlayken, alt birinci premoların mesio-distal çapı üzerindeki süt birinci molarlardan 0,75 mm daha azdır. Alt daimi kanin için eksik olan yer ile birinci premolar için fazla olan yer bu iki dişin aynı zamanlarda sürmesiyle birbirini dengelemektedir. Anteriordaki çapraşıklığı gidermek için yapılan 0,75 mm'lik möllemeler ile daimi kanin için lazım olan 1 mm'lik eksikliği 1,75 mm'ye çıkarmaktadır. Bu 1,75 mm'lik yer darlığının 0,75 mm'si süt birinci molar ile daimi premolar arasındaki boyut farkından kazanılmaktadır. Geriye kalan 1 mm'si ise süt ikinci molarların mesialleri möllenerek elde edilecektir. Böylece Leeway yer rezervlerinin bir kısmı kullanılmış olacaktır. Daimi diş çekimi düşünülmeden yapılan sürme rehberliğinde bu yollar izlenmektedir (Ülgen, 2005).

2.1.2. Orta Dereceli Yer Darlığında Uygulanan Sürme Rehberliği

Orta şiddette yer darlığı; genellikle genetik olarak yer eksikliği ya da sonradan yer kaybı olmasının bir sonucudur (Ngan, Alkire, & Fields, 1999). Bu vakalar karar vermesi zor vakalar olmakla birlikte, diş çekiminin yapıp yapılmayacağı kararında yüz iskelet yapısı önemli rol oynamaktadır. Çekim yapılması düşünülmüyorsa Leeway yer rezervlerinin kullanılmasının yanında çene genişletmesi de önerilmektedir (Ülgen, 2005).

Orta dereceli yer darlığı vakalarında arka yer sağlamak için farklı yöntemler uygulanmaktadır:

- Selektif mine strippingi
- Molar distalizasyonu
- Tranversal ekspansiyon

2.1.2.1. Selektif Mine Strippingi

Stripping, dişlerin meziodistal olarak aşındırılması, anatomik olarak yeniden şekillendirilmesidir (Peck & Peck, 1972). Son yıllarda stripping ortodontistler tarafından daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Minör çapraşıklıklarda daha az invaziv olduğu için ya da tedavi bittikten sonra kurulan okluzyonun stabilizasyonunu ve relaps ihtimalini düşürmek için kullanılmaktadır (Jadhav, Vattipelli, & Pavitra, 2011). Strippingin pek çok endikasyonu vardır. Bunlardan bazıları; Bolton uyumsuzluklarını gidermek,

hafif ve orta şiddetli çapraşıklıkları çözmek, ara yüz kontakt noktalarının şekillendirilmesi, dental ark stabilizasyonu, siyah üçgen alanların giderilmesidir (Öner, 2016). Strippingle aşındırılacak mine miktarı, dişin mine kalınlığına bağlıdır ve genel bir kural olarak interproksimal mine kalınlığının yarısından fazlasının kaldırılmaması tavsiye edilmektedir (Dipaolo & Boruchov, 1971). Stripping yapılan dişlerde günlük bakıma ek olarak flor vernik, flor jel ve CCP-ACP gibi materyallerin uygulanması arayüz çürüklerinin önlenmesine katkı sağlamaktadır (Öner, 2016).

2.1.2.2. Molar Distalizasyonu

Yer kazanma yöntemlerinden bir tanesi de molar distalizasyonudur. Molar distalizasyonu 2 yolla yapılmaktadır (Acar, 2006):

1-Ağız Dışı Distalizasyon Yöntemleri: Molar dişlerin distalizasyonu için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; bu yöntemlerden en eski ve yaygın olanı ağız dışı kuvvet uygulamalarıdır (Acar, 2006). Bu yöntem ilk olarak Kingsley ve Angle tarafından öne çıkarılmış, kısa süre içinde headgear çok yaygın kullanılmaya başlanmıştır (Angle, 1907; Kingsley, 1880). Headgearin uyguladığı kuvvetlerle hem ortodontik hem de iskeletsel etkiler elde edebilmektedir. Üst çenenin öne-şağı olan büyümesini yönlendirmek ya da frenlemek, dişleri distalize edebilmek veya sabit ortodontik tedavilerde ankraj sağlamak için kullanılabilir (WR Proffit & Fields, 1993).

2-Ağız İçi Distalizasyon Yöntemleri: Ağız içi distalizasyon yöntemleri hasta uyumuna ihtiyaç duyulmadan, ortodontik tedavi sırasında yaşam kalitesini yüksek tutmayı amaçlamaktadır. Bu yöntemin dezavantajları ise; kesici dişlerin ankraj kaybına bağlı olarak öne doğru devrilmesi ve distalizasyon sırasında molarların rotasyona uğramasıdır (Byloff & Darendeliler, 1997; Hilgers, 1992; HOEVE, 1985). Ağız içi distalizasyon için kullanılan yöntemler; itici mıknatıslar, açık sarmal yaylar, süperelastik nitinol teller, Jones jig apareyi, distal jet apareyi, first class apareyi, ağız içi headgear, IBMD (Intraoral Bodily Molar Distalizer) apareyi, bimetrik molar distalizasyon sistemi, CD Distalizer, K-zemberekler, Pendulum apareyi, ortodontik implantlar ve mikro vidalardır (Acar, 2006).

2.1.2.3. Transversal Ekspansiyon

Üst çenenin transversal yönde gelişim geriliği veya darlığı, en yaygın gözlenen iskeletsel problemler arasındadır. Yatay yön gelişim geriliği dişsel ya da iskeletsel düzeyde olabilmektedir, bu duruma bağlı olarak genellikle posterior çapraz kapanış ilişkisi oluşmaktadır (Ferrario et al., 2003; Haas, 1965). Çapraz kapanış tek dişi içerebildiği gibi birden fazla dişi ya da tüm dişleri de içerebilmektedir; ayrıca iskeletsel ve dentoalveolar orjinli olabildiği gibi tek ya da çift taraflı da olabilmekte (Ferrario et al., 2003) ve

bu durum daha çok süt ve karma dentisyon döneminde ortaya çıkmaktadır (Van Keulen, Martens, & Dermaut, 2004).

Transversal ekspansiyon; posterior çapraz kapanışlarda ve orta dereceli keser çapraşıklıklarında hem maksillada hem de mandibulada uygulanabilmektedir. Mandibuladaki transversal yön boyut artışı maksilladan daha önce tamamlanmaktadır. Buradaki en önemli nokta ise; mandibular kaninler arası mesafenin daimi kaninler sürdükten sonra kesinlikle değişmemesidir. Mandibular daimi kaninler sürdükten sonra transversal olarak kaninler arası mesafe arttırılırsa, bu artış kalıcı olmayıp, nükse uğramaktadır. Maksillada ise büyüme ve gelişim uzun süre devam ettiği için transversal ekspansiyon daha uzun süre uygulanabilen bir prosedürdür (Ülgen, 2005). Üst çene genişletmesinin miktarının belirlenmesinde ve endikasyonunun konulmasında en sık kullanılan yöntem Howes Model Analizi'dir (Ülgen, 2005)

Çapraz kapanış tedavisinde hem sabit hem de hareketli apareyler kullanılabilir (W Proffit, Fields, & Sarver, 2013). Sabit olanlar daha güvenilir olup daha az hasta kooperasyonu gerektirir. Genişletme apareylerinde prosedürler; yavaş, yarı hızlı ve hızlı olmak üzere 3 şekildedir (Ülgen, 2005).

Maksillada kullanılan apareyler; Hyrax apareyi, Haas apareyi, W ark, Quad-Helix apareyi, Minne apareyi, Magnetler içeren genişletme apareyleri, Nikel-Titanyum maksiller genişletme apareyi, Rijit Akrilik Bonded maksiller genişletme apareyi (Cap Splint Apareyi), Hyrax modifikasyonları, hafızalı vidalardır (Halıcıoğlu & Yavuz, 2011).

Mandibulada kullanılan apareyler; lingual ark, lipbumper, ekspansiyon vidalı Hawley, sabit Hyrax apareyi'dir.

McInaney ve arkadaşları, erken yaşta yapılan ekspansiyonların süt kanin ve premolarların çekimlerini elimine ettiğini rapor edilmiştir (McInaney, Adams, & Freeman, 1980). Yapılan bir çalışmada, karma dentisyon dönemindeki 3 grupta 3 farklı apareyle; yavaş, yarı-hızlı ve hızlı ekspansiyon protokollerinin etkileri karşılaştırılmıştır. Bir grupta quadhelix apareyi ile yavaş ekspansiyon, hareketli apareyle yarı-hızlı ekspansiyon ve hyrax apareyi ile de hızlı ekspansiyon yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda ekspansiyonun erken dönemde yapılmasına bağlı olarak her 3 grupta da elde edilen etkinin hem iskeletsel hem de dental olduğu rapor edilmiştir (Sandıkçiolu & Hazar, 1997). Proffit, süt ve erken karma dentisyon döneminde ağır kuvvetle hızlı ekspansiyon yapılmasını önermemektedir. Erken dönemde bu tür müdahalenin burun şeklini kötü etkilediğini, paranazal bölgede şişlik ve burunda kambur oluşturabileceğini söylemiştir (W. R. Proffit, Fields, Larson, & Sarver). Ağız solunumu yapan ve nasal rezistansı artmış çocuklarda ise hızlı ekspansiyonun, ortopedik etkisinden

dolayı nasofaringeal boşluğu arttırdığı, dilin konumunu iyileştirdiği ve böylece burun solunumunu tarttırdığı için önerilmektedir (Buccheri, Dilella, & Stella, 2004).

Sabit Ekspansiyon Apareyleri:

Quad-Helix Apareyi: Klinikte en çok kullanılan sabit ekspansiyon apareyidir. W arkın bir modifikasyonudur (Naidu & Suresh, 2019). Paslanmaz çelik telden bükülüp, helixli bükümler aracılığıyla premolar ve molar dişlere kuvvet uygulamaktadır (Erdinç, Ugur, & Erbay, 1999; Frank & Engel, 1982; Greenbaum & Zachrisson, 1982; Sandikçiolu & Hazar, 1997). Özellikle süt ve karışık dişlenme döneminde kullanılmaktadır. Bu aparey vasıtası ile, anterior ve posteriodaki genişletme miktarı ayarlanabilmekte, molar dişlerdeki rotasyonlar düzeltilebilmektedir (Sandikçiolu & Hazar, 1997).

Karışık dişlenme dönemi gibi erken yaşlarda mid-palatal suturun ayrılması ile iskeletsel etki sağlanırken, erişkin yaşlarda alveol ve dişlerin tippingine yol açarak ortodontik etki elde edilmektedir (Donohue, Marshman, & Winchester, 2004; Sandikçiolu & Hazar, 1997).

W Ark: Aparey ismini bükümdeki 'W' şeklinden almaktadır. Bu apareyin kullanımı ile, hastaların bazılarında mid-palatal suturda açılmaların olduğu, mid-palatal suturu açılmayan hastalarda ise posterior dişlerin bukkale devrilmesiyle arkta genişlemeler olduğu rapor edilmiştir (Harberson & Myers, 1978).

Minne Apareyi: Bu aparey ilk olarak 1978 yılında Cotton tarafından tanıtılmıştır. Birinci molar ve birinci premolarlara simante edilmektedir (Naidu & Suresh, 2019). Bu aparey vida içermemektedir, kuvveti bir zembereğin (coil spring) sıkıştırılmasından alır ve ortalama 0,5-1 kg kuvvet uygulamaktadır (Cotton, 1978; Hicks, 1978).

Nikel-Titantum Apareyi: Orta kısmında ısı ile aktive olan nikel-titanyum alaşımı içeren bu apareyin geri kalan kısımları paslanmaz çelikten yapılmıştır. Mid-palatal sutura hafif ve sürekli kuvvetler uygulayarak birinci molar bölgesinin genişlemesini; birinci moların dikleşmesi, distalizasyonunu ve rotasyon düzeltimini sağlamaktadır (Marzban & Nanda, 1999). Ayrıca bu aparey dudak-damak yarıklı çocuklarda daralmış segmentlerin genişletilmesi amacıyla da kullanılabilir (Caniklioglu, 2004).

Magnetler İçeren Genişletme Apareyi: Bantlar aracılığıyla ya da akrilik gövdeli olarak dişlere yapıştırılır, hafif ve devamlı kuvvet uygulayarak mid-palatal sutura daha az travmatik etki yaratıp üst çenede genişleme sağlamaktadır (Darendeliler, Strahm, & Joho, 1994).

Haas Apareyi: Haas tarafından 1961 yılında tasarlanmış olan bu

aparey diş ve doku desteklidir (Haas, 1961). Premolar ve molarlara yerleştirilen bantlara lehimlenen teller ve palatal bölgedeki akrilik kaide içine yerleştirilen vidadan oluşmaktadır. Haas'a göre akrilik kaide kuvveti bir bütün olarak uyguladığı için daha fazla paralel genişletme sağlamaktadır (Haas, 1961, 1965; Handelman, Wang, BeGole, & Haas, 2000).

Modifiye Haas Apareyi: Karma dişlenme dönemindeki hastalarda kullanılan, Haas apareyinin süt dişlerinden destek alan bir modifikasyonudur. Bu apareyde daimi birinci molarlar yerine süt ikinci molarlardan ve süt kaninlerden destek alınırken, akrilik kaidesi Haas apareyine benzer şekildedir (Mutinelli, Manfredi, Guiducci, Denotti, & Cozzani, 2015).

Bir çalışmada modifiye Haas apareyi ile karma dentisyonda yapılan ekspansiyonun, daimi molarlara direkt kuvvet uygulanmadığı halde o bölgede de genişleme sağlayarak, posterior çapraz kapanışın düzeltildiği ve sonucun stabil olduğu rapor edilmiştir (Cozzani, Rosa, Cozzani, & Siciliani, 2003).

Hyrax Apareyi: İlk olarak 1968 yılında Biederman tarafından tasarlanmıştır ve adını hijyenik ekspansiyon (Hygenic rapid expansion) vidasından almıştır (S. E. Bishara & Staley, 1987). Aparey dişlere bantlar yardımıyla yapıştırılmaktadır. Tamamen metalden oluştuğu için temizlenmesi kolay olup daha az mukozal irritasyona sebep olmaktadır. Ayrıca konuşmaya olumsuz etkisi de diğer apareylere göre minimaldir. Oldukça yaygın kullanılmaktadır (Biederman, 1968; S. E. Bishara & Staley, 1987; Ciambotti, Ngan, Durkee, Kohli, & Kim, 2001; Sandikçiolu & Hazar, 1997).

Rijit Akrilik Bonded Maksiller Genişletme Apareyi (Akrilik Cap Splint): Bu aparey, premolarlar arasına konan bir vida ile bu vidayı posterior dişlerin bukkal, okluzal, palatinal yüzeylerini, anterior dişlerin ise sadece palatinal yüzeylerini ve maksillanın palatinalini tamamen saran rijit akrilikten oluşan diş ve doku destekli bir apareydir. Rijit bir aparey olduğu için daha fazla iskeletsel genişletme yapıp daha kalıcı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu apareyin yapımı ve hastaya uygulanması da kolaydır (İşeri & Özsoy, 2004).

Hafızalı Genişletme Apareyi: Konvansiyonel ekspansiyon vidaları ile benzerlik gösterse de, vidanın ortasındaki deaktivasyon sırasında orijinal şeklini tekrar kazanabilen Nikel-Titanyum 'yaprak yaylar' ile konvansiyonel vidalardan ayrılmaktadır. Hafızalı genişletme apareyindeki bu yapraklar sayesinde kademeli olarak genişletme sağlanabilmektedir. Geleneksel sabit apareylerin aksine hafızalı genişletme apareyi süt dişlerinden ankraj alıp daimi molarların spontan olarak genişlemesini sağlamaktadır (C. Lanteri et al., 2016). Ankraj olarak süt molarlar kullanıldığında, daimi premolarlar

sürerken maksiller ekspansiyon kaynaklı oluşan periodontal yan etkilerin daha az olacağı belirtilmiştir (Garib, Henriques, Janson, de Freitas, & Fernandes, 2006). Yapılan bir çalışmada 6-11 yaş arası çocuklarda hyrax apareyi ve hafızalı genişletme apareyi ile yapılan ekspansiyonda hissedilen ağrıya bakılmış ve hafızalı genişletme apareyinde hissedilen ağrının çok daha az olduğu rapor edilmiştir (Ugolini, Cossellu, Farronato, Silvestrini-Biavati, & Lanteri, 2020). Ayrıca bu apareyi geleneksel sabit vidalı apareylerden ayıran bir diğer özellik de vidayı ebeveynin çevirmesine gerek kalmadığından ebeveyn ile hasta kooperasyonuna gerek olmamasıdır (V. Lanteri et al., 2018).

Bonded Apareyler: İlk kez Cohen ve Silverman tarafından 1973 yılında tanıtılmıştır. Bonded aparey, ekspansiyon apareyi ve dişlerin üzerini kaplayan akrilik kısımdan oluşmaktadır. Bu akrilik kısım aynı zamanda ısırma bloğu görevi de görmektedir. Isırma bloğu etkisi ile hızlı ekspansiyonda gözlenen posterior dişlerdeki ekstrüzyonu da önlemektedir. Ekspansiyonda vertikal yönde daha iyi kontrol sağlayarak, akrilik kaide sayesinde daha kütsel genişleme yapabilmektedir. Ayrıca karma dentisyon döneminde bant yerleştirilemeyen çocuklarda da avantaj sağlamaktadır (Wendling, McNamara Jr, Franchi, & Baccetti, 2005).

Hareketli Ekspansiyon Apareyleri: Farklı şekilde kroşeler içeren ve bu kroşeler yardımıyla dişlere tutunan, aynı zamanda akrilik kaide içinde bulunan vida yardımıyla kuvvet uygulayan apareylerdir (Skieller, 1964). Hareketli ekspansiyon apareyleri hem maksilla hem de mandibulada kullanılmaktadır. Hareketli apareyler, yavaş genişletme apareyleridir. Minimal (4-5mm'den küçük) darlıklarda tercih edilmeleri gerekmektedir çünkü; tutuculukları azdır bundan dolayı uygulanan kuvvet miktarı düşüktür, daha çok dişsel etki oluştururlar ve aynı zamanda hasta kooperasyonu tedavinin başarısında çok önemlidir (Cotton, 1978; Hicks, 1978; W Proffit et al., 2013).

2.1.3. Konjenital Diş Eksikliğinde Yapılan Sürme Rehberliği

Üst lateral dişlerin konjenital eksikliğinde; laterallere ait boşlukların sürme rehberliği ile spontan olarak kapatılması, üst kaninlerin laterallerin yerine sürdürülmesi ve Sınıf II kapanış hedeflenmektedir. Bunun için üst birinci ve ikinci molarlar mesial ve distallerinden möllenmelidir. Mölleme işlemi üst birinci premoların sürmesinden 6 ay önce yapılmalıdır. Burada başarı, dişlerin sürme yönü ve sırasına bağlıdır. Dişler sürdükten sonra diastemaların olması, üst çenede diş kavsinde oluşabilecek problemler, alt diş kavsindeki yer darlıkları bu tedavinin komplikasyonlarından (Ülgen, 2005).

Alt ve üst ikinci premolarların konjenital eksikliğinde ise; ikinci premolarlara ait boşlukların sürme rehberliği ile kapatılması hedeflenmektedir. Boşlukları kapatabilmek için alt ve üst birinci süt molarların distallerinden, ikinci süt molarların hem mezial hem de distallerinden mölleme yapılmaktadır. Hem süt birinci molar hem de süt ikinci molar vaktinden önce çekilmektedir (Ülgen, 2007).

2.2. Seri Çekim

Seri çekim, ilk olarak Bunon tarafından ortaya atılmış, sonrasında ise Kjellegren modern şeklini uygulamaya başlamıştır (Bunon, 1746; Kjellegren, 2007). Karışık dişlenme dönemindeki çocuklarda, yer darlığının en az 7 mm olduğu, overbite'ın aşırı artmadığı, iskeletsel problemi ve konjenital diş eksikliği olmayan Angle Sınıf I anomalisi olan hastalarda hiçbir ortodontik aparey kullanmadan belli bir sırayla süt ve daimi dişlerin çekimini içeren tedavidir (Yoshihara, Matsumoto, Suzuki, Sato, & Oguchi, 2000).

Üst daimi birinci molar diş sürerken süt ikinci molar dişin distal kökünü ya da alt lateral diş sürerken süt kaninin kökünü rezorbe ettiği radyograflarla tespit edilirse bu durumda gerçek yer darlığından söz edilir. Gerçek yer darlığına erken süt dişi çekimi ya da çürük kaynaklı semptomatik yer darlığı da eşlik ediyorsa seri çekime gidilir.

Seri çekime 8-10 yaşlarında süt kaninlerin çekimiyle başlanır. Süt kanin çekimine karar verilirken daimi laterallerin en azından yarısı sürmüş olmalıdır. Birkaç sene sonra ise süt birinci molar çekilir. Birinci premolar bu boşluğa sürünce onun da çekimi yapılır, daimi kaninlerin sıralanması için yer açılmış olur (Kjellegren, 2007).

Hotz'a göre seri çekim (R. P. Hotz, 1970) :

- Öncelikle süt kaninlerin çekimi ve kesici bölgesindeki yer darlığının kendiliğinden düzelmesidir.
- Daha sonra süt birinci molarların çekilmesiyle birinci premolarların sürmesinin hızlandırılmasını içermektedir.
- Son aşama olarak birinci premolarların çekilmesiyle de kanin ve ikinci premolarların çekim boşluklarına doğru sürmeleri bu tedaviden beklenen bir sonuçtur.

Çapraşıklığı olan düz profile sahip bialveolar retrüzyon vakalarında seri çekimin yapılmaması belirtilmiştir (McNamara, McNamara, & Graber, 2012).

Seri çekimin avantajları; kesici bölgesindeki çapraşıklıkları doğal yollarla düzeltilmesi, dişlerin düzelmesiyle hasta psikolojisi ve kooperasyonunun iyileşmesi, hekimin iş yükünün ve tedavi ücretinin, iyatrojenik hasar riskinin azalmasıdır (S. E. Bishara & Saunders, 2001; McNamara et al.,

2012).

2.3. Zararlı Ağız Alışkanlıkları, Etiyolojileri, Klinik Özellikleri ve Tedavileri

Çiğneme kaslarının, dil ve mimik kaslarının fonksiyonları; diş, çene ve yüz iskeletinin büyüme ve gelişmesinde önemli bir noktadır. Bu kasların fonksiyonları arasında hassas bir denge vardır. Zararlı alışkanlıklar bu dengeyi bozabilmekte ve iskeletsel ya da dişsel problemlere sebep olabilmektedir (Ülgen, 2007).

Alışkanlık aynı eylemin sık sık tekrarlanmasıyla kazanılan ve önce bilinçli sonra bilinçsiz yapılan durumlardır (Kumar, Shivanna, & Kopuri, 2019). Malokluzyon ise dişlerde ya da dentisyondaki anormal ilişkidir (Dhar, Jain, Van Dyke, & Kohli, 2007). Malokluzyonların çoğu; yumuşak diyet, zararlı ağız alışkanlıkları, sonradan kazanılmış fonksiyonel koşullar ve solunum bozuklukları gibi faktörler sonucu meydana gelebilmektedir (Heimer, Tornisiello Katz, & Rosenblatt, 2008).

Zararlı ağız alışkanlıkları; parmak emme, emzik emme, dudak emme ve ısırma, tırnak yeme, brüksizm, dil itimi, ağız solunumundan oluşmaktadır. Bu alışkanlıkların etkileri, başlangıç zamanına ve süresine bağlıdır (Piteo et al., 2011). Zararlı alışkanlıklarda en kritik olan süredir. Malokluzyonun oluşması için gereken minimum süre günde 4-6 saattir. Alışkanlıklar yeterli süre, yoğunluk ve frekansa sahipse; artmış overjet, azalmış overbite, posterior çapraz kapanış ya da artmış yüz yüksekliği gibi dentoalveolar veya iskeletsel deformasyonlarla ilişkilendirilebilirler (Majorana, Bardellini, Amadori, Conti, & Polimeni, 2015). Zararlı ağız alışkanlıkları çocuk 4 yaşına gelene kadar bırakılırsa anomali oluşmuş olsa bile büyüme gelişme esnasında kendi kendine düzelebilmektedir. Çocuk 4 yaşına gelmeden anomali terk edilmişse, 4 yaşında daimi kesiciler henüz sürmedikleri için normal sürme şansları olabilmektedir (Ülgen, 2007).

2.3.1. Parmak Emme Alışkanlığı

2.3.1.1. Etiyolojisi

En sık gözlenen zararlı alışkanlık tipidir. Parmak emme alışkanlığına, anne memesine göre biberon emen çocuklarda daha sık rastlanılmaktadır. Biberonlar beslenme dışında çocuğu oyalamak ve uyutmak için de kullanılmaktadır. Çocuk konuşmaya başlamadan önce, aç olduğunu anlatmak, dikkat çekmek, dişleri sürerken kaşıma ihtiyacını karşılamak ve yeni doğan bir kardeşe tepki göstermek gibi sebeplerle parmak emmeye başlayabilmektedir (Ülgen, 2007). Yapılan bazı araştırmalarda parmak emme alışkanlığı için zeka geriliği risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Bengi et al., 2007). Türkiye’de yapılan bir araştırmada ise içe kapanıklık ile parmak emme alışkanlığı arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (Derman &

Başal, 2013). Çocuklarda parmak emme alışkanlığının yalnızken ve sosyal olarak zayıf olunan zamanlarda sıklıkla meydana geldiği bildirilmiştir (Miltnerberger, Long, Rapp, Lumley, & Elliott, 1998).

2.3.1.2. Klinik Özellikleri

En sık başparmak emilmektedir. Başparmak emilirken oluşan basınçla üst kesici dişlerin protrüzyonu ve alt kesici dişlerin retrüzyonu sonucu overjet artmakta, alt dudak ise artmış overjetin içine konumlanmaya başlamaktadır. Üst kesici dişlerin protrüzyonu sonucu dişler arasında diastemalar oluşabilmekteyken, alt keser dişlerin retrüzyonu sonucu alt diş kavsinde çapraşıklıklar oluşabilmektedir (Ülgen, 2007). Üst çenede; maksiller ark uzunluğunun artmasına, ‘V’ şekilli üst çeneye, üst çene darlığına, derin damak kubbesine ve okluzal düzlemin saat yönünde rotasyonuna neden olurken; arklar arasında ise posterior çapraz kapanışa, openbite, artmış overjet, azalmış overbite ve iskeletsel Sınıf II bölüm I anomaliye neden olmaktadır (W. R. Proffit, Fields Jr, & Sarver, 2006).

2.3.1.3. Tedavisi

Parmak emme alışkanlığı erken dönemde bırakılırsa malokluzyonlarda düzelme görülmektedir. Artmış üst keser eğimi veya artmış openbite azalabilmektedir (Johnson & Larson, 1993). Tedavi, diş hekimiyle hastanın aralarında konuşması kadar basit olabilmekteyken daha karmaşık aparey tedavilerini de içerebilmektedir. Tedavinin başarısındaki en önemli nokta çocuğun apareyi bırakmaya istekli olmasıdır (Christensen, Fields, & Adair Jr, 2009).

Tedavi için 3 farklı yöntem kullanılmaktadır (Ülgen, 2007):

1-Hatırlatma tedavisi: Çocukla konuşulup, parmak emmeyen bir çocuğun ve kendisinin profil, cephe ve ağız içi fotoğrafları gösterilip parmak emmenin nelere sebep olduğu açıklanarak ikna edilmeye çalışılmalıdır (Ülgen, 2007). Alışkanlığı bırakmak isteyen ve yardıma ihtiyacı olan çocuklarda ise; parmağın su geçirmez yapışkan bir bantla sarılması, uykuda eldiven ya da çorap kullanılması, parmağın acı oje vb. ile boyanması çocuğa alışkanlığı bırakması gerektiğini hatırlatmakta ve tedavide işe yaramaktadır. Ancak kimi zaman bu hatırlatmalar çocuk tarafından ceza gibi algılanıp tedaviye uyumsuz hale gelmesine de sebebiyet verebilmektedir. Bunun gerçekleşmemesi için tüm bunların ceza olmadığı çocuğa çok iyi anlatılmalıdır (Christensen et al., 2009).

2- Ödüllendirerek tedavi: Ödüllendirme tekniği hatırlatma tedavisi ile birlikte uygulandığında başarılı sonuçlar vermektedir. Çocukla, belirli bir zamanda alışkanlığı bırakırsa ödüllendirileceğine dair bir anlaşma yapılmaktadır. Ödül, motive edici ve çocuğa özel olmalıdır (Christensen et al., 2009).

3-Apareyler ile tedavi: Alışkanlığı bıraktırmak için denenen tüm yöntemler işe yaramıyorsa, alışkanlığa bağlı oluşan malokluzyonların aparey ile tedavisi 5 yaşına kadar ertelenip, aile tedavinin gerekliliği ile ilgili bilgilendirilmelidir (J Kurol & Rasmussen, 2001).

Parmak apareyleri en sık kullanılan ve ilk tercih edilen apareylerdir. Ağız içi apareylere göre konuşmada ve yemek yemede güçlük çıkarmaması, apareyin hazırlanmasının kolay olması, ağız hijyenini olumsuz etkilememesi gibi üstün özellikleri vardır. Yapılan araştırmalar hastaların parmak apareylerini daha kolay kabul ettiklerini göstermektedir. Çocukların parmak apareylerini bir yüzük ya da bileklik gibi aksesuar olarak gördükleri, moda uyduklarını düşündükleri ve çıkarmaya çalışmadıkları bildirilmiştir. Parmak apareyi, parmak emmenin zararlı etkilerinden korurken emme zevkini de engellediği için alışkanlığın kısa sürede terk edilmesini sağlamaktadır (Bengi et al., 2007).

Parmak emme alışkanlığını bıraktırabilmek için İngiltere’de üretilen ve kumaş parmak koruyucu olan Thumbsie, İngiltere Ağız Sağlığı Vakfı’ndan ürün akreditasyonu almıştır (Bodur, 2020). Çocukların dikkatini çeken, çeşitli desenleri olan kumaşları içeren Thumbsie, alışkanlık kırmada oldukça başarılı bulunmuştur (Dönmez & Bodur, 2020).

2010 yılında ‘RURS’un dirsek koruyucusu’ olarak adlandırılan çocukların daha kolay adapte olduğu bildirilen yeni bir alışkanlık kırıcı rapor edilmiştir. Ağız içi apareylere göre dirseğin ölçüsünü alarak bu apareyin hazırlanması daha kolaydır, ayrıca daha ekonomiktir. Oral hijyeni de olumsuz etkilememektedir. Bu avantajlarından dolayı ağız dışı apareyler özellikle engelli çocuklarda daha çok tercih edilmektedir (Shah, 2014). RURS’un dirsek koruyucusu modifiye edilerek ‘‘Üçlü Alarm Sistemi’ geliştirilmiştir. Bu sistemde hem çocuğun parmağını emmesi fiziksel olarak engellenmekte hem de alışkanlığı gerçekleştireceği sırada apareye yerleştirilen çip sayesinde çocuğun sevdiği şarkı çalarak hatırlatıcı olmaktadır (Shetty, Shetty, Shetty, & Deoghare, 2015).

Tüm bunların yanında parmak emme alışkanlığının tedavisinde ağız içi apareylerde kullanılmaktadır. Hareketli apareylerde başarı hastanın kooperasyonuna bağlı olduğundan sabit tedaviler hareketli apareylere tercih edilmektedir (Bengi et al., 2007). Ağız dışı apareylerdekine benzer şekilde çocuğa ağız içine yerleştirilen apareyin ceza değil hatırlatıcı olduğu çok iyi anlatılmalıdır (Christensen et al., 2009). Erken karışık dişlenme döneminde openbite ve çapraz kapanış tedavisinde kullanılan coffin spring, quad helix, palatal crib, ekspansiyon apareyleri ve W ark apareyi zararlı alışkanlıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Erdoğan et al., 1999).

Modifiye Haas apareyi; Parmak emme alışkanlığı sonucu posterior çapraz kapanış ve openbite’ı olan çocuklarda, başparmağın emilmesini

önlemek ve maksillayı genişletmek için Haas apareyinin modifiye edilmiş hali bildirilmiştir. Modifiye Haas apareyinin posterior çapraz kapanış ve openbite tedavisinde uzun süreli stabilite sağladığı, alışkanlık kırıcı apareylere bir alternatif olduğu rapor edilmiştir (Muradova & Özçırpıcı, 2019).

Quad helix apareyi; Zararlı ağız alışkanlıkları ile birlikte görülen posterior çapraz kapanış tedavisinde sıklıkla kullanılan sabit bir apareydir. Daralmış maksiller arkı genişletmeye yarayan çok yönlü bir apareydir. 3 ay çapraz kapanışın düzeltilmesinde, 3 ay da stabilizasyonun sağlanabilmesi için toplamda en az 6 ay kullanılması gerekmektedir (Christensen et al., 2009).

Parmak engelleyici (palatal crib); Alışkanlığın önlenmesinde ve openbite'in düzeltilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Çocukla kooperasyon gerektirmeden kullanılan, parmak emme, dil itimi ve infantil yutkunmada kullanılan bir apareydir. 6 ay tedavi için 6 ay da pekiştirme için kullanılması önerilmektedir (Ülker, Maşeroğlu, & Tulunoğlu, 2007). Aparey, daimi birinci molar diş ya da süt ikinci molar dişlere bantlarla yerleştirilen lingual ark telinden oluşmaktadır. Ağıza yerleştirildikten sonra ilk birkaç gün yemek yeme, konuşma ve uyuma düzeni değişebilmekte ancak sonrasında düzelmektedir. Dezavantajı ise retansiyon alanı oluşturup ağız hijyenini bozması, doku enflamasyonu ve bunların sonucunda oluşan halitozistir (Ülgen, 2005).

Position Trainer Apareyi; Hazır üretilmiş olarak bulunan, ölçü alma ve aparey hazırlama aşamaları olmayan, 6-10 yaşında, karışık dişlenme döneminde kullanılan bir apareydir. Başlangıç ve bitirme apareylerinden oluşmaktadır. Başlangıç apareyi yumuşak olup myofonksiyonel zararlı alışkanlıkların önlenmesini sağlayarak 6-8 ay kullanılmalıdır. Bitirme apareyi ise serttir, diş dizilimini düzeltmek için daha çok kuvvet uygular ve 6-12 ay kullanılmalıdır. Hem başlangıç hem de bitirme apareyinin tüm gece ve gündüz en az 1 saat kullanılması önerilmektedir (Ülker et al., 2007).

2.3.2. Uzun Süreli Yalancı Emzik Kullanımı

2.3.2.1. Etiyolojisi

Yalancı emzik kullanımının, bebeğin huzursuz ve stresli anlarında olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda anneler bebeklerini sakinleştirmek ve rahat uyumalarını sağlamak amacıyla emzik kullandıklarını ifade etmişlerdir. Tüm bunlara ek olarak bebeği sessiz tutmak, diş çıkarmasına yardımcı olmak, memeden ayrılışını kolaylaştırmak için emzik kullandıklarını da söylemişlerdir (Sezici&Yiğit, 2018). 0-1 yaş arası bebeklerde yalancı emzik kullanımının bebeklerde oral motor disfonksiyona, bebeğin memeyi reddetmesine, yeterli anne sütü alamamasına sebep olduğu belirtilmektedir (Ünsal, Atlıhan, Özkan, Targan, & Hassoy, 2005;

Şahin, 2008). Ayrıca anne sütü yetersiz alındığı zaman, bebeğin normal emme hareketlerini yapamamasına, alt çenenin yetersiz fonksiyonuna bağlı olarak da geride konumlanmasına sebep olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü meme emen bebeklerde yalancı emzik kullanımını önermemektedir (Organization, 2008).

Tüm bunların yanı sıra yalancı emzik kullanımı bilinçli ve doğru bir şekilde yapıldığında birçok faydası olduğu belirtilmektedir. En önemli faydası ise bebeklerde ilk bir yaşına kadar rastlanabilen ani ölüm sendromu (SIDS, sudden infant death syndrome) riskini azaltmasıdır (Mitchell, Blair, & L'Hoir, 2006). Yalancı emzik kullanımının SIDS riskini nasıl azalttığı ile ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte çeşitli teoriler bulunmaktadır. Bir teoride bebeklerin emdiği emerken dillerini daha önde konumlandırmaları ve bu sayede orofaringeal obstrüksiyon riskininin azaldığı söylenmiştir. Bir başka teoride ise, emzik kullanımının ağız solunumunu artırması sonucu, uyku esnasında olası nazal obstrüksiyonlar durumunda bebeğin direkt ağız solunumuna geçmesini sağlamasıdır (Cozzi, Albani, & Cardi, 1979).

2.3.2.2. Klinik özellikleri

Yalancı emzik kullanımı, sıklığı ve süresine bağlı olarak okluzal deformitelere sebep olmaktadır (Salmon-Ehr, Mohn, & Bernard, 1999). 48 ay süre ile emzik kullanımı, malokluzyonun oluşması için yeterlidir (S. E. Bishara, Warren, Broffitt, & Levy, 2006). Emzik kullanan bebeklerde, dilin daha düşük bir pozisyonda yer alması sonucu dil ve bukkal kaslar arasındaki form ve fonksiyon dengesi değişmekte ve buna bağlı olarak malokluzyon meydana gelmektedir (Nihi et al., 2014).

Uzun süre emzik kullanımının; ön açık kapanış, posterior çapraz kapanış, bozulmuş kanin ilişkisi, üst keserlerin protrüzyonu, alt keserlerin retrüzyonu sonucu artmış overjet ve daralmış ark şekline neden olduğu bildirilmiştir (Allen, Rebellato, Sheats, & Ceron, 2003). Emme alışkanlığının maksiller arkı daraltıcı etkisinin, gün içerisinde alışkanlığın sıklığına bağlı olduğu söylenmektedir (Lindner&Modeer, 1989). Ön açık kapanışa etkisi ise, geceleri emziklerin posterior dişlerin temasını kesmesi sonucu bu grup dişlerin overerupsiyona neden olması ya da keser dişlerin erüpsiyonlarını engellemesinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (W. R. Proffit et al., 2006).

Emzik emme alışkanlığı parmak emme alışkanlığına göre daha kolay bırakılabilmektedir (Christensen et al., 2009). Bir çalışmada çocukları emzik emmenin olumsuz sonuçları adına bilgilendirebilmek için resim, video, çocuk kitapları ya da dergilerin alışkanlık bırakmada başarılı sonuçlar elde ettiği gösterilmiştir (Feldens, Ardenghi, Cruz, Cunha Scalco, & Vítolo, 2013).

Annenin meme ucuna benzeyen, damak kubbesinde dil basıncını korumak ve daha normal dudak kapanışı sağlamak için düzleştirilmiş emzik olarak tanımlanan ortodontik emziklerin uzun süre kullanılmasına rağmen,

süt dişlenme döneminde kötü ağız alışkanlıklarının ortaya çıkmasına sebep olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca 0-3 ay arasında ortodontik emzik kullanan bebeklerde parmak emme alışkanlığına başlama riskinin azaldığı da rapor edilmiştir (Caruso et al., 2019).

2.3.2.3. Tedavisi

Tedavide ilk olarak yapılması gereken, bebeğin anne sütünü yeterli miktarda almasını sağlamaktır. Yeterli süre anne sütü almak hem emzirme fonksiyonunun kendisinden hem de anne sütü emmenin parafonksiyonel oral alışkanlık oluşturma ihtimalini azaltıcı etkisinden dolayı malokluzyon oluşumuna engel olacağı düşünülmektedir (Torun, 2014). Dental deformiteleri oluşan çocuklarda yalancı emziğin bırakılmasına ek olarak ortodontik tedavi uygulanabilmektedir. Ayrıca tedavide, parmak emme alışkanlığında kullanılan aparatlar da kullanılabilir (W. R. Proffit et al., 2006).

2.3.3. Dil İtimi

2.3.3.1. Etiyolojisi

Yutkunma iki şekilde incelenmektedir. Bebeklik döneminde ‘ilkel’ ya da ‘infantil yutkunma’ gözlenir. Bu yutkunmada dil, dişlerinin arasında ve alt dudağa doğru uzanmaktadır. Yeni doğanlarda dil, göreceli olarak daha büyüktür ve emme refleksi için önde konumlanmaktadır. Bu yutkunmaya ‘infantil yutkunma’ ya da ‘dil itimli yutkunma’ denmektedir (Dawson, 1989). 2-4 yaş arasında ise süt azı dişlerinin sürmesiyle ‘yetişkin’ ya da ‘somatik yutkunma’ ya geçilmeye başlanmaktadır. Fizyolojik olarak bu yutkunmaya geçiş 10-12 yaşında olmaktadır. Bu yutkunma şekli, dilin posterior dişlere teması ve yutarken dilin insiziv papilla üzerinde konumlanması ile karakterizedir (Silva & Manton, 2014).

2.3.3.2. Klinik Özellikleri

Yutkunma esnasında dilin alt ve üst dişler arasına girmesi anormal bir durumdur ve günde 1200-1600 yutkunma yapıldığı için bu durum malokluzyon oluşumuna neden olabilmektedir (Ülgen, 2007). Yanlış yutkunma karışık dişlenme sonrası da devam ederse, dil alt ve üst keser dişler arasında konumlandığı için dişlerin okluzyona gelmesi engellenmektedir (Thomas & Graber & Rakosi, 1997). Bu durum pasif intrüzyon olarak adlandırılmaktadır, dikey gelişimi inhibe edip açık kapanışa neden olmaktadır (WR Proffit & Brandt, 1977; W. R. Proffit & Mason, 1975).

2.3.3.3. Tedavisi

Dilin alt ve üst kesici dişler arasına girmesini engellemek için aparat ile tedaviden önce refleks haline gelmiş olan anormal yutkunmayı dil egzersizleri yaptırılarak düzeltmeye çalışılmalıdır. Bu amaçla çocuğa bir ayna verilerek doğru yutkunma gösterilip aynaya bakarak yutkunma

egzersizi yapması söylenmektedir (Ülgen, 2007). Ayrıca yanlış yutkunma tedavisinde myofonksiyonel terapi de kullanılmaktadır. Bu terapi, orofasiyal kasları yutma, konuşma, dinlenme pozisyonunda eğiten egzersizlerden oluşmaktadır (Tanny, Huang, Naung, & Currie, 2018).

Dilin alt ve üst kesici dişler arasına girmesini engellemek için uygulanabilecek apareyler ise şunlardır:

Sabit Dil Tutucular: Üst daimi birinci molar diş ya da süt molar dişlere bantlarla yerleştirilen dil engelleyicilerden oluşmaktadır. Dilin hem anteriorda hem de posteriorda dişler arasına girmesini dil tutucular ile engellemektedir (da Silva Filho, RJ, & Maia, 1991).

Hareketli Dil Tutucular: Dişlerle birlikte damaktan destek alan hareketli akrilik kaide üzerine yerleştirilen tel engellerden oluşmaktadır (da Silva Filho et al., 1991).

Kombine Dil Tutucular: Diş kavisini içten ve dıştan gelen aşırı kas kuvvetlerinden koruyan apareylerdir. Bu aparey posterior açık kapanışta da kullanılabilir. Dezavantajı ise dişlerde meydana gelen malokluzyonları düzeltmemeleridir (da Silva Filho et al., 1991).

Palatal Crib: Kooperasyon kurulamayan çocuklarda, molar dişlere bantlanıp anteriorda engelleyici tel içeren; parmak emme, dil itimi, yanlış yutkunma gibi zararlı alışkanlıklarda kullanılabilen apareydir. Tedavi için 6 ay, pekiştirme için 6 ay kullanılmalıdır (Nowak, Christensen, Mabry, Townsend, & Wells, 2018).

Aktivatörler: Açık kapanışla birlikte iskeletsel bozukluğu olan hastalarda kullanılmaktadır. Hem iskeletsel hem dental anomalilerde, hem de zararlı alışkanlıkların tedavilerinde kullanılabilir (Ülgen, 2005)

Eğitimle Tedavi: Yanlış yutkunma tedavisinde apareyler yeterli olmamaktadır. Apareyler düzenli kullanılsa da dil kuvvetli bir şekilde ittirdiğinde apareyleri çıkarılabilir. Bu sebeple yanlış yutkunma eğitimle düzeltilmelidir. Eğitimle tedavi 7-16 hafta arası olmaktadır. (da Silva Filho et al., 1991).

Hybrid Habit Correcting Apareyi; 2013 yılında geliştirilmiştir. Parmak emme ve dil itme alışkanlıklarını tedavi etmede mekanik bir tutucu aynı zamanda alışkanlığı bıraktırmada hatırlatıcı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca posterior çapraz kapanış tedavisinde de kullanılabilir. Aparey; dil boncuğu, palatal crib ve her iki taraftaki molar bantlara tutturulmuş U-loop'tan oluşmaktadır (Abraham et al., 2013).

Position Trainer: Myofonksiyonel etki göstermesinden dolayı zararlı ağız alışkanlıklarında kullanılabilir. (Marcel & Codruta, 2009). Position trainer, gündüz en az bir saat ve tüm gece takılmalıdır

(Davidovitch, McInnis, & Lindauer, 1997). Bu apareyin infantil yutkunma alışkanlığını düzeltip, açık kapanışı tedavi edeceği bildirilmiştir (Ülker et al., 2007).

Tongue Right Positioner; Dil tabanının kas tonusunu arttırarak dilin bozuk fonksiyonunu düzeltip orofarinksin antero-posterior çapını genişletmektedir. Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda da faydalı olabilmektedir (Mauclair, Vanpouille, & Saint-Georges-Chaumet, 2015).

2.3.4. Ağız Solunumu

2.3.4.1. Etiyolojisi

Fizyolojik solunum burun yoluyla, dudaklar pasif bir şekilde kapalı ya da 2-3 mm açık, yüz kaslarının ise etkisi olmadan yapılmaktadır (Giuca et al., 2009). Ağız solunumu ise, parafonksiyonel bir alışkınlıktır. Bu alışkanlıkta hava, ağızdan tamamen ya da kısmen alınmaktadır. Ağız solunumunun doğumsal nedenleri; koanal atrezi, nazal atrezi ve nazal septum sapmalarıdır. Diğer nedenler ise, adenotonsiller hipertrofi, burun polipozisi, burun hava yollarının alerjik durumu ve malign ve benign neoplazilerdir (Enoki et al., 2006). Fakat ağız solunumu herhangi bir sebebe bağlı olmadan alışkanlık olarak da gözlenebilmektedir (Silva & Manton, 2014).

2.3.4.2. Klinik özellikleri

Ağız solunumu uzun süre devam ettiğinde dentofasiyal morfolojide oluşan değişimler uzun yüz sendromu olarak da bilinen ‘adenoid yüz’ olarak tanımlanmaktadır. Adenoid yüz; küçük burun delikleri, kısa üst dudak, uzun ve dar yüz, hipertrofik alt dudak, dar ve V şeklinde maksiller ark, mandibular retrognati, ön yüz yüksekliğinde artış, ağzın açık olması, hyoid kemiğin geride konumlanması, ileri baş postürü ile karakterizedir (Harvold, Tomer, Vargervik, & Chierici, 1981). Ağız solunumunun ağız içi etkileri ise; alt keserlerde retrüzyon, üst keserlerde protrüzyon, azalmış overbite, artmış overjet, daha kısa mandibular dental ark, daha uzun maksiller dental ark ve posterior çapraz kapanıştır (Ülker et al., 2007). Çeneler uzun süre açık tutulduğu için posterior dişlerde ekstrüzyon olmaktadır. Anterior openbite’ı önlemek için anteriorda alveol kemik gelişimi artmaktadır. Bu kişiler gülümsediğinde gummy smile ortaya çıkmaktadır. Ayrıca dil önde konumlandığında anterior dişlerin ekstrüzyonunu engelleyip openbite’a sebep olabilmektedir (Harvold et al., 1981).

Ağız solunumu aynı zamanda ağız kuruluşuna da sebep olup; diş çürüklerine, diş eti iltihaplarına ve ağız kokusuna sebep olabilmektedir (Silva & Manton, 2014). Bu çocuklarda kronik gingivitis, periodontitis, kandida enfeksiyonu, dental erozyon da gözlenebilmektedir (Souki et al., 2009). Beyaz çürük lezyonları ağız solunumu yapan bireylerde en sık gözlenen çürük tipidir (Kanehira, Takehara, Takahashi, Honda, & Morita, 2004).

Tüm bu durumların oluşmasını önleyebilmek için; çocuk doktoru, alerji uzmanı, KBB uzmanı, konuşma terapisti, ortodontist gibi farklı uzmanlık alanları tarafından yapılan erken teşhis ve tedaviler önem taşımaktadır (Grippaudo et al., 2016).

2.3.4.3. Tedavisi

Ağız solunumu teşhis edilen hastanın KBB bölümüne konsültasyonu sonrası ortodontik tedavisine başlanması gerekmektedir (Souki et al., 2009).

Ağız solunumunun tedavisinde kullanılabilecek apareyler şunlardır:

Quad Helix Apareyi, Vestibüler Perdeler İle Tedavi, Position Trainer

Myofonksiyonel Terapi: Obstruktif uyku apnesi, dilin istirahat pozisyonunu düzeltmek, uygun dil ve yüz kasları sağlamak, burun solunumuna teşvik etmek, dudak duruşunu normalleştirmek ve doğru yutkunma modelini oluşturmak için uygulanabilmektedir (Villa, Evangelisti, Martella, Barreto, & Del Pozzo, 2017).

Ağız solunumunun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Myofonksiyonel terapi, cerrahi müdahale ve hızlı maksiller genişletme gerekebilmektedir. Hızlı maksiller genişletme sonrasında nazal direnç azalır ağız solunumu sorunu çözülebilmektedir (Silva & Manton, 2014).

3. SONUÇLAR

Koruyucu ve durdurucu ortodontik tedaviler süt ve karma dentisyon döneminde oluşabilecek malokluzyonları engellemeyi amaçlayan, daha basit ve ekonomik tedavi yöntemleridir. Düzeltici ortodontik tedavilerin daha karmaşık, zaman alıcı, yüksek maliyetli olmaları ve tedaviye ulaşımın kolay olmaması koruyucu ve durdurucu ortodontik tedavilerin önemini arttırmaktadır. Bu tedaviler, her zaman ideal ortodontik sonuçlar vermese dahi, ikinci faz ortodontik tedavinin süresini önemli derecede azaltmaktadır. Ancak durdurucu ortodontik tedaviye karar verirken göz önünde bulundurulması gereken bazı hususlar bulunmaktadır. Özellikle, hastanın yaşına, mevcut veya oluşabilecek ortodontik anomalinin durumuna ve şiddetine, hastanın kooperasyon seviyesine uygun olacak şekilde aparey seçimi dikkatli değerlendirilmelidir. Sonuç olarak; zararlı ağız alışkanlıkları, aşırı keser protruzyonu, posterior crossbite, diş-ark boyut uyumsuzlukları erken dönemde müdahale gerektiren durumlardır. Bu malokluzyonlar ve oral bölgedeki normal fonksiyonları etkileyen zararlı ağız alışkanlıklarının erken dönem teşhis edilerek, durdurucu ortodonti ile tedavi edilmesi, ileride ortodontik anomalilerin oluşumunu büyük oranda önleyecektir.

KAYNAKLAR

- Abraham, R., Kamath, G., Sodhi, J. S., Sodhi, S., Rita, C., & Sai Kalyan, S. (2013). Habit breaking appliance for multiple corrections. *Case reports in dentistry*, 2013.
- Acar, A. G. (2006). Sınıf II maloklüzyonların tedavisinde molar distalizasyonu. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 27(2), 97-105.
- Akgün, Ö. M., Görgülü, S., & Altun, C. (2012). Koruyucu Ortodontik Yaklaşımlar. *Smyrna Tıp Dergisi*, 43-46.
- Allen, D., Rebellato, J., Sheats, R., & Ceron, A. M. (2003). Skeletal and dental contributions to posterior crossbites. *The Angle Orthodontist*, 73(5), 515-524.
- Angle, E. H. (1907). Treatment of malocclusion of the teeth and fractures of the maxillae. *Angle's system*, 21-24.
- Bengi, A. O., Karacay, S., & Güven, G. (2007). A unique treatment of finger-sucking habit in children with mental retardation: report of 2 cases. *Quintessence International*, 38(3).
- Biederman, W. (1968). A hygienic appliance for rapid expansion. *JPO: the journal of practical orthodontics*, 2(2), 67-70.
- Bishara, S. (2001). Development of the dental occlusion. *Bishara SE. Textbook of orthodontics*, 1, 53-60.
- Bishara, S. E., & Staley, R. N. (1987). Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 91(1), 3-14.
- Bishara, S. E., Warren, J. J., Broffitt, B., & Levy, S. M. (2006). Changes in the prevalence of nonnutritive sucking patterns in the first 8 years of life. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(1), 31-36.
- Bodur, C. (2020). Bad Oral Habits and Treatment Methods in Children. *Journal of Child*, 20(3), 107-114.
- Brill, W. A. (2002). The distal shoe space maintainer: chairside fabrication and clinical performance. *Pediatric dentistry*, 24(6), 561-565.
- Buccheri, A., Dilella, G., & Stella, R. (2004). Rapid palatal expansion and pharyngeal space. Cephalometric evaluation. *Progress in orthodontics*, 5(2), 160-171.
- Bunon, R. (1746). *Essay Sur Les Maladies Des Dents Ou L'On Propose Les moyens de leur procurer une bonne conformation dès la plus tendre Enfance & d'en assurer la conservation pendant tout le cours de la vie: avec une Lettre où l'on discute quelques opinions particulieres de l'Auteur de l'Orthopedie. Experiences Et Demonstrations Faites à l'Hôpital de la Salpêtriere & à S. Côme en présence de l'Académie Royale de Chirurgie: Pour servir de suite et de preuves À L'Essai Sur Les Maladies Des Dents*

&c. *Et Une Pharmacie Odontalgique ou Traité des Médicaments, simples & composés propres aux maladies des Dents & des différentes parties de la bouche à l'usage des Dentistes* (Vol. 2): Briasson.

- Byloff, F. K., & Darendeliler, M. A. (1997). Distal molar movement using the pendulum appliance. Part 1: clinical and radiological evaluation. *The Angle Orthodontist*, 67(4), 249-260.
- Caniklioglu, M. C. (2004). Use of a nickel titanium palatal expander in cleft-palate cases. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 38(7), 374-377.
- Caruso, S., Nota, A., Darvizeh, A., Severino, M., Gatto, R., & Tecco, S. (2019). Poor oral habits and malocclusions after usage of orthodontic pacifiers: an observational study on 3–5 years old children. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-9.
- Christensen, J., Fields, H., & Adair Jr, A. S. (2009). Zararlı ağız alışkanlıkları. Çocuk diş hekimliği: Bebeklikten ergenliğe. 4th ed. Ankara: Atlas Kitapçılık, 431-439.
- Ciambotti, C., Ngan, P., Durkee, M., Kohli, K., & Kim, H. (2001). A comparison of dental and dentoalveolar changes between rapid palatal expansion and nickel-titanium palatal expansion appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119(1), 11-20.
- Cotton, L. A. (1978). Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. *American journal of orthodontics*, 73(1), 1-23.
- Cozzani, M., Rosa, M., Cozzani, P., & Siciliani, G. (2003). Deciduous dentition-anchored rapid maxillary expansion in crossbite and non-crossbite mixed dentition patients: reaction of the permanent first molar. *Progress in orthodontics*, 4(1), 15-22.
- Cozzi, F., Albani, R., & Cardi, E. (1979). A common pathophysiology for sudden cot death and sleep apnoea. "The vacuum-glossoptosis syndrome". *Medical hypotheses*, 5(3), 329-338.
- da Silva Filho, O., RJ, G. G., & Maia, F. A. (1991). Sucking habits: clinical management in dentistry. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 15(3), 137-156.
- Darendeliler, M. A., Strahm, C., & Joho, J.-P. (1994). Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device. A preliminary investigation. *The European Journal of Orthodontics*, 16(6), 479-490.
- Davidovitch, M., McInnis, D., & Lindauer, S. J. (1997). The effects of lip bumper therapy in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111(1), 52-58.
- Dawson, P. E. (1989). Evaluation, diagnosis, and treatment of: occlusal problems.
- Derman, M. T., & Başal, H. A. (2013). Okulöncesi çocuklarında gözlenen davranış problemleri ile ailelerinin anne-baba tutumları arasındaki ilişki. *Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2(1), 115-144.

- Dhar, V., Jain, A., Van Dyke, T., & Kohli, A. (2007). Prevalence of gingival diseases, malocclusion and fluorosis in school-going children of rural areas in Udaipur district. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 25(2), 103.
- Dipaolo, R., & Boruchov, M. (1971). Thoughts on stripping of anterior teeth. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 5(9), 510-511.
- Donohue, V., Marshman, L., & Winchester, L. (2004). A clinical comparison of the quadhelix appliance and the nickel titanium (tandem loop) palatal expander: a preliminary, prospective investigation. *The European Journal of Orthodontics*, 26(4), 411-420.
- Dönmez, İ. H., & Bodur, C. H. (2020). Çocuklarda Kötü Ağız Alışkanlıkları ve Tedavi Yöntemleri. *Çocuk Dergisi*, 20(3), 107-114.
- Enoki, C., Valera, F. C. P., Lessa, F. C. R., Elias, A. M., Matsumoto, M. A. N., & Anselmo-Lima, W. T. (2006). Effect of rapid maxillary expansion on the dimension of the nasal cavity and on nasal air resistance. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 70(7), 1225-1230.
- Erdinç, A. E., Ugur, T., & Erbay, E. (1999). A comparison of different treatment techniques for posterior crossbite in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 116(3), 287-300.
- Feldens, C. A., Ardenghi, T. M., Cruz, L. N., Cunha Scalco, G. P. d., & Vítolo, M. R. (2013). Advising mothers about breastfeeding and weaning reduced pacifier use in the first year of life: a randomized trial. *Community dentistry and oral epidemiology*, 41(4), 317-326.
- Ferrario, V. F., Garattini, G., Colombo, A., Filippi, V., Pozzoli, S., & Sforza, C. (2003). Quantitative effects of a nickel-titanium palatal expander on skeletal and dental structures in the primary and mixed dentition: a preliminary study. *The European Journal of Orthodontics*, 25(4), 401-410.
- Frank, S. W., & Engel, G. A. (1982). The effects of maxillary quad-helix appliance expansion on cephalometric measurements in growing orthodontic patients. *American journal of orthodontics*, 81(5), 378-389.
- Garib, D. G., Henriques, J. F. C., Janson, G., de Freitas, M. R., & Fernandes, A. Y. (2006). Periodontal effects of rapid maxillary expansion with tooth-tissue-borne and tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(6), 749-758.
- Giuca, M. R., Pasini, M., Galli, V., Casani, A. P., Marchetti, E., & Marzo, G. (2009). Correlations between transversal discrepancies of the upper maxilla and oral breathing. *European journal of paediatric dentistry*, 10(1), 23.
- Graber, T., & Rakosi, T. (1997). Dentofacial orthopedics with functional appliances.

- Greenbaum, K. R., & Zachrisson, B. U. (1982). The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. *American journal of orthodontics*, 81(1), 12-21.
- Grippaudo, C., Paolantonio, E. G., Antonini, G., Saulle, R., La Torre, G., & Deli, R. (2016). Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 36(5), 386.
- Haas, A. J. (1961). Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 31(2), 73-90.
- Haas, A. J. (1965). The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 35(3), 200-217.
- Halicioğlu, K., & Yavuz, İ. Literatür derlemesi: üst çene genişletmesinde aparatörler ve felsefeler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011(4), 32-39.
- Handelman, C. S., Wang, L., BeGole, E. A., & Haas, A. J. (2000). Nonsurgical rapid maxillary expansion in adults: report on 47 cases using the Haas expander. *The Angle Orthodontist*, 70(2), 129-144.
- Harberson, V. A., & Myers, D. R. (1978). Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *American journal of orthodontics*, 74(3), 310-313.
- Harvold, E. P., Tomer, B. S., Vargervik, K., & Chierici, G. (1981). Primate experiments on oral respiration. *American journal of orthodontics*, 79(4), 359-372.
- Heimer, M. V., Tornisiello Katz, C. R., & Rosenblatt, A. (2008). Non-nutritive sucking habits, dental malocclusions, and facial morphology in Brazilian children: a longitudinal study. *The European Journal of Orthodontics*, 30(6), 580-585.
- Hicks, E. P. (1978). Slow maxillary expansion: a clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. *American journal of orthodontics*, 73(2), 121-141.
- Hilgers, J. J. (1992). The pendulum appliance for Class II non-compliance therapy. *J Clin Orthod*, 26, 706-714.
- Hoeve, T. (1985). Palatal bur and lip bumper in non extraction treatment. *J. Clin. Orthod.*, 19, 272-291.
- Hotz, R. (1947). Active supervision of the eruption of the teeth by extraction. *Trans Eur Orthod Soc*, 1948, 34-47.
- Hotz, R. P. (1970). Guidance of eruption versus serial extraction. *American journal of orthodontics*, 58(1), 1-20.
- Jadhav, S., Vattipelli, S., & Pavitra, M. (2011). Interproximal enamel reduction in comprehensive orthodontic treatment: a review. *Indian Journal of Stomatology*, 2(4), 245.

- Johnson, E., & Larson, B. (1993). Thumb-sucking: Classification and treatment. *ASDC journal of dentistry for children*, 60(4), 392-398.
- Kanehira, T., Takehara, J., Takahashi, D., Honda, O., & Morita, M. (2004). Prevalence of oral malodor and the relationship with habitual mouth breathing in children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(4), 285-288.
- Kanellis, M. J. (2001). Orthodontic treatment in the primary dentition. *Textbook of Orthodontics. Philadelphia: WB Saunders Co*, 248-256.
- Keski-Nisula, K., Hernesniemi, R., Heiskanen, M., Keski-Nisula, L., & Varrelä, J. (2008). Orthodontic intervention in the early mixed dentition: A prospective, controlled study on the effects of the eruption guidance appliance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 133(2), 254-260.
- Kingsley, N. W. (1880). *A treatise on oral deformities as a branch of mechanical surgery*: D. Appleton.
- Kjellgren, B. (2007). Serial extraction as a corrective procedure in dental orthopaedic therapy. *The European Journal of Orthodontics*, 29(suppl_1), i37-i50.
- Kumar, V., Shivanna, V., & Kopuri, R. C. (2019). Knowledge and attitude of pediatricians toward digit sucking habit in children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 37(1), 18.
- Kurol, J., & Rasmussen, P. (2001). Occlusal development, preventive and interceptive orthodontics. *Pediatric Dentistry, A clinical Approach*.
- Lanteri, C., Beretta, M., Lanteri, V., Gianolio, A., Cherchi, C., & Franchi, L. (2016). The Leaf expander for non-compliance treatment in the mixed dentition. *J Clin Orthod*, 50(9), 552-560.
- Lanteri, V., Cossellu, G., Gianolio, A., Beretta, M., Lanteri, C., Cherchi, C., & Farronato, G. (2018). Comparison between RME, SME and Leaf Expander in growing patients: a retrospective. *European journal of paediatric dentistry*, 19, 199.
- Lopes, M. d. F., Braga, J. d. K. S., de Oliveira, A. E. F., Cavalcante, P. R. S., & Ribeiro, C. C. C. (2008). Fluoride oral retention after professional topical application in children with caries activity: effect of the immediate water consumption. *Journal of Dentistry for Children*, 75(2), 121-124.
- Majorana, A., Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G., & Polimeni, A. (2015). Timetable for oral prevention in childhood—developing dentition and oral habits: a current opinion. *Progress in orthodontics*, 16(1), 1-3.
- Marcel, M., & Codruta, P. (2009). Interceptive Orthodontics-The Trainer System. *Medicine in evolution*, 19, 67-60.
- Marzban, R., & Nanda, R. (1999). Slow maxillary expansion with nickel titanium. *Journal of Clinical Orthodontics*, 33, 431-441.

- Mauclair, C., Vanpouille, F., & Saint-Georges-Chaumet, Y. (2015). Physiological correction of lingual dysfunction with the “Tongue Right Positioner”: Beneficial effects on the upper airways. *International orthodontics*, 13(3), 370-389.
- McInaney, J. B., Adams, R. M., & Freeman, M. (1980). A nonextraction approach to crowded dentitions in young children: early recognition and treatment. *Journal of the American Dental Association* (1939), 101(2), 251-257.
- McNamara, J., McNamara, L., & Graber, L. (2012). Optimizing orthodontic and dentofacial orthopedic treatment timing. *Graber LW, Vanarsdall RL Jr; Vig KWL: Orthodontics: current principles and techniques, 5th ed. Mosby, Philadelphia*, 477-514.
- Meriç, P. (2018). Koruyucu ve Durdurucu Ortodontik Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri*, 1-4.
- Miltenberger, R. G., Long, E. S., Rapp, J. T., Lumley, V., & Elliott, A. J. (1998). Evaluating the function of hair pulling: A preliminary investigation. *Behavior Therapy*, 29(2), 211-219.
- Mitchell, E., Blair, P. S., & L’Hoir, M. P. (2006). Should pacifiers be recommended to prevent sudden infant death syndrome? *Pediatrics*, 117(5), 1755-1758.
- Moore, T. R., & Kennedy, D. B. (2006). Bilateral space maintainers: a 7-year retrospective study from private practice. *Pediatric dentistry*, 28(6), 499-505.
- Muradova, N., & Özçırpıcı, A. A. (2019). Modified Haas Expander for the Treatment of Anterior Openbite and Posterior Crossbite Associated with Thumb Sucking-A Case Report: 3-Years Follow-Up. *Turkish journal of orthodontics*, 32(4), 247.
- Mutinelli, S., Manfredi, M., Guiducci, A., Denotti, G., & Cozzani, M. (2015). Anchorage onto deciduous teeth: effectiveness of early rapid maxillary expansion in increasing dental arch dimension and improving anterior crowding. *Progress in orthodontics*, 16(1), 1-7.
- Naidu, S., & Suresh, A. (2019). Slow Palatal Expansion a Novel Method of Arch Expansion. *Guident*, 12(2), 46-50.
- Ngan, P., Alkire, R. G., & Fields Jr, H. (1999). Management of space problems in the primary and mixed dentitions. *The Journal of the American Dental Association*, 130(9), 1330-1339.
- Nihi, V. S. C., Maciel, S. M., Jarrus, M. E., Nihi, F. M., SALLES, C. L. F. d., Paschetto, R. C., & Fujimaki, M. (2014). Pacifier-sucking habit duration and frequency on occlusal and myofunctional alterations in preschool children. *Brazilian oral research*, 29, 00-00.

- Nowak, A., Christensen, J. R., Mabry, T. R., Townsend, J. A., & Wells, M. H. (2018). *Pediatric Dentistry-E-Book: infancy through adolescence*: Elsevier Health Sciences.
- Organization, W. H. (2008). *Indicators for assessing infant and young child feeding practices: part 1: definitions: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington DC, USA*: World Health Organization.
- Owais, A. I., Rousan, M., Badran, S., & Abu Alhaija, E. (2011). Effectiveness of a lower lingual arch as a space holding device. *The European Journal of Orthodontics*, 33(1), 37-42.
- Peck, H., & Peck, S. (1972). An index for assessing tooth shape deviations as applied to the mandibular incisors. *American journal of orthodontics*, 61(4), 384-401.
- Piteo, A., Kennedy, J., Roberts, R., Martin, A., Nettelbeck, T., Kohler, M., & Lushington, K. (2011). Snoring and cognitive development in infancy. *Sleep medicine*, 12(10), 981-987.
- Proffit, W., & Brandt, S. (1977). Dr. William R. Proffit on the proper role of myofunctional therapy. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 11(2), 101-105.
- Proffit, W., & Fields, H. (1993). *Contemporary orthodontics*. 2nd. St. Louis, Mosby-Year Book.
- Proffit, W., Fields, H., & Sarver, D. (2013). *Contemporary Orthodontics 5th edition*, St. Louis, MO: Elsevier, Mosby.
- Proffit, W. R., Fields, H. W., Larson, B. E., & Sarver, D. M. *Contemporary Orthodontics* (4 ed.).
- Proffit, W. R., Fields Jr, H. W., & Sarver, D. M. (2006). *Contemporary orthodontics*: Elsevier Health Sciences.
- Proffit, W. R., & Mason, R. M. (1975). Myofunctional therapy for tongue-thrusting: background and recommendations. *The Journal of the American Dental Association*, 90(2), 403-411.
- Salmon-Ehr, V., Mohn, C., & Bernard, P. (1999). *Scientific papers-Longitudinal melanonychia consecutive to nail biting*. Paper presented at the Annales de Dermatologie et de Vénérologie.
- Sandıkçıolu, M., & Hazar, S. (1997). Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111(3), 321-327.
- Sezici, E., & Yiğit, D. (2018). Knowledge, Attitude, and Behavior about the Pacifier use of Mothers of Hospitalized Children.
- Shah, R. (2014). RURS' elbow guard: a state-of-the-art treatment of digit sucking habit in a child with primary dentition. *American International Journal of Contemporary Scientific Research*, 1(2), 160-164.

- Shetty, R. M., Shetty, M., Shetty, N. S., & Deoghare, A. (2015). Three-alarm system: revisited to treat thumb-sucking habit. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 8(1), 82.
- Silva, M., & Manton, D. (2014). Oral habits—part 2: beyond nutritive and non-nutritive Sucking. *Journal of Dentistry for Children*, 81(3), 140-146.
- Skieller, V. (1964). *Expansion of the midpalatal suture by removable palates, analysed by the implant method*. Paper presented at the Report of the congress. European Orthodontic Society.
- Souki, B. Q., Pimenta, G. B., Souki, M. Q., Franco, L. P., Becker, H. M., & Pinto, J. A. (2009). Prevalence of malocclusion among mouth breathing children: do expectations meet reality? *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 73(5), 767-773.
- Tanny, L., Huang, B., Naung, N. Y., & Currie, G. (2018). Non-orthodontic intervention and non-nutritive sucking behaviours: A literature review. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 34(4), 215-222.
- Terlaje, R. D., & Donly, K. J. (2001). Treatment planning for space maintenance in the primary and mixed dentition. *ASDC J Dent Child*, 68(2), 109-114.
- Torun, G. (2014). Emzirme süresi ile parafonksiyonel oral alışkanlıklar, maloklüzyon ve fasiyal morfolojik yapı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.
- Ugolini, A., Cossellu, G., Farronato, M., Silvestrini-Biavati, A., & Lanteri, V. (2020). A multicenter, prospective, randomized trial of pain and discomfort during maxillary expansion: Leaf expander versus hyrax expander. *International journal of paediatric dentistry*, 30(4), 421-428.
- Van Keulen, C., Martens, G., & Dermaut, L. (2004). Unilateral posterior cross-bite and chin deviation: is there a correlation? *The European Journal of Orthodontics*, 26(3), 283-288.
- Varrela, J., & Alanen, P. (1995). Prevention and early treatment in orthodontics: a perspective. *Journal of dental research*, 74(8), 1436-1438.
- Viglianisi, A. (2010). Effects of lingual arch used as space maintainer on mandibular arch dimension: a systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 138(4), 382. e381-382. e384.
- Villa, M. P., Evangelisti, M., Martella, S., Barreto, M., & Del Pozzo, M. (2017). Can myofunctional therapy increase tongue tone and reduce symptoms in children with sleep-disordered breathing? *Sleep and Breathing*, 21(4), 1025-1032.
- Wendling, L. K., McNamara Jr, J. A., Franchi, L., & Baccetti, T. (2005). A prospective study of the short-term treatment effects of the acrylic-splint rapid maxillary expander combined with the lower Schwarz appliance. *The Angle Orthodontist*, 75(1), 7-14.
- Yoshihara, T., Matsumoto, Y., Suzuki, J., Sato, N., & Oguchi, H. (2000). Effect of serial extraction alone on crowding: Spontaneous changes in dentition

after serial extraction. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118(6), 611-616.

- Öner, F. (2016). Posterior dişlerde stripping sonrası çürük oluşumunu engellemek amacıyla uygulanan koruyucu yöntemlerin etkinliğinin değerlendirilmesi: İn vitro çalışma.
- Ülgen, M. (2005). *Ortodontik Tedavi Prensipleri* (7 ed.). Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Ülgen, M. (2007). *Ortodonti – Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları.
- Ülker, A., Maşeroğlu, Ö., & Tulunoğlu, Ö. (2007). Habit breakers used in pediatric dentistry; quad helix, position trainer, palatal crib. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(3), 28-33.
- Ünsal, H., Atlıhan, F., Özkan, H., Targan, Ş., & Hassoy, H. (2005). Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48(3), 226-233.
- İşeri, H., & Özsoy, S. (2004). Semirapid maxillary expansion—a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *The Angle Orthodontist*, 74(1), 71-78.
- Şahin, G. (2008). Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi, uygulama ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Yayımlanmamış uzmanlık tezi, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü*.

BÖLÜM 3

HELİCHRYSUM PLİCATUM SUBSP. PSEUDOPLİCATUM KAPİTULUMLARININ BİYOAKTİVİTE YÖNLENDİRMELİ ANTİTİROZİN AZ AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ

Leyla GÜVEN¹, Yusuf KAYA², Esen SEZEN KARAOĞLAN³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi/Farmasötik Botanik AD
ORCID NO: 0000-0002-3189-6415

2 Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi/Biyoloji AD ORCID NO: 0000-
0003-3702-1895

3 , Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi/Farmasötik Botanik AD OR-
CID NO: 0000-0002-9098-9021

Bitkiler, insanlık tarihinin başlangıcından beri kanserden diyabete kadar, neredeyse her türlü hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %80'i tedavi amaçlı bitkisel ürünlerden faydalanmaktayken gelecekte bu oranın tüm dünyada artış göstereceği düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre hastalıklara karşı tedavi ve korunmak için kullanılan bitki türü sayısının 70.000 civarında olduğu tespit edilmiş, bunlardan yaklaşık 20.000 bitki türü ise ilaç hazırlamak için uygun bulunmuştur (Verpoorte, Kim, & Choi, 2006).

Asteraceae familyasına ait *Helichrysum* cinsinin dünyada yaklaşık 600 tür ve tür altı taksonu belirlenmiş olup bitkinin anavatanının Afrika, Madagaskar, Avustralya ve Avrasya olduğu belirtilmektedir. Cinsin adı, sırasıyla “güneş” ve “altın” anlamına gelen Yunanca “helios” ve “chryos” sözcüklerinden türetilmiştir. Bu isimlendirme, cinsin taksonlarının tipik olarak parlak sarı renkte çiçek durumuna sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Akaberi, Sahebkar, Azizi, & Emami, 2019).

Helichrysum taksonları, halk arasında arı çiçeği, bozoğlan, yayla çiçeği, altın çiçeği, herdem güzeli, herdentaze, kaymak çiçeği, koyungözü, sarıçiçek, sarılık çiçeği, savran, yayla çiçeği, cıngra çiçeği, altın otu, ölmez çiçek, mantuvar çiçeği olarak bilinmektedir (Davis & Kupicha, 1975; Demirci & Özhatay, 2012; Eroğlu, 2018).

Helichrysum taksonlarının kapitulumları veya herbası genellikle demleme veya kaynatma şeklinde, diüretik olarak, böbrek taşlarında, yarada, yanıkta ve kulak ağrılarında, diyabet tedavisinde ve antifungal hastalıklarda kullanılmaktadır (Aslan, 1994; Demirci & Özhatay, 2012; Kulevanova, Stefova, & Stafilov, 2000). Mide ülserlerine karşı ise bal ile karıştırılarak, yüzdeki yaraları tedavi etmek için ise bitkinin külü tereyağı veya krem ile karıştırılarak kullanılmaktadır (Kulevanova vd, 2000).

Helichrysum türleri ve alt taksonlarından izole edilen bileşikler üzerinde yapılan biyolojik etki çalışmaları antimikrobiyal (Ayşegül Demir, 2005), antioksidan (Işık, 2012), antidiyabetik (Aslan, Orhan, Orhan, Sezik, & Yesilada, 2007), böbrek üzerine etkiler (Apaydin vd., 2017) üzerine yoğunlaşmıştır. Bunların yanında; kolesterol üzerine (Doğan, 2016), karaciğer üzerine, safra üzerine etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (Pljevljakusic, Bigovic, Jankovic, Savikin, & Jelacic, 2018).

Helichrysum taksonları üzerinde yapılmış fitokimyasal çalışmalarda flavonoid, kalkan, fenolik asit, kumarin ve pironlar içerdiği, biyolojik aktivitelerden de muhtemelen flavonoidlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Pljevljakusic vd., 2018).

Bu çalışmada, *Helichrysum* taksonlarından *Helichrysum plicatum* subsp. *pseudoplicatum* kapitulumlarının n-hekzan, diklorometan, etilasetat,

su ve MeOH ekstralarının Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından modifiye edilen yöntem ile antitirozinaz aktivitesini incelemek ve en aktif fraksiyonu üzerinde izolasyon çalışmaları yapılmak amaçlanmıştır.

Asteraceae (Compositae, Yıldızçiçeğigiller, Topluçiçekligiller) Familyası

Kozmopolit olan familyanın dünyada 2500 civarında tür ve tür altı taksonu belirlenmiş olup bu taksonları yaklaşık 1200 ülkemizde yaşamaktadır. Takson zenginliği bakımından **Türkiye**'deki familyalar arasında ilk sıralarda yer alırken, gerek meyvelerinin küçüklüğü ve gerekse meyvelerinde tüsü, paraşütsü yapılar, hava kesesi ve dikensi adaptif yapıların bulunmasından dolayı yayılış alanının genişliği bakımından da ilk sıralarda yer almaktadır.

Çoğu otsu, az bir kısmı çalı veya ağaç şeklinde gelişen yıllık, iki yıllık veya çok yıllık bitkileri içerir. Bazıları tatlı, **bazıları ise acı lateks üretir**. Yapraklar sarmal (alternan), oppozit (karşılıklı), nadiren dairesel ve bazılarında gövde kısa olduğundan yapraklar tabanda rozet, bazen de hem rozet hem de gövde yaprakları bulunur. Yapraklar basit veya bileşik stipulasızdır (nadiren stipulaya benzeyen yapılara sahiptir), tam kenarlı, dişli, loblu veya derin parçalıdır.

Çiçek durumu (infloresans) genellikle kapitulum (başçık) veya diskoiddir. Kapitulum sayısı birden çoğa doğru değişebilir. Kapitulumların tabanında genelde braktelerden (körelmiş yaprak, fillari) oluşmuş involukrum denen bir halka bulunur. Bir kapitulum ya tamamen dilsî (ligulat) çiçeklerden oluşmuştur ve taç yapraklar 3 dişlidir. *Taraxacum*'da olduğu gibi böyle kapitulumlara homogam kapitulum denir. Heterogam kapitula sahip *Matricaria* (Papatya) ve *Helianthus annuus* (ay çiçeği) örneklerinde olduğu gibi, kenar çiçekler (ray çiçekler) dilsî ve orta çiçekler ise tüpsüdüdür (tubular, tubulat). **Çiçeklerde cinsiyet dağılımı** genellikle hermafrodit olmakla birlikte, bu tür çiçeklerde bazan pistilat veya nütür çiçekler de bulunabilir. **Çiçeklerde protandri (tez erlik, çiçekte erkek organların dışı organdan daha evvel olgunlaşması) veya proterogini (tez dişilik) görülebilir.** Çanak yapraklar (kaliks) ya hiç bulunmaz veya tırnak şeklinde ya da pappus denen çok sayıda tüyden oluşur. Hatta bu pappus kalıntısı, aken meyvelerin olgunlaşması sırasında meyvede kalarak meyvenin yayılmasına hizmet eder. Korolla gamopetal olup, tüp şeklinde (huni şeklinde veya aşağıda dar silindirik ve yukarıda çan şeklinde), iplik şeklinde, dil şeklinde (ligulat) veya nadiren bilabiattır (iki dudaklı), genellikle 3 veya 5 dişlidir. Stamenler 6 tane olup petallere bağlıdır. filamentler genellikle serbesttir; anterler singenesis (anterler birleşik, filamentler ayrı), nadiren serbesttir. Ovaryum alt durumludur. Stilus genellikle yukarıda 2 dala ayrılır. Kaliks kalıntısı taşıyan aken tipi meyvalara sahiptir. (Davis PH 1975; Kaya Y., 2021).

Helichrysum cinsi

Yumuşak **yünlü tüylü veya** guddeli çok yıllık, yarı çalimsı veya otsu bitkilerdir. Yapraklar basit, tam, lineardan oblanseolata veya spatulata kadar değişmekte olup dizilişi alternandır. Kapitulumlar yani çiçek başları, tepede yalancı şemsiye, tüpsü veya orta çiçekler tüpsü, kenardakiler ipliksi, küre şeklinden ters dönmüş piramite kadar veya silindire benzer şekilde; 3 -12 mm uzunluğunda. Brakteler çok sıralı, az **-çok düzensizden çok düzenliye** kadar imbrikat, renk itibariyle beyaz, açık sarı, sarı, turuncu veya kırmızı, kuru **görünümlü, ölmez, solmaz özelliğe olup** reseptakulum (**çiçek tablası düz ve çıplaktır. Çiçekler sarı, tümü** hermafrodit veya kenardakiler dişidir; korolla **tüp şeklindedir. Üst kısmı** glandular ve 5 parçalıdır. Meyveler silindirik, az **-çok** glandular aken şeklindedir. Pappus **tüpleri sarımsı, pürüzlüden** sakalsı **tüy şeklinde olabilir** (Davis PH 1975; Tanker & Sezik, 1978).

Helichrysum plicatum

Helichrysum plicatum 4 ila 40 cm arasında boylanabilir. Glandular, tüsüz veya lanat tomentos'tur. Çiçekli gövdeler dik ya da nadiren yatıktır ve odunsu dallardan çıkarlar. Taban yaprakları linear lanseolat, 10 ila 100 mm. uzunluğunda ve 2 ila 10 mm. genişliğinde, gövde yaprakları amplexikaül, linear, lienar-lanseolat, 15 ila 70 mm. uzunluğunda ve 2 ila 20 mm. genişliğindedir. Kapitula 4 ila 9 mm. uzunluğunda ve küresel ya da yarı küreseldir. Tüm çiçekler hermafrodit ya da dıştakiler dişidir. Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında çiçek açar (Davis PH 1975).

Helichrysum plicatum* subsp. *pseudoplicatum

Genellikle tüsüz, düz gövdeli, dar doğrusal yapraklı ve küçük kapitullu (4 -6 parça); *Helichrysum plicatum* subsp. *plicatum*'a göre daha yoğun indumentum, biraz daha kavisli gövdeler, daha geniş yapraklar ve daha büyük kapitulludur (6-8 mm). Rengindeki farklılık dışında taksonlar açıkça ayırt edilemez, sarı kapitulaya sahip ara formlar vardır (Davis PH 1975).

Türkiye'de Yetişen *Helichrysum* Türleri

Türkiye'de yetiştiği belirlenen *Helichrysum* taksonları aşağıdaki Tablo 1'de verilmiş olup Şekil 1'de *H. plicatum* subsp. *pseudoplicatum* doğadaki görünüşü de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde Türkiye'de belirlenmiş olan taksonların yaklaşık %54 kadarının endemiktir olduğu görülmektedir.

Tablo. 1. Türkiye’de Yetişen *Helichrysum* Türleri

| Tür | Türkçe ismi | Endemiklik durumu |
|---|-------------------|--|
| <i>H. sanguineum</i> | Kırmızı guddeme | Endemik değil |
| <i>H. pamphylicum</i> | Beyazkurna | Endemik |
| <i>H. stoechas</i> | Altın çiçeği | Endemik değil |
| <i>H. italicum</i> | Balkaymak | Endemik değil |
| <i>H. orientale</i> | Solmaz çiçek | Endemik değil |
| <i>H. chasmolyticum</i> | Kaya ölmezi | Endemik |
| <i>H. compactum</i> | Böbrek altınotu | Endemik |
| <i>H. kitianum</i> | Alaycık çiçeği | Endemik |
| <i>H. heywoodianum</i> | Kadim altınoto | Endemik |
| <i>H. noeanum</i> | Gülazar | Endemik |
| <i>H. pallasii</i> | Kocaman çiçeği | Endemik değil |
| <i>H. peshmenianum</i> | Solmazotu | Endemik |
| <i>H. chionophilum</i> | Yayla hencecalığı | Endemik |
| <i>H. graveolens</i> | Hencecalik | Endemik değil |
| <i>H. plicatum</i> subsp. <i>plicatum</i> | Manduvar | Endemik değil |
| <i>H. plicatum</i> subsp. <i>polyphyllum</i> | Kalisar çiçeği | Endemik değil |
| <i>H. plicatum</i> subsp. <i>pseudoplicatum</i> | Bozoğlan | Endemik değil |
| <i>H. plicatum</i> subsp. <i>isauricum</i> | Savran | Endemik |
| <i>H. artvinense</i> | Artvin ölmezi | Endemik |
| <i>H. armenium</i> subsp. <i>armenium</i> | Altın otu | Endemik değil |
| <i>H. armenium</i> subsp. <i>araxinum</i> | Aras altınotu | Endemik değil |
| <i>H. sivasicum</i> | Sivas ölmezi | Endemik |
| <i>H. goulandrionum</i> | Bozunlu | Endemik |
| <i>H. arenarium</i> subsp. <i>rubicundum</i> | Yayla gülü | Endemik değil |
| <i>H. arenarium</i> subsp. <i>aucheri</i> | Yayla çiçeği | Endemik |
| <i>H. arenarium</i> subsp. <i>erzincanicum</i> | Erzincan altınotu | Endemik (Smirnov, Preobrazhenskaya, & Kalashnikov, 1982) |



Şekil 2.1. *Helichrysum plicatum* subsp. *pseudoplicatum* genel görünüşü
(Resimleyen Dr. Leyla Güven Haziran 2018)

***Helichrysum* Türlerinin Farmakolojik ve Biyolojik Aktiviteleri**

Helichrysum türleri üzerinde yapılmış olan bazı seçilmiş çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Kolesterol üzerindeki etkisi; Fruktozla nonalkolik karaciğer yağlanması oluşturulan sıçanlarda *H. plicatum* subsp. *plicatum* bitki ekstresinin kolesterol, glutatyon (GSH) ve ADEK vitaminleri yağ asitleri üzerinde farklı düzeylerde etkili olduğu bildirilmiştir (Doğan, 2016).

Antimikrobiyal etki; *H. plicatum* subsp. *plicatum* bitkisinin çiçek kısımlarının etanol ekstresinin *Escherichia coli*'ye karşı, hücre çeperinde hasara yol açarak, en belirgin inhibisyon etki gösterdiği ancak alt fraksiyonlara inildiğinde bakteri karşısında inhibisyon etkisinin azaldığı bildirilmiştir (Ayşegül Demir, 2005).

H. plicatum subsp. *plicatum* çiçeklerinin 4 -12 µg/mL konsantrasyonunda *Corynebacterium michiganense*, *Xanthomonas malvacearum*, *Staphylococcus aureus*, ve *Bacillus subtilis*' e karşı bakterisit etki gösterdiği bildirilmiştir (Smirnov vd., 1982).

H. plicatum subsp. *plicatum* çiçeklerinin etanol ekstresinin antibakteriyel aktivitesine bakılan bir çalışmada, etanol ekstresinin, etil asetat ve kloroform ekstrelerine göre daha yüksek olduğu, bunun da etanol ekstresinde yer alan maddelerin sinerjistik etkisinden dolayı olabileceği yapılan çalışmada bildirilmiştir (Aysegül Demir, Taban, Aslan, Yesilada, & Aytac, 2009)

Antioksidan aktivite; *H. plicatum*'un daha yüksek antioksidan aktivite ve fenolik, flavonoit madde içeriğine sahip olduğunu gösteren çalışmada; *H. plicatum* ve *Phlomis pungens* bitkilerinin etanol ekstrelerinin antioksidan aktivitesi incelenmiş, ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite, kuprak metodu ile Cu²⁺ ve potasyum ferriksiyanat indirgeme metodu ile Fe³⁺ iyonları indirgeme kapasitesi, 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) giderme aktivitesi tayinleri ve toplam fenolik ve flavonoit bileşik miktar tayinleri yapılmıştır. *H. plicatum* ve *P. pungens* bitkilerinden elde edilen 30 µg/mL konsantrasyonluk etanol ekstrelerinin linoleik asit emülsiyonunun lipit peroksidasyonunu sırasıyla %77,4 ve %70,2 inhibe ettiğinin gözlemlendiği, aynı konsantrasyonda tokoferol %85,3 ve troloks %83,1' lik bir inhibisyona sebep olduğu ve toplam fenolik ve flavonoit içeriği, DPPH giderme aktivitesi *Helichrysum plicatum*'un *Phlomis pungens*'den daha fazla olduğu bildirilmiştir (Işık, 2012).

H. plicatum subsp. *plicatum*'un da içinde bulunduğu dört *Helichrysum* türünün ekstresinin antioksidan aktivitesine bakılmış, yüksek antioksidan aktivitesiyle gıda sektöründe koruyucu olarak kullanabileceği bildirilmiştir (Tepe, Sokmen, Askin Akpulat, & Sokmen, 2004).

Ayrıca etanol ekstresinin total fenolik bileşiklerinin 113.5+/-8.6mg (gallik asit eşdeğeri/1g ekstre), total flavanoitlerinin 50.5+/-1.9 mg (kersetin eşdeğeri/1g ekstre), su ekstresinin total fenolik bileşiklerinin: 75.9+/-3.7 mg, flavanoitlerinin ise: 31.5+/-2.3 mg Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak gösterilmiştir (Aslan, Deliorman, Orhan, Sezik, & Yesilada, 2007) .

H. plicatum subsp. *plicatum* çiçek ekstrelerinin antioksidan aktivitelerine bakıldığı bir çalışmada ve en yüksek aktivitenin EtOAc ekstresinde olduğu ayrıca bu ekstrenin en yüksek total fenolik bileşiklerine sahip olduğu (> 250 mg gallik asit eşdeğeri/g ekstre) tespit edilmiştir. Bunun yanında *in vitro* PC3, HeLa ve K562 insan kanser hücre hatlarında sitotoksitesi incelenmiş bütün ekstre çeşitlerinin HeLa hücrelerine karşı orta etkide olduğu, PC3 ve K562 hücre hatlarında ise EtOAc ekstresinin 100% aktif olduğu (25.9 and 39.2 µg/mL, resp.) gösterilmiştir (Bigovic vd., 2011).

Antidiyabetik aktivite; Diyabetteki kullanımını göstermek için yapılan çalışmada streptozotosin ile indüklenerek diabetik yapılmış ratlara 500 mg/kg *H. plicatum* subsp. *plicatum* bitkisinin kapitulum ekstresi verilmiş, ve diyabetik komplikasyonların hafifletilmesi için yararlı olabileceği bildirilmiştir (Aslan, Orhan, vd., 2007).

H. plicatum subsp. *plicatum*'un antidiyabetik aktivitesini göstermek için yapılmış bir çalışmada streptozotosin ile diyabet yapılmış ratlarda, bitkinin kapitulumlarının etanol ekstresi 500 mg/kg olarak verilmiş ve kan glukoz seviyeleri incelenmiştir. Tolbutamidin 100 mg/kg referans olarak alındığı çalışmada geleneksel olarak kullanımını doğruladığı ve dikkate değer bir şekilde antihiperглиsemik ve antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aslan, Deliorman, vd., 2007).

Hipoglisemik ve antioksidan etkileri gösterilmek istenen başka bir çalışmada, hamilelik boyunca diyabet üzerine etkisi araştırılmıştır. Buna göre *H. plicatum* subsp. *plicatum* ekstresinin kan glukoz seviyesini düşürdüğü, insülin seviyesini artırdığı ve trigliserit oranını hem gebe hem de gebe olmayan hayvanlarda azalttığı görülmüştür. Karaciğer tiyobarbitürik asit (TBARS) ve azaltılmış glutatyon (GSH) seviyelerinin tedavi görmüş diyabetiklerle, diyabet olmayan gebe grubuyla benzer olduğundan antidiyabetik olarak kullanılmadan önce daha fazla çalışılması gerektiği bildirilmiştir (Sezik vd., 2010).

H. plicatum subsp. *plicatum*, *H. graveolens* çiçekleri, *Juniperus oxycedrus* subsp. *oxycedrus* yaprakları, *Juniperus communis* var. *saxatilis* meyveleri, *Gentiana olivieri*, ve *Viscum album* (subsp. *album*, subsp. *austriacum*)'un α -glucosidase ve α -amylase enzim inhibiör etkilerine Akarboz referans alınarak bakılmış, *H. graveolens* ethanol ekstresinin

α -amylase enzimine karşı en yüksek inhibitör aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Orhan, Hocbac, Orhan, Asian, & Ergun, 2014).

Böbrek üzerine etki; *H. plicatum* subsp. *plicatum* etanol ekstresinin (HPE) gentamisin ile yüklenmiş ratların nefrotoksisitesine karşı koruyucu ve terapötik etkisinin incelendiği bir çalışmada, HPE 200 mg/kg verilen ratlarda karaciğer ve böbrek dokusunda MDA seviyesini artırdığı, 100 mg/kg verildiğinde ise serum BUN ve kreatinin, karaciğer ve böbrek oksidan işaretçilerini azalttığı ve bunun yanında tübüler nekrozis antioksidan enzimlerini artırdığı bildirilmiştir (Apaydin vd., 2017).

H. plicatum subsp. *plicatum*'un (HP) böbrek taşı düşürücü etkisini göstermek için yapılmış olan bir *in vivo* çalışmada, HP verilen gruptaki ratların ürolitiazis grubundaki ratlara göre daha yüksek ağırlıkta olduğu, hem serum hem de idrar biyokimya parametrelerinin sağlıklı ratlara göre yüksekken, ürolitiazis ratlarına göre HP verilen grubun bahsedilen parametrelerinin ve idrardaki kalsiyum okzalat seviyesinin daha düşük çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca histopatolojik bulgulara göre ürolitiazis grubunda yoğun intratübüler kristal birikimleri ve dejeneratif tübüler yapılar ortaya çıkarılırken HP alan grupta bu sorunların olmadığı bildirilmiştir (Bayir vd., 2011).

Diğer etkiler; *H. plicatum* subsp. *plicatum* çiçek ekstrelerinin, asetilkolin, histamin, baryum ve potasyum iyonlarının neden olduğu spontan ileum kontraksiyonlarını ve kasılmalarını inhibe edebileceği bildirilmiştir (Bigovic vd., 2010).

H. plicatum subsp. *plicatum* çiçeklerinin antimitojenik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.(Ozbek vd., 2009) Avrupada *H. arenarium* 'un kolagog, kloretik, hepatoprotektif ve toksin atıcı olarak kullanılmaktadır (Pljevljakusic vd., 2018).

***Helichrysum* Türlerinde Bulunan Fitokimyasal Bileşikler**

Helichrysum türlerinin yapısında flavonoit türevi bileşikleri (Czinner vd., 2002), fenolik asitler(Kolaylı, Sahin, Ulusoy, & Tarhan, 2010), steroidal bileşikler (Aydin, 2020), seskiterpenler(Benelli vd., 2018), kalkonlar(Carini, Aldini, Furlanetto, Stefani, & Facino, 2001) ve filoroglusinol(O. K. Popoola, J. L. Marnewick, F. Rautenbach, E. I. Iwuoha, & A. A. Hussein, 2015) türevi maddeler bulunabilmektedir. *Helichrysum* türlerinde yapılmış fitokimyasal araştırmalar incelenmiş Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. *Helichrysum* türlerinin çeşitli kısımlarında izolasyon veya analiz sonucu bildirilen kimyasal içerikleri.

| Tür | Kısım | Bileşik |
|--|----------------------|--|
| <i>H. arenarium</i> | Çiçek | Kemferol, kemferol-3- <i>O</i> -glukozit, apigenin, apigenin-7- <i>O</i> -glukozit, naringenin, naringenin-5- <i>O</i> -glukozit, naringenin-4' - <i>O</i> -glukozit (Czinner vd., 2002) |
| <i>H. plicatum</i> subsp. <i>plicatum</i> | Çiçek, yaprak, gövde | klorojenik asit, kersetin, rutin absisik asit, ferulik asit, epikateşin, sinamik asit (Kolaylı vd., 2010) |
| <i>H. armenium</i> , <i>H. plicatum</i> | Toprak üstü | klorojenik asit, apigenin-7-glukozit, apigenin (Albayrak, Aksoy, Sağdıç, & Budak, 2010) |
| <i>H. pamphylicum</i> | Kapitulum | Helikrizin A, izokersitrin, luteolin-4-glukozit, kersetin-4-glukozit, kersetin, naringenin (Topcu, Ozturk, Kucukoglu, & Kilinc, 2008) |
| <i>H. stoechas</i> | Toprak üstü | İtalipirone ,plikatipirone, helipiron, homoarenoldür (Rios, Recio, & Villar, 1991) |
| | Kapitulum | neo-klorojenik asit, klorojenik asit, kripto-klorojenik asit, dikaffeoil kinik asit, naringenin glukozit, kersetin, kemferol apigenin glukozit, tetrahidrosikalkon-glukosit (Carini vd., 2001) |
| <i>H. italicum</i> | Toprak üstü | Floroglukinol, a-pirone arzanol, , homoarenol, ,a-pirron, dimerik piron helipiron (Appendino vd., 2007) |
| <i>H. compactum</i> | Kapitulum | Apigenin, kemferol, luteolin, naringenin, 3,5-dihidroksi-6,7,8-trimetoksiflavon, kemferol-3- <i>O</i> -glukozit, luteolin-7- <i>O</i> -glukozit, luteolin-4', 7-di- <i>O</i> glukozit (Süzgeç-Selçuk & Birteksöz, 2011) |
| <i>H. chasmolyicum</i> | Toprak üstü | Luteolin, kemferol (Suzgeç, Mericli, Houghton, & Cubukcu, 2005) |
| <i>H. noeanum</i> | Toprak üstü | Klorojenik asit, apigenin-7-glukozit apigenin (Albayrak, Aksoy, Sağdıç, & Hamzaoglu, 2010) |
| <i>H. chionophilum</i> | Çiçek, gövde ve kök | Klorojenik asit, gallik asit, kateşin, rutin, epikateşin, ferulik asit, siringik asit (Acet, Ozcan, & Zengin, 2020) |
| <i>H. forskahlii</i> | Toprak üstü | 3''-dimetil-5',6'-pirano-2',4'-dihidroksikalkon, 5,7-chromandiöl, 6-prenyl-pinocembrin, glabranin, kardamomin, alpinetin (Al-Rehaily, Albishi, El-Olemy, & Mossa, 2008) |
| <i>H. plicatum</i> | Çiçek | β -sitosterol, apigenin, nonakozanoik asit, astragalın, β -sitosterol-3- <i>O</i> --D-glukopiranozot, helichrysin A, helikrizin B, izosalipurposit (Aydın, 2020) |
| <i>H. teretifolium</i> | Çiçek, gövde ve kök | Heliteretifolin, izoksantohumol 2',4',6'-trihidroksi-3'-prenilkalkon, izoglabranin, glabranin (O. K. Popoola, J. L. Marnewick, F. Rautenbach, F. Ameer, vd., 2015) |
| <i>H. zivojinii</i> | Toprak üstü | Bisdihidroksikalkon diglükosid, isosalipurpozit, naringenin, apigenin, kemferol, luteolin (Aljančić vd., 2014) |
| <i>H. picardii</i> | Çiçek | 5,7-dihidroksi-3,8-dimetoksiflavon (de la Puerta, Forder, & Hoult, 1999) |
| <i>H. niveum</i> | Toprak üstü | heliniven A, heliniven B heliniven C, 1-(2-metilbütanon)-4- <i>O</i> -prenil-floroglisinol, 1-(2-metilpropanon)-4- <i>O</i> -prenil-floroglukinol (O. K. Popoola, J. L. Marnewick, F. Rautenbach, E. I. Iwuoha, vd., 2015) |
| <i>H. simillimum</i> | Toprak üstü | Kemferol (Elgorashi, van Heerden, & van Staden, 2008) |
| <i>H. bracteatum</i> | Çiçek | Naringenin, Eriodiktiyol, 5,7,3',4',5' hidroksiflavanon (Forkmann, 1983) |

Helichrysum Türlerinden Elde Edilen Uçucu Yağların Kimyasal Bileşimi

Helichrysum türleri uçucu yağları antiaging amaçlı çokça kullanılmaktadır. En çok *Helichrysum italicum* kullanılırken diğer türlerin de kimyasal içerikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. *Helichrysum* türlerinden elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi.

| Tür | Kısım | Kimyasal içerik |
|--|----------------------|--|
| <i>H. gymnocephalum</i> | Yaprak | 1,8-sineol (%47.4), bisikloeskifellandren (%5.6), gama-kurkumen (%5.6), alpa-amorfen (%5.1), bisiklogermakren (%5) (Afoulous vd., 2011) |
| <i>H. pallasii</i> | Yaprak | hekzadekanoik asit (% 16,2), (Z, Z)-9,12-oktadekadienoik asit (%6,8), tetradekanoik asit (% 2,6) (Z) -karyofilen (% 4,2) |
| | Çiçek | hekzadekanoik asit (%14,7), (Z, Z)-9,12-oktadekadienoik asit (%14,2), (Z)-karyofilen (%3,6) δ-kadinen (%3.1) (Formisano vd., 2009) |
| <i>H. orientale</i> | Toprak üstü | nonakozan (%11.1) karyofilen epoksit (%4.4) (Roussis vd., 2000) |
| <i>H. armenium</i> | Çiçek | α-pinen, kampen, limonen, ökaliptol, kapril alkol, 3-metil pentanol, α-pinen, δ-3-karen, β-pinen (Adil & Kader) |
| <i>H. bracteiferum</i> | Yaprak | β-pinen (%10,3), 1,8-sineol (%24,8) α-humulen (%10,1) (Baser, Demirci, & Kirimer, 2002) |
| <i>H. cordifolium</i> | Yaprak | c-karyofilen (% 46,4), α -hümülen (%10.9) (Baser vd., 2002) |
| <i>H. hypnoides</i> | Yaprak | 1,8-sineol (% 1,5) (Baser vd., 2002) |
| <i>H. rusillonii</i> | Yaprak | 8-sineol (%11,7), β-karyofilen (%29,5) (Baser vd., 2002) |
| <i>H. faradifan</i> | Toprak üstü | α-fenchene (%35.6), γ-curcumene (%17.7) (Benelli vd., 2018) |
| | Yaprak | 2-bornen, trisiklen, α-thujen, α-pinen, α-fenken (Benelli vd., 2018) |
| <i>H. italicum</i> | Toprak üstü kısım | Pentan-3-one, 2-Methylpentan-3-one, 4-Metillhean-3-one, α -Pinen, α -Fenken (A. Bianchini vd., 2009), neryl asetat (%34.5–42.5), kurkumen (%5.1–12.9), limonen (%5.1–7.3), neril propiyonat (%4.8–6.7), ar-kurkumen (%2.3–4.6), 4,6,9-trimetilldek-8-en-3,5-dion (%3.7–4.5), Nerol (%2.6–3.4), italisen (%2.4–3.4) (Ange Bianchini, Tomi, Costa, & Bernardini, 2001) |
| <i>H. amorginum</i> | Çiçek | Geraniol (%32.1), geraniol asetat (%20.8), neril asetat (%17.5), spatulenol (%36.6), β-pinen (%12.5), α-pinen (%4.3), mirtenal (%5.5) (Chinou, Bougatsos, & Perdetzoglou, 2004) |
| <i>H. odoratissimum</i> | Yaprak ve gövde | karyofilen (%8.13), oksalik asit allil nonil ester (%8.13) (De Canha, Komarnytsky, Langhansova, & Lall, 2020) |
| <i>H. dasyanthum</i> , <i>H. excisum</i> , <i>H. petiolare</i> | | α -pinen, 1,8-sineol, p- simen, α-Fenken, Kamfen (Dekker, Fourie, Snyckers, & Vanderschyf, 1983) |
| <i>H. felinum</i> | | α-humulen (%9.4), alloaromadendren (%7.3), karyofilen oksit (%6.9), β-karyofilen (%27.6) (Dekker vd., 1983) |
| <i>H. plicatum</i> subsp. <i>plicatum</i> | Meyve, gövde, yaprak | Trisiklen, α-Pinen, Kamfen, β-Pinen, Limonen (Dolarıslan & Gurkok, 2018) |

| | | |
|-------------------------|-------------|--|
| <i>H. forsskahlii</i> | Toprak üstü | selina-5,11-dien (%45,3), δ-3-karen (%7,8), 1,8-sineol (%4.2), β-3-carene, karyofilen (%4.9)(El-Olemy vd., 2005) |
| <i>H. noeantum</i> | Toprak üstü | β-Pinen, Izolede, α-kopaen ,α-gurjunen karyofilen (Elkiran, Bağcı, & Evren, 2013) |
| <i>H. oligocephalum</i> | Toprak üstü | linalool, Endo-borneol, terpinen-4-ol, 4 oktanoik asit, α-terpineol(Ghassemi-Dehkordi, Sadeghi, Kaviani, & Zolfaghari, 2015) |
| <i>H. cameroonense</i> | Yaprak | Kafur |
| | Çiçek | Kafur (%11.5), α-pinen (%31.4), guaienol (%18.9)(Francois vd., 2010) |
| <i>H. ocephalum</i> | Toprak üstü | Dodekan β-karyofilen (%13.5), menton (%10.8)(Firouznia vd., 2007) |

***Helichrysum* Türleri Üzerinde Yapılmış Tirozinaz Aktivite Çalışmaları**

H. italicum subsp. *picardii*, *Calamintha nepeta* (L.) Savi subsp. *nepeta*, *Mentha spicata* L. ve *Origanum vulgare* subsp. *virens*'in 10 mg/ml konsantrasyonda acetylcholinesterase (AChE), tirozinaz, α-amilaz and α-glukozidaz enzimlerine karşı inhibitör aktivitelerinin incelendiği çalışmada *H. italicum*'un tüm enzimlere karşı en yüksek inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca kuru ekstrede fenolik asitlerden dikafeoyilkuinik asitin 27 mg/g civarında olduğu diğer türlerde ise hiç olmadığı bildirilmiştir. (Goncalves vd., 2017) Tirozinaz inhibitörüne karşı göstermiş olduğu yüksek inhibitör aktivitenin hidroksisinnamik asitlerden dikafeoyilkuinik asit (Iwai, Kishimoto, Kakino, Mochida, & Fujita, 2004) ve flavonoidlerden (Erdogan Orhan vd., 2015) dolayı olduğu düşünülmektedir.

H. niveum üzerinde izolasyon ve tirozinaz inhibitör aktivite çalışmasında floroglusinol türevi olan 3 yeni bileşik elde edilmiştir. Bunlardan heliniven A, heliniven B ve heliniven C olup A ve B nin antitirozinaz aktivitesinin IC₅₀ değerinin sırasıyla 35.63 ± 4.67 ve 26.72 ± 5.05 µg/mL olduğu bildirilmiştir. (Olugbenga K. Popoola, Jeanine L. Marnewick, Fanie Rautenbach, Emmanuel I. Iwuoha, & Ahmed A. Hussein, 2015).

Tirozinaz Enzimi ve İşlevi

Canlı sistemlerde birçok biyokimyasal reaksiyonlar, temelde protein yapılı olan ve enzimler olarak bilinen bir seri biyolojik katalizörler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Enzimler doğal ortamları dışında uygun koşullar sağlanırsa *in-vitro* ortamlarda da etkilerini gösterirler ve bu nedenle pek çok alanda enzimlerden yararlanılmaktadır. Enzimler ve enzim inhibitörleri tıpta, gıda endüstrisinde, pestisitlerde, kozmetik sanayinde ve tarım sanayinde kullanılmaktadır. (Mericli, Cubukcu, & Dortunc, 1984) (Masuda vd., 2005)

Tirozinaz, bitki, mikroorganizma ve hayvan gibi canlılarda var olan, deri ve saçta melaninin oluşmasını sağlayan bakır içeren bir enzimdir. (Bao vd., 2010; Masuda, Yamashita, Takeda, & Yonemori, 2005) melanin biyosentezi üç basamakta gerçekleşir: tirozinin DOPA hidroksilasyonu, DOPA'nın dopakinona oksidasyonu ve 5,6- dihidroksindolün (DHI) indolkinona oksidasyonu. (Hearing & Tsukamoto, 1991) Melanin pigmentinin anormal üretimi insanoglunun başlangıcından itibaren ciddi estetik problem olmuştur. (Thody, 1993). Tirozinaz inhibitörleri kozmetik endüstrisinde cildin beyazlattığı için (Shimizu, Kondo, & Sakai, 2000) ve gıda endüstrisinde gıdaların koyu renk almasını engelledikleri için faydalanılmaktadır. (Martinez & Whitaker, 1995) Ayrıca tirozinaz dopamin nörotoksisitesine sebep olabileceği ve Parkinson hastalığına neden olacağı bildirilmiştir (Xu vd., 1997). Parkinson nörodejeneratif bir hastalık olarak bildirilmektedir. (Asanuma, Miyazaki, & Ogawa, 2003) Tirozinazın melanogenezisteki bu önemli rolünden dolayı yeni inhibitörlerin taranması ve ortaya çıkarılması hedeflenmektedir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bitki Materyali

Bu çalışmada materyal olarak, 1400-2850 metre arasında kuru, açık kayalık yamaçlarda yetişen, *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *pseudoplicatum* Haziran 2018'de Erzurum Köşk Köyü'nden 2050 m rakımda toplanmış ve Prof. Dr. Yusuf Kaya tarafından teşhis edilmiştir. Bitki örneği Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi herbaryumu, Biyoçeşitlilik müzesinde saklanmaktadır (AEF 1374).

Tirozinaz Enzimi İnhibitör Etki Çalışmaları:

Kimyasal Maddeler: Tirozinaz (E.C. 1.14.18.1, mushroom), 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin (L-DOPA), α -kojik asit, sodyum fosfat monobazik (NaH_2PO_4), disodyum hidrojen fosfat heptahidrat (Sigma-Aldrich),

Çözücüler: DMSO (Sigma-Aldrich), metanol (Sigma-Aldrich), etil asetat (Sigma-Aldrich), n-hekzan (Sigma-Aldrich), diklorometan (Sigma-Aldrich).

Fitokimyasal Çalışmalar:

Kimyasal Maddeler: Vanilin (Fluka)

Solvanlar: Etil asetat, formik asit, metanol, asetik asit, kloroform (Merck),

Revelatörler: Vanilin/ H_2SO_4 : Vanilin'in derişik H_2SO_4 'de %1'lik çözeltisidir. Püskürtmeden sonra 110 °C'de birkaç dk ısıtılır.

Adsorbanlar: Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar ve hangi yöntemde kullanıldıkları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

| Yöntem | Adsorban |
|--------|---|
| İTK | Normal faz silika jel (Hazır alüminyum plak, Kiesegel 60 F ₂₅₄ , 0.2 mm, 20x20 cm, Merck 5554) |
| SK | Normal faz silika jel (Kiesegel 60, 0.040-0.63-0.2 mm, Merck 7734) |
| SFK | Sephadex LH-20, Sigma- Aldrich |
| VSK | Ters faz Silika jel (Lichroprep RP-18, 25-40µm, Merck) |

İTK: Silika jel ince tabaka kromatografisi, **SK:** Silika jel kolon kromatografisi, **SFK:** Sefadex kolon kromatografisi, **VSK:** Vakum sıvı kromatografisi

Solvan sistemleri: Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri

| Solvan sistemi | Yöntem |
|---|----------|
| CHCl ₃ : MeOH: H ₂ O (90:10:1) | İTK, SK |
| CHCl ₃ : MeOH: H ₂ O (80:20:2) | İTK, SK |
| CHCl ₃ : MeOH: H ₂ O (70:30:3) | İTK, SK |
| CHCl ₃ : MeOH: H ₂ O (50:50:5) | İTK, SK |
| EtOAc: Asetik asit: Formik asit:H ₂ O (25:2:2:4) | İTK |
| MeOH | SKK |
| MeOH | SFK, VSK |
| H ₂ O | VSK |
| H ₂ O: MeOH (95:5→0:100) | VSK |

İTK: Silika jel ince tabaka kromatografisi, **SK:** Silika jel kolon kromatografisi, **SFK:** Sefadex kolon kromatografisi, **VSK:** Vakum sıvı kromatografisi

Tirozinaz Enzim İnhibisyon Tayini

Ekstrelerin tirozinaz inhibisyon kapasitesi, Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından geliştirilen yöntem ile tayin edilmiştir. (Likhitwitayawuid & Sritularak, 2001) n-heksan, diklorometan, etil asetat su ve metanol ekstraları 25, 50, 100, 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Her örnek 4 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left[\frac{(A-B) - (C-D)}{(A-B)} \right] \times 10$$

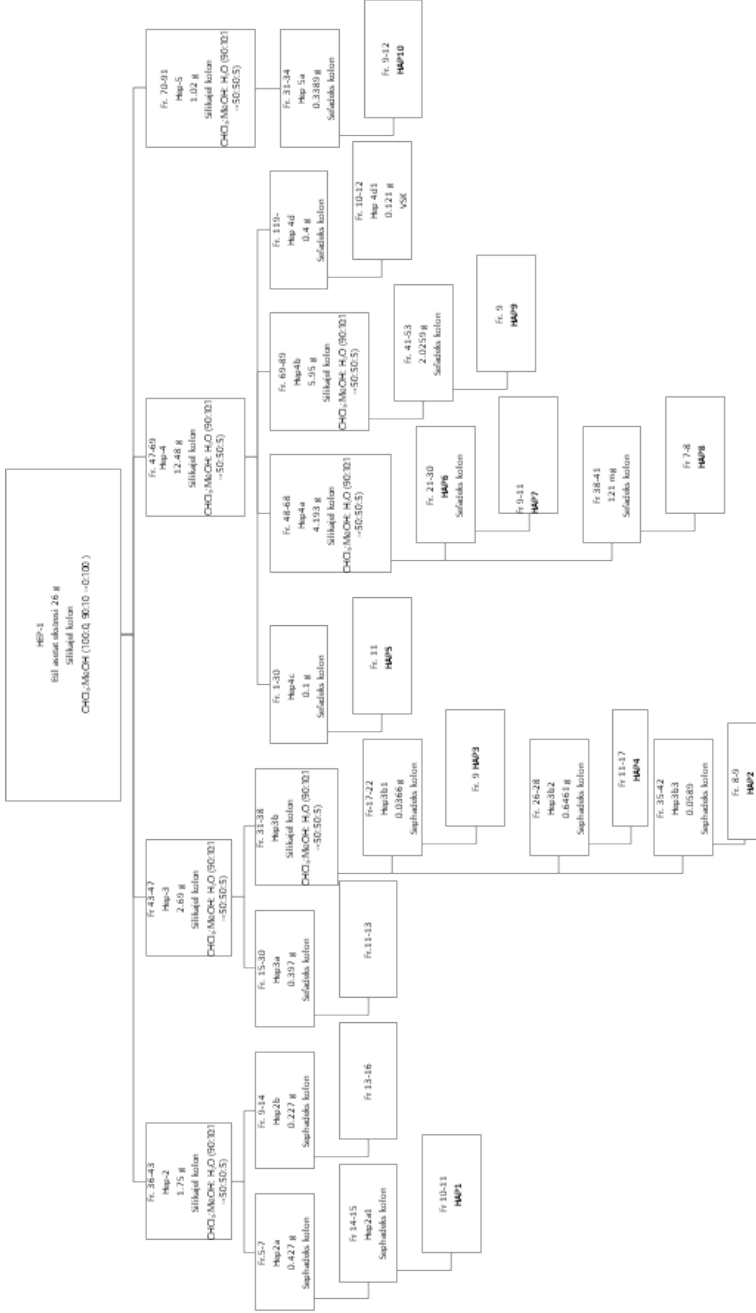
Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları

370 g toz edilmiş kapitulum 10 L metanol ile 40 °C de mekanik karıştırıcı ile 3 gün boyunca süreyle 3 kez ekstre edilmiştir. Her ekstraksiyon işleminden sonra ekstralar süzülüş, süzüntüler birleştirilmiş ve rotavaporda, 40 °C'de 120 rpm'de yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen 100 g metanol ekstresi 2 litre H₂O:MeOH, 9:1 karışımı ile çözünmüş ve 3 lt lik

ayırma hunisine alınmıştır. Çözünmüş ekstre üzerine her bir işlem 10 kez tekrar edilmek üzere sırayla 400 mL n-hekzan, diklorometan ve etilasetat kullanılarak fraksiyonlarına ayrılmıştır. Tüketme işlemlerinden sonra ekstreler **süzülmüş, süzüntüler birleştirilmiş ve rotavaporda**, 40 °C'de 120 rpm'de yoğunlaştırılmıştır. Yoğunlaştırma işleminden sonra 7.76 g n-hekzan, 1.28 g diklorometan, 26.28 g etilasetat ve 61.88 g su ekstresi elde edilmiştir.

İzolasyon çalışmalarında ince tabaka kromatografisi ve açık kolon kromatografisi kullanılmıştır. İzolasyon çalışmalarına tirozinaz inhibitör aktivite deneyi sonucunda elde edilen sonuçlara göre etil asetat ekstresi üzerinde devam edilmiştir. 26 g etil asetat ekstresi (Hep-1) MeOH ile çözüldükten sonra 26 g silika jel ile karıştırılmış ve daha sonra kurutulmuştur. 75 g 70-230 Mesh silika jel $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (90:10:1) solvan karışımı yardımıyla hazırlanan kolona (5x40 cm) numune tatbik edilmiştir. Elüsyona sırasıyla $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (100:0, 90:10 → 0:100) ile başlanmış, daha sonra solvan sistemleri ile elüe edilerek ayırma devam edilmiştir. 105 fraksiyon toplanmış ve İTK ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (80:20:2) incelenip aynı R_f değerine sahip benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Fr. 36-43 Hep-2, Fr. 43-47 Hep-3, Fr. 47-69 Hep-4, Fr. 70-91 Hep 5 olarak isimlendirilmiştir. İzolasyon şeması Şekil 3'te gösterilmiştir.

Helichrysum plicatum DC. subsp. *pseudoplicatum* kapitulumlarının etilasetat ekstresi üzerinde yapılan izolasyon çalışmalarında HAP1-10 olarak kodladığımız bileşikler elde edildi. ¹H-Nmr ve ¹³C-NMR spektrumları alındığında HAP1'in saf olarak elde edildiği görülmüştür.

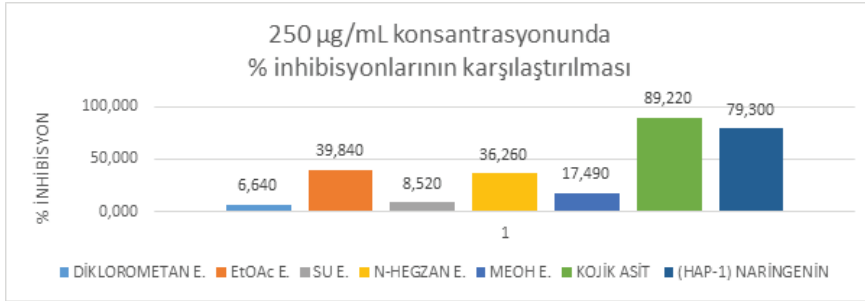


Şekil 3. *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *pseudoplicatum* kapitulumlarının etil asetat ekstresi üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları

BULGULAR

Tirozinaz Enzimi İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

Helichrysum plicatum DC. subsp. *pseudoplicatum* kapitulumlarının n-hekzan, diklorometan, etil asetat, su ve metanol ekstreleri α -Kojik asit bileşiği referans tayin edilmiştir. α -Kojik asit Tirozinaz enzimini 500 $\mu\text{g/mL}$ 'de %92.83 inhibisyon göstermiştir. Ekstrelerin, izole edilen HAP-1 (Naringenin) ve α -Kojik asidin her bir doz aralığındaki % inhibisyon değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Ayrıca ekstrelerin 250 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda % inhibisyonlarının karşılaştırılması Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Ekstrelerin 250 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda % inhibisyonlarının karşılaştırılması

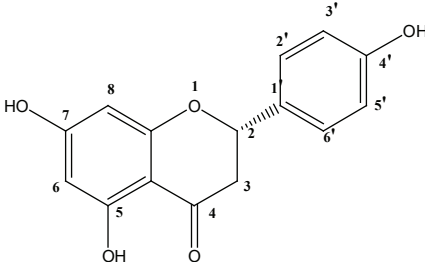
Tablo 5. Ekstrelerin 500, 250, 100, 50, 25 $\mu\text{g/mL}$ Konsantrasyonda % inhibisyonları

| Ekstreler | %İnhibisyon (500 $\mu\text{g/mL}$) | %İnhibisyon (250 $\mu\text{g/mL}$) | %İnhibisyon (100 $\mu\text{g/mL}$) | %İnhibisyon (50 $\mu\text{g/mL}$) | %İnhibisyon (25 $\mu\text{g/mL}$) |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Diklorometan | 33.33 | 6.64 | 1.87 | 0.09 | 0.23 |
| Etil asetat | 69 | 39.84 | 3.7 | 2.34 | 1.56 |
| Su | 23.08 | 8.52 | 5.83 | 4.48 | 3.13 |
| n-hekzan | 45.73 | 36.26 | 6.64 | 3.12 | 1.87 |
| MeOH | 50 | 17.49 | 3.13 | 4.0 | 3.14 |
| Naringenin | 86.2 | 79.3 | 72.4 | 62.0 | 51.7 |
| α -Kojik asit | 92.83 | 89.22 | 82.04 | 80.46 | 66.40 |

Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

Helichrysum plicatum DC. subsp. *pseudoplicatum* kapitulumlarının etilasetat ekstresinden 1 flavonoit HAP-1 izole edilmiştir. İzole edilen bileşiğin yapısı, 1D- ve 2D-NMR kullanılarak aydınlatılmıştır.

Naringenin (HAP-1)



$C_{15}H_{12}O_5$ (M.A. 272.25)

1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): Tablo 6, Şekil 5

^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz): Tablo 6, Şekil 6

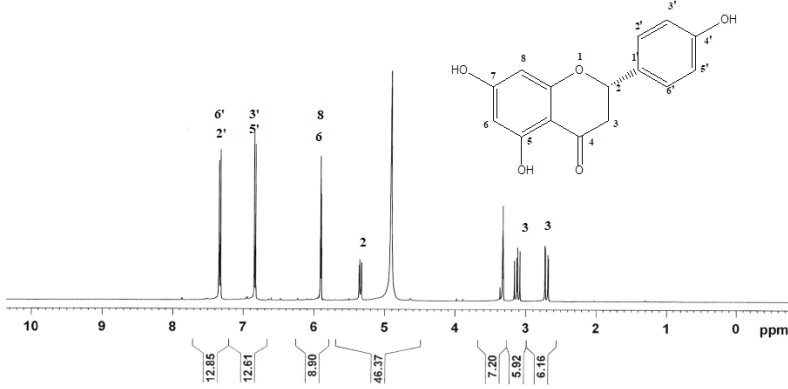
HAP-1 bileşiği renksiz ve amorf katı bir madde olarak elde edilmiştir. Bileşiğin, İTK analizinde, reaktif püskürtülmeden önce, UV366'da parlak sarı-turuncu renk vermiştir.

Bileşiğin 1H -NMR spektrumuna bakıldığında $\delta H = 7.30$ (2H, dd, AA'XX' sisteminin AA' kısmı, $J = 13.0$ Hz) ppm şeklinde görülen sinyaller B halkasının C-2' ve C-6' protonlarına, 6.83 (2H, dd, AA'XX' sisteminin XX' kısmı, $J = 8.0$ Hz) ppm şeklinde görülen sinyaller B halkasının C-3' ve C-5' protonlarına, $\delta H = 3.08$ (1H, dd $J = 2.9$ Hz, 13.0 Hz), 5.89 (1H, d, $J = 2.2$ Hz) ve $\delta H = 5.90$ (1H, d, $J = 2.2$ Hz) ppm'de görülen sinyaller de sırasıyla, A halkasının C-3, C-8 ve C-6 protonlarına ait olduğu tespit edilmiştir. (Bahuguna, Jangwan, Kaiya, & Sakakibara, 1987), (Guzel, Aksit, Elmastas, & Erenler, 2017)

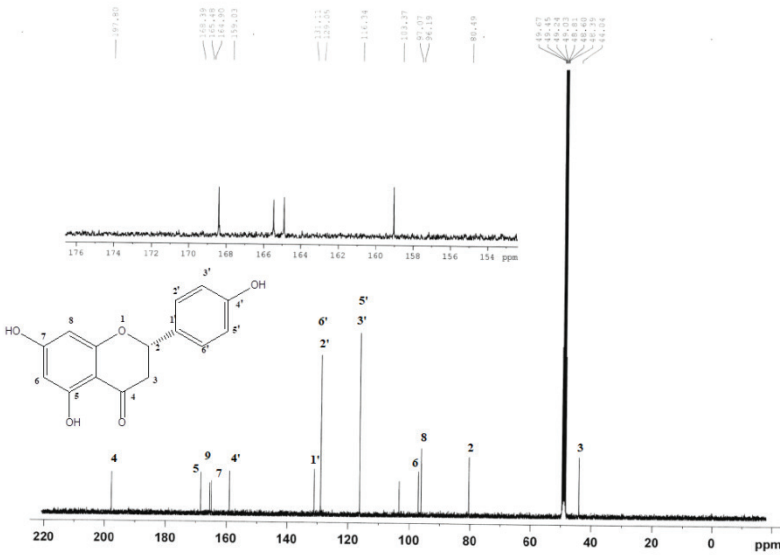
Tablo 6. Naringenin (ROK-2 karışım halindeki maddenin ilki)'in 1H - ve ^{13}C -NMR spektroskopik değerleri (1H -NMR, CD_3OD , 400 MHz ve ^{13}C -NMR, CD_3OD , 100 MHz)

| C/H | δC (ppm) | δH (ppm) |
|-----|------------------|---|
| 2 | 80.49 | 5.35 dd (3.0 Hz, 12.9 Hz) |
| 3 | 44.04 | 3.13 dd (12.9 Hz, 17.1 Hz) 2.70 dd (3.0 Hz, 17.1 Hz) |
| 4 | 197.8 | - |
| 5 | 163.39 | - |
| 6 | 97.07 | 5.97 m |
| 7 | 164.9 | - |
| 8 | 96.19 | 5.85 m |
| 9 | 165.48 | - |
| 10 | 103.37 | - |
| 1' | 131.11 | - |
| 2' | 129.05 | 7.32 dd (1.5 Hz, 8.0 Hz) |
| 3' | 116.34 | 6.95 dd (1.5 Hz, 8.0 Hz) |
| 4' | 159.03 | - |

| | | |
|----|--------|--------------------------|
| 5' | 116.34 | 6.95 dd (1.5 Hz, 8.0 Hz) |
| 6' | 129.05 | 7.32 dd (1.5 Hz, 8.0 Hz) |



Şekil 5. Naringenin (HAP-1)'in $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) spektrumu



Şekil 6. Naringenin (HAP-1)'in $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) spektrumu

TARTIŞMA/SONUÇ

Helichrysum plicatum DC. subsp. *pseudoplicatum* kapitulularının metanol ekstresi ve fraksiyonları, Tirozinaz enzim inhibisyonu değerleri en yüksek 500 $\mu\text{g/mL}$ 'de göstermiştir. *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *pseudoplicatum* kapitulularının ekstrelerinden n-hekzan %45.73, diklorometan %33.33, EtOAc %69, su ise %23.08 inhibisyon göstermiştir, kontrol olarak kullanılan α -Kojik asit ise %92.83 inhibisyon yapmıştır. 500 $\mu\text{g/mL}$ 'de Tirozinaz enzimi üzerine inhibitör etki sıralaması şöyledir

α -Kojik asit > EtOAc > n-hekzan > diklorometan > su (**Şekil 4.2, Tablo 4.2**). **Bu çalışmaya göre** etilasetat ekstresi çok yüksek bir inhibisyon **göstermiştir**. Aktivitesi yüksek çıkan ekstre üzerinden yapılan izolasyon çalışma sonucunda HAP-1 (Naringenin) maddesi izole edilmiştir. Naringenin maddesinin tirozinaz inhibitör aktivite değerine bakılınca 25 $\mu\text{g/mL}$ 'de %51.7, 500 $\mu\text{g/mL}$ 'de de %86.2 gibi kayda değer sonuçlar görülmüştür. Etkili bileşik, naringenin kozmetik, gıda sektörlerinde, nörolojik ve dermatolojik hastalıklarda kullanılabilir. Ancak bundan önce *in vivo* deneylere ihtiyaç duyulmaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde TSA-2019-7197 kodlu proje ile maddi imkan sağlayan Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Acet, T., Ozcan, K., & Zengin, G. (2020). An assessment of phenolic profiles, fatty acid compositions, and biological activities of two *Helichrysum* species: *H. plicatum* and *H. chionophilum*. *Journal of Food Biochemistry*, 44(2), e13128.
- Adil, U., & Kader, U. İki Farklı Lokasyona ait Altın Otonun (*Helichrysum arenaarium*) Uçucu Bileşenlerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(3), 592-600.
- Afoulous, S., Ferhout, H., Raoelison, E. G., Valentin, A., Moukarzel, B., Couderc, F., & Bouajila, J. (2011). *Helichrysum gymnocephalum* Essential Oil: Chemical Composition and Cytotoxic, Antimalarial and Antioxidant Activities, Attribution of the Activity Origin by Correlations. *Molecules*, 16(10), 8273-8291. doi:10.3390/molecules16108273
- Akaberi, M., Sahebkar, A., Azizi, N., & Emami, S. A. (2019). Everlasting flowers: Phytochemistry and pharmacology of the genus *Helichrysum*. *Industrial Crops and Products*, 138. doi:10.1016/j.indcrop.2019.111471
- Al-Rehaily, A. J., Albishi, O. A., El-Olemy, M. M., & Mossa, J. S. (2008). Flavonoids and terpenoids from *Helichrysum forskahlii*. *Phytochemistry*, 69(9), 1910-1914. doi:10.1016/j.phytochem.2008.03.025
- Albayrak, S., Aksoy, A., Sagdic, O., & Hamzaoglu, E. (2010). Compositions, antioxidant and antimicrobial activities of *Helichrysum* (Asteraceae) species collected from Turkey. *Food Chemistry*, 119(1), 114-122.
- Albayrak, S., Aksoy, A., Sağdıç, O., & Budak, Ü. (2010). Phenolic compounds and antioxidant and antimicrobial properties of *Helichrysum* species collected from eastern Anatolia, Turkey. *Turkish Journal of Biology*, 34(4), 463-473.
- Aljančić, I. S., Vučković, I., Jadrantin, M., Pešić, M., Đorđević, I., Podolski-Renić, A., Milosavljević, S. M. (2014). Two structurally distinct chalcone dimers from *Helichrysum zivojinii* and their activities in cancer cell lines. *Phytochemistry*, 98, 190-196.
- Apaydin, Y. B., Aktas, S. E., Kordali, S., Terim, K. K. A., Altun, S., & Yildirim, F. (2017). Effect of *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *plicatum* ethanol extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Zhejiang Univ Sci B*, 18(6), 501-511.
- Appendino, G. B., Ottino, M., Marquez, N., Bianchi, F., Ballero, M., & Munoz, E. (2007). Arzanol, an Anti-inflammatory and Anti-HIV-1 Phloroglucinol α -Pyrone from *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. ssp. *microphyllum* (Willd.) Nyman.
- Asanuma, M., Miyazaki, I., & Ogawa, N. (2003). Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 5(3), 165-176.

- Aslan, M. (1994). *Helichrysum plicatum* D.C. ssp. *plicatum* üzerinde farmakognozok araştırmalar. (Yüksek Lisans Tezi).
- Aslan, M., Deliorman, O. D., Orhan, N., Sezik, E., & Yesilada, E. (2007). In vivo antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum* capitulums in streptozotocin-induced-diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 109(1), 54-59.
- Aslan, M., Orhan, D. D., Orhan, N., Sezik, E., & Yesilada, E. (2007). In vivo antidiabetic and antioxidant potential of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum* capitulums in streptozotocin-induced-diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 109(1), 54-59.
- Aydin, T. (2020). Secondary metabolites of *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *plicatum* flowers as strong carbonic anhydrase, cholinesterase and alpha-glycosidase inhibitors. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section C-a Journal of Biosciences*, 75(5-6), 153-159. doi:10.1515/znc-2020-0026
- Bahuguna, R., Jangwan, J., Kaiya, T., & Sakakibara, J. (1987). Puddumin-A, a new flavanone glucoside from *Prunus cerasoides*. *Journal of Natural Products*, 50(2), 232-234.
- Bao, K., Dai, Y., Zhu, Z.-B., Tu, F.-J., Zhang, W.-G., & Yao, X.-S. (2010). Design and synthesis of biphenyl derivatives as mushroom tyrosinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(18), 6708-6714. doi:10.1016/j.bmc.2010.07.062
- Baser, K. H. C., Demirci, B., & Kirimer, N. (2002). Compositions of the essential oils of four *Helichrysum* species from Madagascar. *Journal of Essential Oil Research*, 14(1), 53-55. doi:10.1080/10412905.2002.9699762
- Bayir, Y., Halici, Z., Keles, M. S., Colak, S., Cakir, A., Kaya, Y., & Akcay, F. (2011). *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *plicatum* extract as a preventive agent in experimentally induced urolithiasis model. *J Ethnopharmacol*, 138(2), 408-414.
- Benelli, G., Pavela, R., Rakotosaona, R., Randrianarivo, E., Nicoletti, M., & Maggi, F. (2018). Chemical composition and insecticidal activity of the essential oil from *Helichrysum faradifani* endemic to Madagascar. *Natural Product Research*, 32(14), 1690-1698. doi:10.1080/14786419.2017.1396590
- Bianchini, A., Santoni, F., Paolini, J., Bernardini, A. F., Mouillot, D., & Costa, J. (2009). Partitioning the Relative Contributions of Inorganic Plant Composition and Soil Characteristics to the Quality of *Helichrysum italicum* subsp *italicum* (ROTH) G. DON FIL. Essential Oil. *Chemistry & Biodiversity*, 6(7), 1014-1033. doi:10.1002/cbdv.200800328
- Bianchini, A., Tomi, P., Costa, J., & Bernardini, A. F. (2001). Composition of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don fil. subsp. *italicum* essential oils from Corsica (France). *Flavour and fragrance journal*, 16(1), 30-34.
- Bigovic, D., Brankovic, S., Kitic, D., Radenkovic, M., Jankovic, T., Savikin, K., & Zivanovic, S. (2010). Relaxant effect of the ethanol extract of *Helich-*

- rysium plicatum* (asteraceae) on isolated rat ileum contractions. *Molecules*, 15, 3391-3401. doi:10.3390/molecules15053391
- Bigovic, D., Savikin, K., Jankovic, T., Menkovic, N., Zdunic, G., Stanojkovic, T., & Djuric, Z. (2011). Antiradical and cytotoxic activity of different *Helichrysum plicatum* flower extracts. *Nat. Prod. Commun.*, 6(6), 819-822.
- Carini, M., Aldini, G., Furlanetto, S., Stefani, R., & Facino, R. M. (2001). LC coupled to ion-trap MS for the rapid screening and detection of polyphenol antioxidants from *Helichrysum stoechas*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 24(3), 517-526.
- Chinou, I. B., Bougatsos, C., & Perdetzoglou, D. (2004). Chemical composition and antimicrobial activities of *Helichrysum amorginum* cultivated in Greece. *Journal of Essential Oil Research*, 16(3), 243-245. doi:10.1080/10412905.2004.9698711
- Czinner, E., Kursinszki, L., Baumann, D., Hamburger, M., Kery, A., Szoke, E., & Lemberkovics, E. (2002). Phytochemical study of phenolic compounds from *Helichrysi flos* by LC-DAD-MS. In A. P. Rauter, F. B. Palma, J. Justino, M. E. Araujo, & S. PinaDosSantos (Eds.), *Natural Products in the New Millennium: Prospects and Industrial Application* (Vol. 47, pp. 99-109).
- Davis, P., & Kupicha, K. (1975). *Helichrysum*. In P. H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 5, pp. 80-96). Edinburg: the University Press.
- De Canha, M. N., Komarnytsky, S., Langhansova, L., & Lall, N. (2020). Exploring the Anti-Acne Potential of Impepho [*Helichrysum odoratissimum* (L.) Sweet] to Combat Cutibacterium acnes Virulence. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1559.
- De la Puerta, R., Forder, R. A., & Hoult, J. R. S. (1999). Inhibition of leukocyte eicosanoid generation and radical scavenging activity by gnaphalin, a lipophilic flavonol isolated from *Helichrysum picardii*. *Planta Medica*, 65(6), 507-511. doi:10.1055/s-1999-14005
- Dekker, T. G., Fourie, T. G., Snyckers, F. O., & Vanderschryf, C. J. (1983). Studies of south-african medicinal-plants .2. Caespitin, a new phloroglucinol derivative with anti-microbial properties from *Helichrysum-caespitutum*. *South African Journal of Chemistry*, 36(4), 114-116.
- Demir, A. (2005). *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *plicatum*'un gıda patojeni Escherichia coli O157:H7 üzerine etkisi, Yüksek lisans Tezi.
- Demir, A., Taban, B. M., Aslan, M., Yesilada, E., & Aytac, S. A. (2009). Antimicrobial effect of *Helichrysum plicatum* subsp. *plicatum*. *Pharm. Biol. (London, U. K.)*, 47(4), 289-297. doi:10.1080/13880200802590434
- Demirci, S., & Özhatay, N. (2012). An ethnobotanical study in Kahramanmaraş (Turkey); wild plants used for medicinal purpose in Andirin, Kahramanmaraş. *Turk J Pharm Sci*, 9(1), 75-92.

- Doğan, İ. (2016). Fruktoz ile nonalkolik karaciğer yağlanması oluşturulan sıçanlarda *Helichrysum plicatum* subsp. *plicatum* ekstraktının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, Yüksek Lisans tezi.
- Dolarslan, M., & Gurkok, T. (2018). Morphologic and Essential oil Profiles of Three Species from Asteraceae. *Natural Product Communications*, 13(8), 1039-1042.
- El-Olemy, M. M., Al-Rehaily, A. J., Albishi, O. A., Mossa, J. S., Demirci, B., & Baser, K. H. C. (2005). Composition of the essential oil of *Helichrysum forsskahlii* (Gmel) Hilliard et Burt. *Journal of Essential Oil Research*, 17(1), 112-116. doi:10.1080/10412905.2005.9698847
- Elgorashi, E. E., van Heerden, F. R., & van Staden, J. (2008). Kaempferol, a mutagenic flavonol from *Helichrysum simillimum*. *Human & Experimental Toxicology*, 27(11), 845-849. doi:10.1177/0960327108099532
- Elkiran, O., Bağcı, E., & Evren, H. (2013). Composition of the Essential oil of Endemic *Helichrysum noeanum* Boiss. (Asteraceae) Growing Wild in Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 25(14), 7949-7951. doi:10.14233/ajchem.2013.14787
- Erdogan Orhan, I., Senol, F. S., Aslan Erdem, S., Tatli, I. I., Kartal, M., & Alp, S. (2015). Tyrosinase and cholinesterase inhibitory potential and flavonoid characterization of *Viola odorata* L.(sweet violet). *Phytotherapy Research*, 29(9), 1304-1310.
- Eroğlu, H. E. (2018). Türkiye *Helichrysum* Taksonlarının Türkçe ve Diğer Dillerdeki İsimleri *Avrasya Terim Dergisi*, 6 (1), 26 - 34
- Firouznia, A., Akbari, M. T., Rustaiyan, A., Masoudi, S., Bigdeli, M., & Tabatabaei-Anaraki, M. (2007). Composition of the essential oils of *Artemisia turanica* Krasch., *Helichrysum oocephalum* boiss. and *Centaurea ispanhanica* boiss. Three Asteraceae herbs growing wild in Iran. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 10(2), 88-93. doi:10.1080/0972060x.2007.10643524
- Forkmann, G. (1983). 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavanone in the bracts of *Helichrysum-bracteatum*. *Zeitschrift Fur Naturforschung C-a Journal of Biosciences*, 38(11-1), 891-893.
- Formisano, C., Mignola, E., Rigano, D., Senatore, F., Arnold, N. A., Bruno, M., & Rosselli, S. (2009). Constituents of Leaves and Flowers Essential Oils of *Helichrysum pallasii* (Spreng.) Ledeb. Growing Wild in Lebanon. *Journal of Medicinal Food*, 12(1), 203-207. doi:10.1089/jmf.2008.0103
- Francois, T., Lambert, S. M., Michel, J. D. P., Gaby, N. M. E., Fabrice, F. B., Zache, N., Chantal, M. (2010). Composition, radical scavenging and antifungal activities of essential oils from 3 *Helichrysum* species growing in Cameroon against *Penicillium oxalicum* a yam rot fungi. *African Journal of Agricultural Research*, 5(2), 121-127.

- Ghassemi-Dehkordi, N., Sadeghi, M., Kaviani, M. R., & Zolfaghari, B. (2015). Analysis of *Helichrysum oligocephalum* DC. essential oil. *Research Journal of Pharmacognosy*, 2(1), 47-52.
- Goncalves, S., Moreira, E., Grosso, C., Andrade, P. B., Valentao, P., & Romano, A. (2017). Phenolic profile, antioxidant activity and enzyme inhibitory activities of extracts from aromatic plants used in Mediterranean diet. *J. Food Sci. Technol. (New Delhi, India)*, 54(1), 219-227. doi:10.1007/s13197-016-2453-z
- Guzel, A., Aksit, H., Elmastas, M., & Erenler, R. (2017). Bioassay-guided isolation and identification of antioxidant flavonoids from *Cyclotrichium organifolium* (Labill.) manden and scheng. *Pharmacognosy Magazine*, 13(50), 316.
- Hearing, V. J., & Tsukamoto, K. (1991). Enzymatic control of pigmentation in mammals. *FASEB J*, 5(14), 2902-2909.
- Işık, M. (2012). *Helichrysum plicatum* DC. ve *Phlomis pungens* L. bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin mukayesesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Iwai, K., Kishimoto, N., Kakino, Y., Mochida, K., & Fujita, T. (2004). In vitro antioxidative effects and tyrosinase inhibitory activities of seven hydroxycinnamoyl derivatives in green coffee beans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(15), 4893-4898.
- Kaya Y., Tohumlu Bitkiler. (2021), Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü - Erzurum
- Kolaylı, S., Sahin, H., Ulusoy, E., & Tarhan, Ö. (2010). Phenolic composition and antioxidant capacities of *Helichrysum plicatum*. *Hacettepe J Biol Chem*, 38, 269-276.
- Kulevanova, S., Stefova, M., & Stafilov, T. (2000). HPLC identification and determination of flavone aglycones in *Helichrysum plicatum* DC. (Asteraceae). *Pharmazie*, 55(5), 391-392.
- Likhitwitayawuid, K., & Sritularak, B. (2001). A new dimeric stilbene with tyrosinase inhibitory activity from *Artocarpus gomezianus*. *Journal of Natural Products*, 64(11), 1457-1459.
- Martinez, M. V., & Whitaker, J. R. (1995). The biochemistry and control of enzymic browning. *Trends Food Sci. Technol.*, 6(6), 195-200. doi:10.1016/S0924-2244(00)89054-8
- Masuda, T., Yamashita, D., Takeda, Y., & Yonemori, S. (2005). Screening for tyrosinase inhibitors among extracts of seashore plants and identification of potent inhibitors from *Garcinia subelliptica*. *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, 69(1), 197-201. doi:10.1271/bbb.69.197
- Merikli, A. H., Cubukcu, B., & Dortunc, T. (1984). Flavonoids and anthocyanins of *Helichrysum sanguineum*. *Fitoterapia*, 55(2), 112-115.

- Orhan, N., Hocbac, S., Orhan, D. D., Asian, M., & Ergun, F. (2014). Enzyme inhibitory and radical scavenging effects of some antidiabetic plants of Turkey. *Iran J Basic Med Sci*, 17(6), 426-432.
- Ozbek, T., Gulluce, M., Adiguzel, A., Ozkan, H., Sahin, F., & Orhan, F. (2009). Antimutagenic activity of the methanol extract of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum*. *Asian J. Chem.*, 21(4), 2705-2710.
- Pljevljakusic, D., Bigovic, D., Jankovic, T., Savikin, K., & Jelacic, S. (2018). Sandy Everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological Properties. *Front Plant Sci*, 9, 1123.
- Popoola, O. K., Marnewick, J. L., Rautenbach, F., Ameer, F., Iwuoha, E. I., & Hussein, A. A. (2015). Inhibition of Oxidative Stress and Skin Aging-Related Enzymes by Prenylated Chalcones and Other Flavonoids from *Helichrysum teretifolium*. *Molecules*, 20(4), 7143-7155. doi:10.3390/molecules20047143
- Popoola, O. K., Marnewick, J. L., Rautenbach, F., Iwuoha, E. I., & Hussein, A. A. (2015). Acylphloroglucinol derivatives from the South African *Helichrysum niveum* and their biological activities. *Molecules*, 20(9), 17309-17324. doi:10.3390/molecules200917309
- Popoola, O. K., Marnewick, J. L., Rautenbach, F., Iwuoha, E. I., & Hussein, A. A. (2015). Acylphloroglucinol Derivatives from the South African *Helichrysum niveum* and Their Biological Activities. *Molecules*, 20(9), 17309-17324. doi:10.3390/molecules200917309
- Rios, J., Recio, M., & Villar, A. (1991). Isolation and identification of the antibacterial compounds from *Helichrysum stoechas*. *Journal of Ethnopharmacology*, 33(1-2), 51-55.
- Roussis, V., Tsoukatou, M., Petrakis, P. V., Chinou, I., Skoula, M., & Harborne, J. B. (2000). Volatile constituents of four *Helichrysum* species growing in Greece. *Biochemical Systematics and Ecology*, 28(2), 163-175. doi:10.1016/s0305-1978(99)00046-0
- Sezik, M., Aslan, M., Orhan, D. D., Erdemoglu, E., Pekcan, M., Mungan, T., & Sezik, E. (2010). Improved metabolic control and hepatic oxidative biomarkers with the periconception use of *Helichrysum plicatum* ssp. *plicatum*. *J Obstet Gynaecol*, 30(2), 127-131.
- Shimizu, K., Kondo, R., & Sakai, K. (2000). Inhibition of tyrosinase by flavonoids, stilbenes, and related 4-substituted resorcinols. Structure-activity investigations. *Planta Med.*, 66(1), 11-15. doi:10.1055/s-2000-11113
- Smirnov, V. V., Preobrazhenskaya, N. E., & Kalashnikov, I. D. (1982). Antibacterial properties of *Helichrysum plicatum* DC. *Mikrobiol. Zh. (Kiev)*, 44(4), 71-72.
- Suzgec, S., Mericli, A. H., Houghton, P. J., & Cubukcu, B. (2005). Flavonoids of *Helichrysum compactum* and their antioxidant and antibacterial activity. *Fitoterapia*, 76(2), 269-272. doi:10.1016/j.fitote.2004.12.006

- Süzgeç-Selçuk, S., & Birteksöz, A. (2011). Flavonoids of *Helichrysum chasmolycicum* and its antioxidant and antimicrobial activities. *South African Journal of Botany*, 77(1), 170-174.
- Tanker, N., & Sezik, G. (1978). Researches on Species of *Helichrysum* Growing in Turkey, from the Point of view of Pharmaceutical Botany. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 8, 19-39.
- Tepe, B., Sokmen, M., Askin Akpulat, H., & Sokmen, A. (2004). In vitro antioxidant activities of the methanol extracts of four *Helichrysum* species from Turkey. *Food Chem.*, 90(4), 685-689. doi:10.1016/j.foodchem.2004.04.030
- Thody, A. J. (1993). *Skin pigmentation and its regulation*.
- Topcu, Z., Ozturk, B., Kucukoglu, O., & Kilinc, E. (2008). Flavonoids in *Helichrysum pamphylicum* inhibit mammalian type I DNA topoisomerase. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section C-a Journal of Biosciences*, 63(1-2), 69-74.
- Verpoorte, R., Kim, H., & Choi, Y. (2006). Plants as source for medicines: New perspectives. *Frontis*, 261-273.
- Xu, Y., Stokes, A. H., Freeman, W. M., Kumer, S. C., Vogt, B. A., & Vrana, K. E. (1997). Tyrosinase mRNA is expressed in human substantia nigra. *Mol. Brain Res.*, 45(1), 159-162. doi:10.1016/S0169-328X(96)00308-7



1 Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD.

ORCID ID: 0000-0002-6550-0618

2 ,Uzm. Dt., Özel muayenehane ORCID ID: 0000-0002-4225-1508

1. GİRİŞ

Süt dişleri daimi dentisyon tamamlanana kadar fonksiyon, fonasyon ve estetik ihtiyaçları karşılamakla beraber daimi dişlere rehberlik görevi yaparak çene ve diş gelişimi açısından önemli rol üstlenmektedir. Bu sebeple çürüklerin elimine edilmesi sonrasında kalan sağlam diş dokusunun uygun ve güvenilir restoratif materyallerle tedavi edilmesi amacıyla geçmişten günümüze yeni materyaller geliştirilerek literatüre kazandırılmaktadır (Waggoner 2005).

Süt dişlerinin restorasyonunda rezin modifiye cam iyonomer simanlar ve poliasitle modifiye kompozit içerikli rezinlerin gelişimi ile birlikte amalgamın toksitesisi, estetik olmaması gibi birçok sebeple amalgam kullanımı ve ihtiyacı oldukça azalmıştır (Tohl ve Messer 2007).

Cam iyonomer simanların diş dokularına bağlanması kimyasal yollardır. Flor salabilme özelliğinden dolayı çürük önleyici etkileri bulunmakla birlikte fiziksel özellikleri yeteri kadar başarılı değildir. Bu sebeple de klinik başarı oranları oldukça düşüktür. Kompozit rezinler, cam iyonomer simanlardan fiziksel olarak daha üstün olmalarına rağmen flor reşarj etme özellikleri yoktur ve diş dokusuna bonding ajanı ile bağlanabilirler. Bu iki materyalin avantajlarını bir arada kullanmak amacıyla rezin modifiye cam iyonomer simanlar ve poliasitle modifiye rezin kompozitler geliştirilmiştir (Croll ve Nicholson 2002).

2. SÜT DİŞİ MORFOLOJİK VE HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Süt dişleri ile daimi dişlerin restorasyonu genel olarak benzerlik gösterse de histolojik ve morfolojik farklılıklar değişik uygulamaları da beraberinde getirir. Bu farklılıklar şu şekildedir;

- Süt dişleri daimi dişlere göre daha beyazımsı görünümüne sahiptir. (Waggoner 2005).
- Mine-sement sınırında süt dişi minesini keskin bir şekilde sonlandırdığından dolayı servikalde boğumlanmış gibi görünür. Bu durum da matriks uygulamasını zorlaştırır (McDonald ve Avery 2004).
- Süt azı dişlerinin okluzal yüzeyleri bukkolingual olarak daha darıdır. Bu sebepten dolayı sınıf I ile sınıf II kavite preparasyonları esnasında bukkal ve lingual yönde daralma gözlenir (Camp ve ark 2002).
- Süt dişlerinin temas noktaları diş etine daha yakın ve yüzey şeklindedir (Waggoner 2005).
- Süt dişlerinde pulpa odasının genişliği diş boyutunun bütününe oranla daha fazla yer kaplamaktadır. Süt dişi pulpa boynuzları

daha yüzeylidir. Mezial pulpa okluzal yüzeye çok yakındır. Bu durum kavite preparasyonu sırasında pulpanın ekspoz olmasını kolaylaştırır (Waggoner 2005).

- 1. molardan 2. molara doğru pulpa odasının yüksekliği süt dişlerinde azalır. Bu durum daimi dişlerde tam tersinedir. Süt dişlerinde alt molarların pulpa odası hacmi, üst molarlardan daha geniştir (Camp ve ark 2002).
- Daimi dişlerin mine ve dentin kalınlığı, süt dişlerinin mine ve dentin kalınlıklarına göre yaklaşık iki kat daha fazladır (Camp ve ark 2002).
- Daimi dişlerde mine prizmaları horizontal ya da apikale doğru uzanır. Süt dişlerinde ise okluzale doğru konumlanır. Mine prizmaları süt dişlerinde yüzeye daha geniş açıyla ve aprizmatik olarak sonlanmaktadır (Simonsen 2002).

3. PEDIATRİK KURONLAR

1947 yılına preformed kuronlarla başlayan süreç sırasıyla paslanmaz çelik kuronların (PÇK), modifiye PÇK' ların, polikarbonat kuronların, vennerlenmiş PÇK' ların, strip kuronların ve en son pediatrik zirkonyum kuronların geliştirilmesi ile günümüze kadar devam etmiştir (Fellagh 2016).

3.1. İdeal Pediatrik Kuronlarda Aranılan Özellikler

Pediatrik kuronlarda aranılan özellikler şunlardır; (Prashant 2015)

- ✓ Estetik beklentileri karşılayabilmelidir
- ✓ Doğal diş rengi ile uyumlu olmalıdır
- ✓ Sağlıklı bir şekilde süt dişinin düşme zamanına kadar ağızda kalmalı
- ✓ Uygulanması kolay olmalıdır
- ✓ Estetik restorasyonları yüzeyden ayrılmamalıdır
- ✓ Diş ve kuron bütünlüğü sağlanmalıdır
- ✓ İdeal çiğneme fonksiyonuna sahip olmalıdır
- ✓ Antagonist dişte aşınmaya sebep olmamalıdır
- ✓ Streslere karşı doğal dişi korumalıdır
- ✓ Çiğneme estetik ve fonasyonu sağlamalıdır

3.2.3. Full Kuronal Restorasyonların Endikasyonları

Bu restorasyonların endikasyonları aşağıdaki durumlardır (Prashant 2015)

- Geniş çürük varlığı sebebiyle aşırı madde kayıplı dişler
- İnsizal kenarın dahil olduğu restorasyonlar
- Geniş servikal dekalsifikasyonlar
- Endodontik tedaviler
- Minimal çürük varlığı olsa da oral hijyen motivasyonunun zayıf olduğu durumlar
- Çocuğun kooperasyon problem nedeniyle izolasyonun zor olduğu durumlar

3.2.4. Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Full Kural Restorasyon Çeşitleri

3.2.4.1. Paslanmaz Çelik Kuronlar

Paslanmaz çelik kuronlar geniş çürüklü ve madde kaybı çok olan süt azı dişlerinde kullanılan yüksek başarı oranına sahip yaygın bir uygulamadır (Mourouzis ve ark 2019). Bu uygulama ile geçmişte çekim endikasyonu bulunan aşırı madde kayıplı dişlerin tedavi edilebilirliği sağlanmıştır. Süt dişlerinde başarılı bir şekilde uygulaması ve simantasyonu yapılmış bir PÇK uzun dönemde sağlıklı ve güvenilir bir restorasyon çeşidi olarak kullanılmaktadır (Alaçam ve ark 2000).

PÇK içeriğinde başta demir, nikel, krom, manganez ve diğer bazı metaller içermektedir. En az %11 oranında krom içermelidir. Genellikle bu oran %12-30 arasında değişmektedir (Schwartz 2012).

PÇK endikasyonları: (Seale 2002; Guelman ve ark 2003)

- Çok fazla diş yüzeyini içeren çürük varlığı
- Travma ya da geniş çürük sebebiyle aşırı madde kayıplı dişler
- Sızıntıyı engellemek için vital ya da devital pulpa tedavisi uygulanmış süt dişleri
- Nem ve kanama izolasyonunun sağlanamadığı dişler
- Subgingival alana ilerleyen çürükler
- Mine ve/veya dentini etkileyen gelişimsel anomaliler ve malforme dişler
- Süt veya daimi dişlerin çok yüzlü kırıkları
- Oral hijyeni motivasyonunun sağlanamadığı, yüksek çürük riski olan hastalar

PÇK avantajları: (Alaçam ve ark 2000)

- ✓ Sızdırmazlık sayesinde dişlerde çürük yapının tamamen uzaklaştırılıp pulpanın vitalitesinin korunması
- ✓ Okluzal temas noktasının doğal şekilde sağlanması
- ✓ Dişin boyutlarının mesiodistal olarak korunması ile ark uzunluğunun korunması
- ✓ Karşıt dişlerle kapanış ilişkilerinin sağlanması
- ✓ Diş eti uyumu sayesinde periodontal sorunların elimine edilmesi
- ✓ Uyumlanması kısa sürede ve kolay olması
- ✓ Dişlerin düşme zamanına kadar yeni bir tedavi gerektirmemesi

PÇK için literatürdeki en önemli dezavantaj çocuk ve ailede oluşturabileceği estetik kaygıdır. Bundan dolayı genellikle süt kaninlerde veya alt keserlerde kullanımı kısıtlıdır (Waggoner 2005).

3.2.4.2. Open Face Paslanmaz Çelik Kuronlar

Maxilla anterior bölgede PÇK'ların dezavantajını elimine etmek için piyasaya sürülen open face paslanmaz çelik kuron uygulamasında PÇK'nın vestibül yüzeyi açık bırakılıp simantasyon işleminden sonra bu açık bölgeye kompozit ile restorasyon uygulanır. Bu şekilde dayanıklılık ve estetik birlikte kombine edilebilmektedir. Bu avantajların yanında bazı dezavantajlar da vardır. Bunlar; kompozit rezin uygulamasının hasta başında uzun süre gerektirmesi ve alttan yansıyan metalin kompozit altından yansımaya sebep olmasıdır (Waggoner 2005).

3.2.4.3. Prefabrike Rezin Veneerli Paslanmaz Çelik Kuronlar

Prefabrike rezin veneerli PÇK; PÇK, open face PÇK ve kompozit strip kuronların bazı dezavantajlarını elimine etmek için geliştirilmiştir. Open face' a göre en büyük avantajı fabrikasyon olarak ön yüzeyin restore edilmiş olmasıdır. Bu avantajından dolayı hasta başında geçen uygulama süresi kısalmaktadır. PÇK dayanıklılığını, strip kuron estetiğini hastaya sunar. İzolasyon problemi olmadığından subgingival çürük lezyonu varlığında güvenilir bir şekilde uygulanabilir (Schwartz 2012).

Veneerli yüzeyde adaptasyon uyumlamalarının yapılması mümkün değildir. Bu yüzey esnek değildir ve gelen strese bağlı olarak da kırılmalar gösterebilir. Deformasyon varlığında kompozit ile tamir edilebilir. Ancak renk seçeneğinin az olması önemli bir dezavantajdır (Waggoner 2005).

3.2.4.4. Kompozit Veneerli Paslanmaz Çelik Kuronlar

Open face PÇK'ların ön yüzeyinden metalik rengin yansımaları problemi üreticileri yeni arayışlara sürüklemiştir. Bu problemi elimine etmek için de kompozit veneerli PÇK geliştirilmiştir. Bu uygulamada

uygun PÇK seçilerek, dişe uyumlanır. PÇK'nın ön yüzeyi alüminyum oksit ile kumlandıktan sonra bonding işleminden sonra kompozit ile restorasyon tamamlanır (Alaçam ve ark 2000).

3.2.4.5. Prefabrike Metal Destekli Porselen Kuronlar

Geniş çürük ya da travma olgularında yüksek okluzal stres varlığında bu tip kuronlar tavsiye edilmektedir. Anterior dişler için beş farklı boyutta üretilmiştir. Dişe uyumlu renk seçenekleri mevcuttur.

Avantajları; üstün estetik görünüm, dayanıklılık ve sağlamlıktır. Dezavantajları ise; fazla kesim gerektirmesi, uygulamada zaman alıcı olması, yüksek maliyet, uyumlama güçlüğü, yerleştirme esnasında porselende kırılma ihtimali ve nikel alerjisi riski, berilyum içeriğinin yan etkilerinin bilinmemesidir. Bu kuronlarda esneme olmadığından paslanmaz çelik kuronlar gibi rahat uyumlanamazlar. Servikal kontürleme yapılırken porselen kırabilir. Bu nedenle kenar uyumu ancak diş preparasyonu ile sağlanabilir (Alaçam ve ark 2000).

3.2.4.6. Akrilik Rezin Kuronlar

Bu kuron uygulamasında preparasyonu takiben anterior süt dişi üzerine uygun diş renginde prefabrike sellüloid kuron içerisine, self-cure akrilik rezin yerleştirilir. Akrilik rezin polimerizasyonundan sonra sellüloid kuron uzaklaştırılır ve kuron marjinleri uyumlanır. Çinko fosfat siman ya da akrilik simanlar ile simante edilebilirler. Doğal dişlere benzerlikleri ve metal içermemeleri en büyük avantajları olmasına rağmen yüzeylerinin pürüzlü olması ve kolay renk değişikliği göstermeleri de dezavantajlarındandır. Literatürde uzun dönem içeren çalışmalar olmadığından dolayı bu materyal hakkında net bir görüş bulunmamaktadır (Schwartz 2012).

3.2.4.7. Polikarbonat Kuronlar

Polikarbonat kuronlar prefabrike olarak üretilen ısı ile sertleşen materyallerdir ve self-cure akrilik rezinlerden daha ince olarak piyasaya sürülmüşlerdir. Paslanmaz çelik kuronlara göre daha estetik olmalarına rağmen uygulama zorluğundan ve kırılma ve aşınma problemlerinden dolayı popülerliklerini kaybetmişlerdir (Waggoner 2005). Bu dezavantajlarının önüne geçebilmek için daha da geliştirilerek 1990'larda daha ince ve daha esnek hale getirildi. Bu sayede daha çok tercih edilen restorasyonlar haline gelmişlerdir (Seale 2002). Yaygın ve geniş çürük vakalarında endikasyonları olmasına rağmen retansiyon probleminden dolayı aşırı kuvvetlere karşı dayanıksızdır.

Polikarbonat kuronlar uygulanırken dişler prepare edilerek uygun kuron seçilir ve dişe akrilik rezin ile yapıştırılır. Marjinler düzeltilip polisaj yapılarak restorasyon tamamlanır.

3.2.4.8. Pediatrik Jaket Kuronlar

Doğal diş renginde kopolyester içerikli olan jaket kuronlar rampant çürük ya da travma vakalarında kullanılabilecek alternatif bir kuron çeşididir. Esnek yapıda olduklarından makasla kolayca şekillendirilebilirler. Hazırlık işlemleri büyük oranda extraoral olarak yapıldığından dolayı özellikle nonkoopere çocuklarda kullanımı daha kolaydır (Schwartz 2012). Bonding uygulamasından sonra izolasyon sağlanabilen durumlarda kompozit rezin siman, sağlanamadığı durumlarda ise rezin modifiye cam iyonomer siman ile simantasyon tamamlanır (Waggoner 2005).

Pediatrik jaket kuronlarda karşılaşılabilecek en büyük sorunlar okluzal yüzeyde aşınma ve kuronun simandan ayrılmasıdır (Schwartz 2012).

3.2.4.9. Laboratuvarda Üretilmiş Kompozit Rezin Kuronlar

İki seansta uygulaması tamamlanan bu kuron uygulaması için ilk seansta çürük uzaklaştırılır, diş prepare edilir sonrasında uygun bir ölçü kaşığı ve polivinil siloksan ölçü maddesi ile ölçü alınır. İkinci seansta ise laboratuvarda üretilmiş olan kompozit kuron rezin siman ile simante edilir ve polisajı yapılır. Bu kuronların en önemli avantajları polimerizasyonun laboratuvar şartlarında tamamlanması, çalışma süresinin kısa olması ve aşınmaya karşı direncin daha iyi olması sayılabilir (Guelman ve ark 2003). Tedavinin iki seansta bitirilmesi ise en büyük dezavantajdır (Motisuki ve ark 2005)

3.2.4.10. Rezin Kompozit Strip Kuronlar

Strip kuronlar 1970' li yılların sonunda üretilmeye başlanmış olup özellikle yıllar içerisinde bonding ajanlarının güçlendirilmesi ve kompozit rezinlerin geliştirilmesi sonucunda aşırı madde kaybı olan anterior dişlerde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (Üstün ve Koruyucu 2021).

Rampant çürüklü süt anterior dişlerinde, travma sonucu madde kaybı gözlenen durumlarda, endodontik tedavisi yapılmış olan dişler ve renk değişikliği gözlenen dişlerde endikedir. Bağlanmanın sağlanamayacağı aşırı çürük dişlerde, kole hizasından daha derin madde kayıplı dişlerde, derin kapanışlı ağızlarda ve periodontal problemlili çocuklarda kullanımı kontrendikedir (Drummond 2013). Streslere bağlı olarak aşınmaya ve kırılmaya karşı diğer full kuronal restorasyonlara göre daha zayıftırlar (Tate ve ark 2002). Kooperasyonun sağlanabildiği durumlarda uygulama süresi diğer kuron tiplerine benzer özellikte kısadır (Schwartz 2012). Doğal diş görünümüne ve rengine daha çok uyum göstermesi sebebiyle yaygın olarak kabul görmektedir (Drummond 2013). Strip kuron uygulaması çok hassas bir uygulama gerektirir. Servikal yüzeyde tam olarak uyumlama gerekmektedir. Tükürük ve kan kontaminasyonu tam olarak sağlanmalıdır (Üstün ve Koruyucu 2021).

3.2.4.11. Pediatrik Zirkonyum Kuronlar

Pediatrik zirkonyum kuronlar PÇK' lara göre daha estetik bir seçenek olarak 2010 yılında literatüre kazandırılmıştır (Mourouzis ve ark 2019).

Süt anterior dişlerin restorasyonunda metal içermediğinden daha estetik, doğal diş renk ve konturunda üretilmiş, zirkonyum dioksit içerikli prefabrike kuronlardır. Ayrıca metal içermemesine rağmen metal içerikli kuronların fiziksel özellikleri ile benzer dayanımlar gösterir (Karaca ve ark 2013). Yalnızca anterior bölgede estetik amaçlı değil, posterior bölgede de molar süt dişleri için prefabrike pediatrik zirkonyum kuronların üretimi mevcuttur (Üstün ve Koruyucu 2021).

Diş hekimliği zirkonya seramiği ile 1990'ların başında tanışmıştır. Estetik post uygulamalarında, implant üst yapılarında, kuron ve köprü yapımında diğer materyallere göre daha dayanıklı olması sebebi ile yaygın kullanım yeri bulmuştur (Luthy ve ark 2005).

Yttriyum oksitle kararlı hale getirilmiş tetragonal zirkonyum oksit polikristalleri, bir kristal fazdan diğerine geçerek mikro çatlak oluşumunu durduran, çatlağın yayılmasını engelleyen dirençli bir yapı oluşturur (Larsson 2011). Solid bir yapıda üretildikleri için ön yüzeyden estetik restorasyonun atması gibi problemler gözlenmez (Manicone 2007). Çocuklar için üretilmiş olan prefabrike zirkonyum materyalinin kırılma direncinin mine yapısından daha yüksek olması sebebiyle bu kuronlar oldukça güçlü restorasyon yapısındadırlar (Üstün ve Koruyucu 2021).

Eğilmeye karşı dirençleri 900-1100 MPa arasında bulunmuştur. Bu da alümina oksit seramiklerin yaklaşık iki katı, standart cam seramiklerin ise beş katı daha fazladır (Manicone 2007; Planells del Pozo ve Fuks 2014).

Biyouyumlulukları diğer seramiklerden daha üstündür (Albakry ve ark 2004). Bu özellik sayesinde periodontal doku sağlığını muhafaza etmektedirler (Raigrodski 2012).

Kuron preparasyonu diğer restorasyonlara benzer özellikler taşımaktadır. Aşındırma miktarı PÇK ve strip kuronlara göre fazla, open face PÇK'ya göre az ve prefabrike veneerlenmiş PÇK ile aynı miktarda preparasyon gerektirir. Restorasyonun uyumlanması amacıyla kuron boyunda aeratör yardımıyla su kullanılarak frez ile aşındırmalar ile yapılabilir. Ancak okluzal ve interproksimal kontakt alanlarında yapılacak düzeltmeler restorasyon yapısını zayıflatacağı için önerilmemektedir (Schwartz 2012). Yapılan çalışmalar posterior bölgedeki uyumlanmanın anterior bölgeden daha kolay olduğunu bildirmektedir. Ayrıca uygulama esnasında tam bir kooperasyon gerektirdiğinden genel anestezi altında yapılmasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (Lopez Cazaux ve ark 2017).

Rezin simanlar ile simantasyon uygulandığında teknik hassasiyet ve hızlı çalışma süresi gerekliliği vardır (Liu ve Donly 2016).

En önemli kontrendikasyonu kırılma probleminden dolayı bruksizm semptomu gösteren hastalardır (Planells del Pozo ve Fuks 2014).

4. SONUÇ

Sonuç olarak geçmişten günümüze yaygın çürüklü ve madde kaybı fazla olan dişlerde restorasyon probleminin önüne geçebilmek için çeşitli materyaller literatüre kazandırılmıştır. Posterior bölgede özellikle PK kullanımı sayesinde daha uzun ömürlü ve sağlıklı tedaviler güvenilir biçimde uygulanabilmektedir. PK ve benzeri materyallerin anterior bölgede çocukların ve ailelerin beklentilerini karşılayamadığı için pediatrik zirkonyum kuronların kullanımı yaygınlaşmıştır. Günümüzde pediatrik kuronlarla ilgili çok fazla in vivo ve in vitro çalışma mevcut değildir. Bunun sonucu olarak bu materyallerin fiziksel dayanımı, biyoyumluluğu ve ocuk ile aile beklentilerinin karşılanması yönünde daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

- Alaçam T, Uzel İ, Alaçam A. (2000). Fazla madde kayıplı süt dişlerinde tedavi seçenekleri. In: Endodonti. Barış Yayınları. Ankara. p: 571-609.
- Albakry M, Guazzato M, Swain MV. (2004). Biaxial flexural strength and microstructure changes of two recycled pressable glass ceramics. *Journal of Prosthodontics*. 13:141-9.
- Camp JH, Barnett EJ, Pulver F. (2002). Pediatric Endodontics: Endodontic Treatment for the Primary and Young Permanent Dentition. In: Pathways of the pulp. Eds: Cohen S, Burns RC. St Louis: Mosby Inc. p:797-844.
- Croll TP, Nicholson JW. (2002). Glass ionomer cements in pediatric dentistry: review of the literature. *Pediatr Dent*. 24(5): 423-9.
- Drummond BK. (2013). Restoration of primary anterior teeth with composite crowns. *N Z Dent J*. 89(397): 92-5.
- Fellagh HF. (2016). Evaluation of full coronal esthetic restorations in primary incisors: clinical success, Parental satisfaction, In vitro fracture resistance and Bacterial adhesion. Yeditepe University, Institute Of Health Sciences, Department Of Pediatric Dentistry. Istanbul, (Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Senem Selvi Kuvvetli, Co-Supervisor: Prof. Dr. Nuket Sandalli)
- Guelmann M, Gehring D, Turner C. (2003). Retention of veneered stainless steel crowns on replicated typodont primary incisors: an in vitro study. *Pediatr Dent*. 25(3): 275-8.
- Karaca B, Ozbay G, Kargul B. (2013). Primary zirconia crown restorations for children ith early childhood caries. *Acta Stomatol croat*. 47(1): 64-71.
- Larsson C. (2011). Zirconium dioxide based dental restorations. Studies on clinical performance and fracture behaviour. *Swed Dent J Suppl*. (213): 9-84.
- Liu JA, Donly K. (2016). A review of esthetic crowns for the primary anterior dentition. *Decisions in Dentistry*. 2(10): 21-5.
- Lopez Cazaux S, Hyon I, Prud'homme T, Trutaud SD. (2017). Twenty-nine-month follow-up of a paediatric zirconia dental crown. *BMJ Case Rep*. bcr2017219891.
- Luthy H, Filser F, Loeffel O, Schumacher M, Gauckler L, Hammerle C. (2005). Strength and reliability of four unit all ceramic posterior bridges. *Dental Materials*. 21: 930-7.
- Manicone PF, Iommetti PR, Raffaelli L. (2007). An overview of zirconia ceramics: Basic properties and clinical applications. *J Dent*. 35: 819-26.
- McDonald RE, Avery DR. (2004). Development and Morphology of the Primary Teeth. In: *Dentistry for the Child and Adolescent*. Eds: McDonald RE, Avery DR, Dean JA. St. Louis: Mosby, Inc. 8th Edition. p:50-8.

- Motisuki C, Santos Pinto L, Giro E. (2005). Restoration of severely decayed primary incisors using indirect composite resin restoration technique. *Int J Paediatr Dent.* 15(4): 282-6.
- Mourouzis, P., Arhakis, A., & Tolidis, K. (2019). Computer-aided design and manufacturing crown on primary molars: an innovative case report. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 12(1), 76.
- Planells del Pozo P, Fuks AB. (2014). Zirconia crowns: an esthetic and resistant restorative alternative for ECC affected primary teeth. *J Clin Pediatr Dent.* 38: 193-5.
- Prashant B. (2015). Crowns in pediatric dentistry. Jaypee Brothers Medical P. 1th Edition.
- Raigrodski AJ, Hillstead MB, Meng GK, Chung KH. (2012). Survival and complications of zirconia-based fixed dental prostheses: a systematic review. *J Prosthet Dent.* 107: 170-7.
- Randall RC. (2002). Preformed metal crowns for primary and permanent molar teeth: review of the literature. *Pediatr Dent.* 24: 489-500.
- Schwartz S. (2012). Full Coverage Esthetic Restoration of Anterior Primary Teeth Date Course Online. Jan 09
- Seale NS. (2002). The use of stainless steel crowns. *Pediatr Dent.* 24(5): 501-5.
- Simonsen RJ. (2002). Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatr Dent.* 24(5): 393-414.
- Tate AR, Needleman HL, Acs G. (2002). Failure rates of restorative procedures following dental rehabilitation under general anesthesia. *Paediatric Dentistry.* 24(1): 69-71.
- Toh SL, Messer LB. (2007). Evidence-based assessment of tooth-colored restorations in proximal lesions of primary molars. *Pediatr Dent.* 29(1): 8-15.
- Üstün O, Koruyucu M. (2021). Çocuk Hastalarda Kullanılan Kuron Restorasyonları. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 4(3), 113-123.
- Waggoner WF. (2005). Restorative Dentistry for the Primary Dentition. In: *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence*. Eds: Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields Jr HW, McTigue DJ, Nowak AJ. St. Louis: Saunders. 4th Edition, p: 341-74.



BÖLÜM 5

LİSE ÖĞRENCİLERİNDE TEKNOLOJİ BAĞIMLILIĞI: AĞRI İLİ ÖRNEĞİ

Burcu DEMİR GÖKMEN¹

¹ Dr.Öğr.Üye., burcudmr04@gmail.com, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Ağrı/Türkiye Orcid: 0000 0003 2058 8924

1.GİRİŞ

Günümüzde bilim ve teknik artık en önemli güç olarak kabul edilmektedir. Bugün günlük yaşamı teknoloji kullanmaksızın sürdürebilmek neredeyse imkansızdır. İnternetin farklı boyutlara evrilmesiyle; birçok işlev teknolojik cihazlarla yapılabilmektedir. Teknoloji, artık oldukça geniş bir yelpaze içinde, günlük aktiviteleri planlama, uygulama, yönetme, uygulama açısından oldukça önemli bir yere sahiptir (Yengin, 2019).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Hanelerde Bilişim Teknolojileri Sahipliği Araştırması 2021 yılı verilerine göre; toplam nüfusta hanelerde akıllı telefon bulunma oranının %96, evlerde internete erişim oranının %92 olduğu, internet kullanan bireylerin oranının %82,6 olduğu ve bunlardan %80,5'inin interneti düzenli kullandığı, %58,9'unun E-devlet hizmetlerini kullandığı, %44,3'ünün internet üzerinden ürün siparişi verdiği belirtilmektedir (TÜİK, 2020). Bu verilere göre; teknolojik cihazların kullanım hızı ve sıklığının hızla arttığı görülmektedir Teknoloji alandaki gelişmelerin tahmin edilenden hızlı seyretmesiyle, teknoloji kullanımına bağlı olan sorunlar da ortaya çıkmıştır (Aydın, 2017).

Küreselleşen dünyada iletişim ortamlarının dijital dönüşümle şekillendirilmesi sayesinde birçok yenilik internet sayesinde insanlara yönlendirilmekte ve birey kendisinin değil de küresel sistemin otonomisiyle şekillenmektedir. Çünkü 'Teknolojiyi kullanmayana, öğrenmeyene bu alanda yer yok!' mantığı işlenmektedir. Teknolojiyi kullanmak için ise insanların kendilerini temsil eden kodlara ihtiyacı vardır. Bu kodlar ile dijital dünyada var olmakta, dijital bir kimlik oluşturmakta ve bu dijital kimlik oluşturma sürecine hizmet eden fiziksel varlık bir süre sonra algı sorunları oluşturarak, dijital kimliğini daha çok sahiplenmekte, çevrimiçi yaşamakta ve alışkanlıklar edinmektedir (Yengin, 2019; Sarı ve Türker 2021).

Yeniliklerin yayılımı kuramında, yenilik insan ya da insanlar tarafından sırasıyla bilgi, ikna, karar, kabul ve onaylama aşamalarından geçerek ya benimsenerek ya da reddedilerek ortaya çıkar. Yenilik her alanda her konuda her şey hakkında olabilir. Birey ilk aşama olan bilgide, yenilik hakkında bilgi ve farkındalığa sahibi olmadan karşılaşmaktadır. İkna aşamasında, ayrıntı arayışında olmadan aktif bir şekilde yenilikle ilgilenmekte, karar aşamasında ise, yeniliği kullanarak avantajları ile dezavantajlarını sorgulayarak yeniliği ya kabul eder ya da reddeder. Onaylama aşamasında da, yenilik hakkındaki kararını kesinleştirir. Bu kurama göre yeniliklerin toplumda yayılmasında ve kabulünde teknolojinin önemli bir rolü olduğu ancak onaylama aşamasında bireysel etkinin önemli olduğu belirtilmektedir (Rogers, 1995). İşte tam da onaylama aşamada birey alışkanlık kazanıp, bağımlı olma sürecine doğru gitmektedir. Burada

teknolojiyi kullanım süresi ve temas sayısı önem taşımaktadır. Kullanım süresi 24 saat üzerinden ortalama 8 saatlik uyku süresini çıkartıldığında geriye kalan 16 saatlik süre içinde teknoloji kullanımı bağı (0-4 saatlik kullanım), bağımlı (4-8 saatlik kullanım) ve tek-tip (8-16 saatlik kullanım) olma şeklinde sınıflandırılmaktadır (Yengin, 2019).

Teknoloji bağımlılığı kavramı; çeşitli türde bilgi teknolojilerinin kullanımında ortaya çıkan ortak davranışsal bağımlılık belirtilerinin görüldüğü teknoloji ile ilintili bağımlılıkları kapsayan çatı bir kavram olarak değerlendirilmektedir. Teknoloji bağımlılığı; teknolojik cihazların fazla kullanımından ötürü aktivitelerin yapılmaması, kişilerarası ilişkilerin bozulması, olumsuz duygu ve yaşantılardan bir kaçış aracı olarak kullanılması, kullanımını kontrol etmede problemler yaşanması, kullanılmadığında ilgi ve performans düşüşü, öfke ve yetersizlik gibi belirtilere neden olan davranışsal bağımlılık türüdür (Aydın, 2017; Ektiricioğlu, Arslantaş ve Yüksel, 2020).

Teknolojik cihazların kullanımı ile oluşan teknoloji bağımlılığının birçok alt bağımlılık türü bulunmaktadır. Bu bölümde ergenlerle yapılan çalışma dikkate alınarak daha çok; ‘Sosyal Ağ Bağımlılığı’, ‘Anlık Mesajlaşma Bağımlılığı’, ‘Çevrimiçi Oyun Bağımlılığı’, ‘Web Siteleri Bağımlılığı’ türleri üzerinde durulmuştur (Aydın, 2017). Sosyal medya bağımlılığı; duygusal, bilişsel, davranışsal ve iletişimsel alanlarda ortaya çıkan problemlerle bireylerin tüm yaşam alanları (iş, sosyal, özel vb.) etkileyecek biçimde duygu durum bozukluğu, iletişim problemleri, yalnızlık, çatışma, davranış ve hareket bozuklukları gibi sorunlara neden olan bağımlılık türüdür (Kuss ve Griffiths, 2011; Ünlü, 2018). Anlık mesajlaşma; iki ya da daha fazla insan arasında internet yoluyla eşzamanlı metin iletişimini sağlayan bilgisayar uygulamalarıdır (Huang ve Leung, 2010). Online/çevrim içi oyun, basitten karmaşığa doğru tasarlanan oyunların konsollarda, bilgisayarda, telefonlarda ve tabletlerde internet aracılığıyla sanal ortamlarda birçok kullanıcı tarafından oynanan uygulamalardır (Lee ve Tsai, 2010; Aydın, 2017). Web Siteleri Bağımlılığı; internet sayesinde ziyaret edilen ilişkili web sayfalarının haftada 38 saatten daha uzun süre kullanılması ve internete ulaşılmadığında öfke ve kaygı yaşama durumudur (Aydın, 2007).

Teknolojiyi üretenler, davranışsal psikolojinin beyin üzerindeki etkilerine karşı konulması gittikçe zorlaşan stratejiler geliştirmektedirler. Bununla birlikte teknolojiyi kullanma yaşının düşmesi özellikle çocuklar ve ergenlerin risk grubunu oluşturması, hem aileleri hem de toplumu kaygılandırdığı için bağımlılık ve bağımlılıkla ilişkili sorunlara bütünsel bir yaklaşımla çözüm aranmaya başlanmıştır (Reid Chassiakos, Radesky, Christiakis, Moreno ve Cross, 2016). Son zamanlarda özellikle toplumun yaşadığı küresel sağlık sorunları da insanları daha fazla teknolojiyi

kullanmaya mecbur etmiştir (Akbaş 200). Bugün için teknolojiyi hayatımızdan çıkarmak ya da kullanmamak mümkün değildir. Ancak teknoloji kullanımının kontrollü olması sağlanabilir. Bu araştırma risk grubunda olan lise öğrencilerinde teknoloji bağımlılığını belirlemek ve teknoloji bağımlılığı ile mücadelede doğru stratejiler geliştirmeye yol göstermesi için yapılmıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Betimsel olarak tasarlanan araştırma Mart-Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.01.2021 tarih ve 25 sayılı kararla etik onay alınmıştır. Araştırmanın evrenini ülkemizin doğusunda bulunan Ağrı ilinde, bir lisede öğrenim gören öğrencilerin (318) tamamı oluşturmaktadır. Araştırmada evrenin tamamına ulaşılmaya çalışılmış ve ulaşılabilen 278 öğrenciden formları eksiksiz dolduran 253 öğrenci ile çalışma tamamlanmıştır.

Araştırmacı öncelikle Google form üzerinden çevrimiçi soru formu hazırlamış ve link oluşturmuştur. Oluşturulan bu link araştırma yapılan okulun öğretmen ve öğrencileri ile, online uygulamalar aracılığı ile paylaşılmış ve onlarında kendi çevrelerine paylaşması istenmiştir. Hazırlanan bu linkin ulaştığı kişilere ilk sayfada araştırmanın amacı açıklanmış, öğrencilerin teknolojik cihazları kullanımı sonrasında fiziksel yakınmalarını gözlemleyerek yanıtlamaları istenmiş, gönüllülük ilkesi vurgulanmış ve katılım şartı olarak araştırmanın yapıldığı okulun öğrencisi olma, bu anketi ailelerine göstermeleri ailenin onaylaması gerektiği belirtilmiş ve ebeveyn onayı ikonunu ile öğrenci onay ikonunun kodlanmasının ardından, soruları cevaplamaları istenmiştir. Öğrencilerin formları tekrar cevaplamasını önleyebilmek için IP sınırlandırması yapılarak bir cihazdan sadece bir form gönderilmesi sağlanmıştır. Araştırma verileri, kişisel bilgi formu ve Teknoloji Bağımlılığı Ölçeği (TBÖ) kullanılarak toplanmıştır.

2.1.Veri toplama araçları

Kişisel Bilgi Formu; araştırmacı tarafından ilgili literatür doğrultusunda hazırlanan, öğrencilerin tanıtıcı özellikleri (yaş, sınıf vb.), teknoloji kullanımına ilişkin bilgileri sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

Teknoloji Bağımlılığı Ölçeği (TBÖ); Aydın tarafından (2017) geliştirilen ölçek 4 boyutlu (her boyut 6 madde), 5'li likert yapıdadır. Alt boyutları; sosyal ağ, anlık mesajlaşma, çevrimiçi oyun ve web siteleri bağımlılığıdır. TBÖ' nin Cronbach Alfa değerleri orijinal ölçekte boyutlarına göre sırasıyla 0,79, 0,81, 0,90, 0,86' alt boyutlarına göre sırasıyla 0,80, 0,78, 0,78, 0,79'dır. Ölçekten en düşük 24, en yüksek 120 puan

alınmakta ve hem boyutları hem de toplam puan üzerinden yorumlanabilir. Ölçekten elde edilen puanlar yorumlanırken 0-24 'Bağımlı değil', 25-48 'Düşük düzeyde bağımlı', 49-72 'Orta düzeyde bağımlı', 73-96 'Oldukça Bağımlı', 97-120 ise 'Tam Bağımlı' olarak kabul edilmektedir.

2.2.Verilerin analizi

Veriler SPSS 24 paket programında %95 güven aralığı ve $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler için sayı, ortalama ve yüzde kullanıldı. Verilerin dağılımlarına göre nonparametrik karşılaştırma testlerinden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Araştırmaya katılan öğrencilerin demografik özellikleri ve demografik özelliklerine göre Teknoloji Bağımlılığı **Ölçeği**'nden aldıkları puan ortalamalarına ilişkin analizler Tablo 1'de verilmiştir. Öğrencilerin yaş ortalamasına(15,83) göre teknoloji bağımlılığının önemli olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Öğrencilerin %66'sının kız olduğu, %72,3'ünün ekonomik durumunu orta olarak belirttiği, %26,3'ünün günlük teknoloji kullanım süresinin 3-4 saat olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin gün içinde teknolojiyi kullanım süresi arttıkça teknoloji bağımlılığı puanlarının arttığı ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Öğrencilerin cinsiyet ve ekonomik durum değişkenine göre teknoloji bağımlılığı puan ortalamaları arasında önemli bir değişikliğin olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 1. Öğrencilerin Demografik Özellikleri ile TBÖ Arasındaki Analizler (N=253)

| Özellikler | N | % | TBÖ (Teknoloji Bağımlılığı Ölçeği) | | |
|----------------------------------|----------------|-----|------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | Ort±SS | Test | p |
| Yaş (<i>ortalama</i>) | 15,83 | 253 | 100 | Min-Max= 13-24 | KW=22,160 df=7 p=0,002* |
| Cinsiyet | Kız | 167 | 66,0 | 47,37±13,849 | U=6891,000 z=-0,526 p=0,599 |
| | Erkek | 86 | 34,0 | 46,77±14,459 | |
| Ailenin ekonomik durumu | Düşük | 40 | 15,8 | 47,73±9,490 | KW=2,071 df=2 p=0,355 |
| | Orta | 183 | 72,3 | 46,54±14,274 | |
| | Yüksek | 30 | 11,9 | 50,23±17,292 | |
| Günlük teknoloji kullanım süresi | 1 saatten az | 39 | 15,4 | 40,44±10,799 | KW=12,647 df=4 p=0,001* |
| | 1-2 saat | 51 | 20,2 | 46,48±11,912 | |
| | 3-4 saat | 67 | 26,5 | 47,76±13,996 | |
| | 5-6 saat | 64 | 25,3 | 49,33±14,860 | |
| | 7 saat ve üstü | 32 | 12,6 | 52,03±17,481 | |

* $p<0.05$: anlamlılık değeri , N:sayı, %:yüzde, Ort: ortalama, SS: standart sapma, U:Mann Whitney U, KW: Kruskal Wallis

Tablo 2 incelendiğinde; Öğrencilerin çoğunluğunun ev ortamından internete bağlandığı (% 89,3), teknolojik cihaz olarak en çok akıllı telefonu kullandığı (% 85,8), sosyal ağ olarak Youtube kullandığı (%88,1), anlık mesajlaşma için whatsapp'ı kullandığı (93,7), çevrim içi oyun olarak en fazla bulmaca/puzzle oynadığı (%28,1), web sitelerini ise en çok çevrim içi müzik dinlemek ve video izlemek için kullandığı (%63,2) görülmektedir.

Tablo 2. Teknoloji Kullanımına Bağlı Tanımlayıcı Analizler (N:253)

| Özellikler | Evet | | Hayır | |
|---|------|-----|-------|-----|
| | N | %* | N | %* |
| İnternete Bağlanılan Mekanların Kullanılma Durumları** | | | | |
| Ev ortamında | 226 | 9,3 | 7 | 0,7 |
| Okulda | 30 | 1,9 | 23 | 8,1 |
| Diğer (mobil ağ ve internet kafe) | 128 | 8 | 07 | 2 |
| Teknolojik Cihazların Kullanılma Durumu** | | | | |
| Akıllı telefon | 217 | 5,8 | 6 | 4,2 |
| Bilgisayar | 78 | 0,9 | 75 | 9,1 |
| Tablet | 81 | 2,0 | 72 | 8,0 |
| Diğer (tv, vb) | 31 | 2 | 20 | 8 |
| Sosyal ağ sitelerinin kullanım durumu | | | | |
| Facebook | 51 | 0,2 | 2 | 9,8 |
| Twitter | 78 | 0,8 | 75 | 9,2 |
| İnstagram | 149 | 8,9 | 04 | 1,1 |
| Youtube | 223 | 8,1 | 0 | 1,9 |
| Diğer (googleplas, tumpir, tiktok vs) | 38 | 0,7 | 31 | 1,3 |
| Anlık Mesajlaşma programlarını kullanım durumu | | | | |
| Whatsapp | 237 | 3,7 | 6 | 0,3 |
| Diğer (Snapchat, Hangouts, facebook, mesenger vs) | 177 | 4,2 | 18 | 5,8 |
| Çevrimiçi ortamda oynanan oyunların türleri | | | | |
| Aksiyon, macera | 65 | 5,5 | 89 | 4,5 |
| Bulmaca /Puzzle | 71 | 8,1 | 82 | 1,9 |
| Yarış, spor, strateji | 48 | 0,6 | 5 | 9,4 |
| Savaş, kavg | 52 | 0,5 | 01 | 9,5 |
| Diğer oyun türleri (sanal yaşam, simülasyon vb) | 37 | 4,8 | 16 | 5,2 |
| İnternet/web sitesi türleri | | | | |
| Alışveriş | 122 | 8,2 | 31 | 1,8 |
| Çevrimiçi film / dizi | 127 | 0,2 | 26 | 9,8 |
| Çevrimiçi müzik / Video | 160 | 3,2 | 3 | 6,8 |
| Arkadaşlık | 59 | 3,3 | 94 | 6,7 |
| Diğer internet sitesi türleri (teknoloji, gazete, moda,güzellik,cinsellik, finans, arama motorları, seyahat, blog) | 27 | 7,6 | 24 | 2,4 |

*Verilerde satır yüzdesi alınmıştır. Cevaplar birden fazla seçenektir.

Tablo 3 değerlendirildiğinde; araştırmaya katılan öğrencilerin teknolojiyi kullanmaları okul başarılarını iyi yönde etkilemektedir. Öğrencilerde teknoloji kullanımı başarıyı iyi etkiliyor diyenlerin (84,89±9,16) kötü etkiliyor diyenlere göre (82,16±8,49) başarı puan ortalamasının yüksek olduğu ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Öğrencilerin dersleri için teknolojik cihazlarla geçirdikleri süre arttıkça okul başarı notunun arttığı ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0,05).

Tablo 3. Teknoloji kullanımı ve Okul başarıları durumuna göre analiz sonuçları(N=253)

| | N | % | Okul başarı notu | | |
|--|-----------------|-----|------------------|--------------------|------------------------------------|
| | | | Ort± SS | Test ve Anlamlılık | |
| Teknoloji kullanımının okul başarılarınızı etkilediğini düşünüyor musunuz? | Evet | 175 | 69,2 | 83,98±8,97 | U=6622,000 z=-0,379 p=0,705 |
| | Hayır | 78 | 30,8 | 83,64±9,11 | |
| Teknoloji kullanımı okul başarılarınızı nasıl etkiliyor? | İyi | 159 | 62,8 | 84,89±9,16 | U=5798,000 z=-2,985 p=0,003* |
| | Kötü | 94 | 37,2 | 82,16±8,49 | |
| Dersleriniz için teknolojik cihazlarla geçirdiğiniz süre ne kadardır? | 1 saatten az | 31 | 12,3 | 78,42±11,86 | KW=31,640 df=4 p=0,000* |
| | 1-2 saat | 68 | 26,9 | 82,38±7,64 | |
| | 3-4 saat | 87 | 34,4 | 84,84±8,99 | |
| | 5-6 saat | 40 | 15,8 | 84,38±8,18 | |
| | 7 saat ve üzeri | 27 | 10,7 | 90,07±4,37 | |

*p<0.05 : anlamlılık değeri , N:sayı, %:yüzde, Ort: ortalama, SS: standart sapma, U:Mann Whitney U, KW: Kruskal Wallis

Tablo 4 incelendiğinde; araştırmaya katılan öğrencilerin teknolojiyi kullanmaları teknoloji bağımlılık durumlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Öğrencilerde teknoloji kullanımı okul başarıyı etkiliyor diyenlerin (49,81±15,134) etkilemiyor diyenlere göre (41,23±8,685) TBÖ puan ortalamasının yüksek olduğu ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Öğrencilerde teknoloji kullanımı başarıyı kötü etkiliyor diyenlerin (52,78±14,895) iyi etkiliyor diyenlere göre (43,85±12,399) TBÖ puan ortalamasının yüksek olduğu ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Teknoloji kullanımının öğrencilerin derslerini olumsuz yönde etkilediği ve teknolojiye olan bağımlılığı arttırdığı belirlenmiştir. Öğrencilerin dersleri için teknolojik cihazlarla geçirdikleri sürenin TBÖ puan ortalamalarını etkilemediği ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (p<0,05).

Tablo 4. Teknoloji kullanımı ve TBÖ'ne göre analiz sonuçları(N=253)

| | | N | % | TBÖ(Teknoloji Bağımlılığı Ölçeği) | |
|---|-----------------|-----|------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | | | | Ort± SS | Test ve p |
| Teknoloji kullanımının okul başarınızı etkilediğini düşünüyor musunuz? | Evet | 175 | 69,2 | 49,81±15,134 | U=4606,500 z=-4,131 p=0,000* |
| | Hayır | 78 | 30,8 | 41,23±8,685 | |
| Teknoloji kullanımı okul başarınızı nasıl etkiliyor? | İyi | 159 | 62,8 | 43,85±12,399 | U=4665,500 z=-4,996 p=0,000* |
| | Kötü | 94 | 37,2 | 52,78±14,895 | |
| Dersteleriniz için teknolojik cihazlarla geçirdiğiniz süre ne kadardır? | 1 saatten az | 31 | 12,3 | 50,07±13,728 | KW=2,584 p=0,630 |
| | 1-2 saat | 87 | 34,4 | 47,16±13,094 | |
| | 3-4 saat | 68 | 26,9 | 44,13±12,425 | |
| | 5-6 saat | 40 | 15,8 | 47,08±15,783 | |
| | 7 saat ve üzeri | 27 | 10,7 | 51,63±17,265 | |

* $p < 0.05$: anlamlılık değeri , N:sayı, %:yüzde, Ort: ortalama, SS: standart sapma, U:Mann Whitney U, KW: Kruskal Wallis

Tablo 5. Teknoloji Kullanımı Sonucu Oluşan Bazı Sağlık Sorunlarının Dağılımı

| Sağlık Sorunları | | N | % |
|---|-------|-----|------|
| Ellerde uyuşukluk | Evet | 81 | 32,1 |
| | Hayır | 172 | 68,0 |
| Gözlerde yanma, sulanma, kızarıklık | Evet | 146 | 57,7 |
| | Hayır | 107 | 42,3 |
| Boyun kaslarında ağrı ya da sertleşme | Evet | 168 | 66,4 |
| | Hayır | 85 | 33,6 |
| Uyku saatlerinizde bir azalma | Evet | 103 | 40,7 |
| | Hayır | 150 | 59,3 |
| Tekrarlayan hareketlerden kaynaklanan el bileğinde ağrı | Evet | 97 | 38,3 |
| | Hayır | 156 | 61,7 |

N:sayı, %:yüzde

Araştırmaya katılan öğrencilerin karşılaştıkları sağlık sorunlarına bakıldığında; öğrencilerin %32,1'inde ellerde uyuşukluk, %57,7'sinde gözlerde yanma, sulanma, kızarıklık sorunu, %66,4'ünde boyun kaslarında ağrı ya da sertleşme hissettikleri, %40,7'sinde uyku saatlerinin azaldığı, %38,3'ünde el bileğinde ağrı problemi olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 6. Öğrencilerin Teknoloji Bağımlılığı Düzeyleri

| Bağımlılık Düzeyi | N | % |
|-----------------------|-----|------|
| Bağımlı değil | 2 | 0,8 |
| Düşük düzeyde bağımlı | 154 | 60,9 |
| Orta düzeyde bağımlı | 82 | 32,4 |
| Oldukça bağımlı | 15 | 5,9 |
| Tam bağımlı | 0 | 0 |
| Toplam | 253 | 100 |

N:sayı, %:yüzde,

Tablo 6' incelendiğinde; araştırmaya katılan öğrencilerin %0,8'inin teknolojiye bağımlı olmadığı, %60,9'unun düşük düzeyde bağımlı olduğu,

%32,4'ünün orta düzeyde bağımlı olduğu, %5,9'unun oldukça bağımlı olduğu ve tam bağımlı olan öğrencinin ise olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 7. TBÖ ve Alt Boyutları Puan Ortalamaları ve Bağımlılık Düzeyleriyle İlgili Analizler (N=253)

| Ölçek Türü | Min | Max | Ort±SS | Bağımlılık Düzeyi |
|------------------------------------|-------|-------|-------------|-------------------|
| Sosyal Ağ Kullanma (SABÖ) | 6,00 | 24,00 | 12,58±4,00 | Orta |
| Anlık Mesajlaşma (AMBÖ) | 6,00 | 25,00 | 12,74±3,90 | Orta |
| Çevrimiçi Oyun Oynama (ÇOBÖ) | 6,00 | 30,00 | 10,42±4,85 | Düşük |
| Web Siteleri Kullanma (WSBÖ) | 6,00 | 27,00 | 11,43±4,89 | Düşük |
| Teknoloji Bağımlılığı Ölçeği (TBÖ) | 24,00 | 96,00 | 47,17±14,03 | Düşük |

Min : en küçük değer, Max: en büyük değer, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Öğrencilerin teknoloji bağımlılığı düzeylerini belirlemek amacıyla TBÖ ve alt boyut ortalamaları Tablo 7'de değerlendirildiğinde; TBÖ toplam puan ortalamasına (47,17±14,03) göre öğrencilerin düşük düzeyde bağımlı olduğu, SABÖ puan ortalaması (12,58±4,00) ile orta düzeyde bağımlı, AMBÖ puan ortalaması (12,74±3,90) ile orta düzeyde bağımlı, ÇOBÖ puan ortalaması (10,42±4,85) ile düşük düzeyde bağımlı, WSBÖ puan ortalaması (11,43±4,89) ile orta düzeyde bağımlı olduğu belirlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Teknoloji kullanımı var olduğu andan bugüne kadar geçirdiği dönemin özelliklerine göre öne çıkan kavramlarla belirtilmiştir. Uzmanların tek bir görüşte birleşmediği farklı kavramlar kullandığı ve bunların birçok ortak unsuru paylaştığı teknoloji bağımlılığı/dijital bağımlılık kavramlarının internet/telefon/televizyon/online oyun/sosyal medya bağımlılığı gibi diğer kavramları da içine alan bir çatı gibi düşünüldüğü görülmektedir (Sigerson, Li, Cheung ve Cheng, 2017; Çakıcı, 2018; Ertemel ve Aydın, 2018; Dinç, 2015; Ayhan ve Köseliören, 2019; Balcıoğlu ve Türk, 2021). Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar aşağıda teknoloji bağımlılığı çatısında ele alınarak güncel olan benzer çalışmalar eşliğinde tartışılmaya çalışılmıştır.

Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalamasına göre teknoloji bağımlılığının önemli olduğu görülmektedir. **Günümüz ergenlerinin teknoloji çağına gözlerini açtığı ve dijital yerli olarak adlandırıldığını biliyoruz. Literatür incelendiğinde tüm dünyadaki internet kullanıcılarının üçte birini 18 yaşından küçük çocuklar ve ergenlerin oluşturduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada yaş faktörünün teknoloji bağımlılığı için bir risk oluşturduğu belirtilmektedir (Jordan ve Andersen, 2017; Akbaş, 2020; Sözer 2021). Araştırma sonucunun literatür ile örtüştüğü görülmektedir.**

Araştırmada öğrencilerde gün içinde teknolojiyi kullanım süresi arttıkça teknoloji bağımlılığının da arttığı belirlenmiştir. Teknoloji

bağımlılığında kullanım süresi, sıklığı ve doz aşımı oldukça önemlidir (Büyükşahin Çevik ve Yıldız, 2017; Mertoğlu, 2020; Balcıoğlu ve Türk, 2021). Teknoloji bağımlılığının oluşmasında teknolojik cihazların günlük kullanım süresinin önemli olduğunu kanıtlayan çalışmalar bu **araştırma sonuçları ile benzerdir (Ilgaz 2019, Özdemir, 2019; Tütünsatar, 2020; Yaşar-Can ve Kavak-Budak, 2021; Çalık ve ark., 2021).**

Araştırmaya katılan öğrencilerin çoğunluğunun ev ortamından internete bağlandığı, en çok akıllı telefonu kullandığı, sosyal ağ olarak Youtube kullandığı, anlık mesajlaşma için whatsapp'ı kullandığı, çevrim içi oyun olarak en fazla bulmaca/puzzle oynadığı, web sitelerini ise en çok çevrim içi müzik dinlemek ve video izlemek için kullandığı görülmektedir. Alan yazında Aydın'ın (2017) üniversite öğrencileriyle yaptığı çalışmanın sonuçlarının bu araştırma sonuçlarını desteklediği görülmektedir. Literatürde benzer çalışmalarda bulunmaktadır (Demir, 2016; Caz ve Bardakçı, 2019). Ülkemizde ise nüfusunun çoğu sosyal medyada ortalama olarak günde 3-4 saat vakit geçirmekte olup, sırasıyla en fazla Youtube, Instagram, Whatsappı kullanmaktadır (Dijital, 2021). Sosyal medya sayfalarında sonsuz kaydırma özelliği ile açılan sayfa, aşağı doğru kaydıldıkça yeni içerik ile güncellenir. Youtube da bir sonraki videoyu izlemek için herhangi bir tuşa basmaya gerek kalmadan kendiliğinden açılır böylece kişi sürece takılır, geçen zamanı algılayamaz ve farkında olmadığı için de bağımlılık gelişir (Ertemel ve Aydın, 2018).

Bu çalışmada öğrencilerin teknoloji bağımlılığı seviyelerinin düşük olduğu, sosyal medya ve anlık mesajlaşma bağımlılıklarının ise orta seviyede olduğu dikkati çekmektedir. Bu araştırma Covid-19 pandemisinin devam ettiği süreçte yapılmıştır. Pandemi döneminde lise öğrencileri ile yapılan çalışmalarda dikkati çeken noktalardan bir tanesi sosyal medya bağımlılığının artmasıdır. Aslında bu beklenen bir durumdur. Çünkü pandemi sürecinde normal sosyal yaşam sürdürülemediğinden ergenlerin sanal ortamda vakit geçirmelerine birçok ebeveynin istemedikleri halde göz yumduğu belirtilmektedir (Akbaş, 2020). Ergenlerde internet bağımlılığında sosyal medya kullanımının önemli bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalarda vardır (Aydın, 2017; Deniz ve Gürültü 2018; Franchina ve ark., 2018; Yaşar-Can ve Kavak-Budak, 2021). Dünya genelinde ergenlerin mesajlaşma istatistiklerini incelendiğinde en fazla anlık mesajlaşma uygulamalarının kullanıldığı göze çarpmaktadır (Per Research Center, 2021; Dijital, 2021). Yapılan bazı çalışmalarda da ergenlerin anlık mesaj uygulamalarını ve bunun için whatsapp'ı kullandığını belirten sonuçlar bu araştırma sonucu ile uyusmaktadır (Aydın, 2017; Caz ve Bardakçı, 2019).

Araştırmada öğrencilerin karşılaştıkları sağlık sorunlarına bakıldığında sırasıyla, boyun kaslarında ağrı ya da sertleşme hissettikleri, göz sorunları,

uyku problemleri ve el bileğinde ağrı, ellerde uyuşukluk yaşandığı belirlenmiştir. Başu uzun süreli aynı pozisyonda sürekli aşığı yönde tutmak, zamanla derin boyun fleksör kaslarının zayıflamasına, kraniyo-vertebral açının azalmasına yol açmakta, buna bağılı baş ve boyun bölgesinde uyuşma ve ağrıya neden olabilmektedir. Teknoloji kullanımının kas-iskelet sistemi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (Alruzayhi ve ark., 2018; Keskin ve ark., 2018; Cain ve Malcom, 2019; Khilnani ve ark., 2019; Mustafaoglu ve ark., 2021; Özceylan ve ark., 2021). Teknolojik cihazların özellikle uzun süreli kullanımından sonra gözlerin zorlanmasına bağılı olarak batma, yanma, kaşıntı, sulanma, ağrı, kronik gerginlik, bulanık görme gibi göz sorunları yaşanmaktadır (Özceylan, Toprak ve Can, 2021). Günlük yaşam aktiviteleri gerçekleştirilirken bu duruma ilaveten uzun süreli teknoloji kullanımının da olması insanların uyku ve dinlenme ihtiyaçlarından zaman çalmaktadır. Bu durumun süreklilik göstermesi sonucunda yorgunluk ve halsizlik ortaya çıkmaktadır (Büyükgebiz Koca ve Tunca, 2020; Kocamaz ve ark., 2020; Mertoğlu, 2020; Tugtekin, Tugtekin, Kurt ve Demir, 2020). Çocukların teknolojik cihazlarla uzun süre inaktif olarak vakit geçirmeleri hem büyük hem de küçük kas gruplarında kaba ve ince motor becerilerin gelişimini zayıflatmakta el ve göz koordinasyonunu olumsuz etkilemektedir (Howie, Coenen, Campbell, Ranelli ve Straker, 2017). Lise öğrencilerinin de gelişimlerini henüz tamamlamadığı ve dijital yerli oldukları düşünülürse, el bileği ve göz sorunları yaşamaları beklenen bir sonuçtur. Alan yazındaki çalışma sonuçlarının bu araştırma sonuçlarını desteklediği görülmektedir.

Araştırmada öğrencilerin teknolojik cihazları ders dışı etkinliklere yönelik kullandıklarında okul başarısının azaldığı ve teknolojiye olan bağımlılığın arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmalarda katılımcıların teknoloji bağımlılığı arttıkça (Aydın, 2017), öğretim sorunların yaşandığı, sosyal medya kullanım sürelerinin (Kumcağız, Özdemir, Demir, 2019; Borak, 2020) ve internet bağımlılığının artmasıyla (Eldeleklioğlu ve Vural-Batık, 2013; Yavuz, 2018; Mertoğlu, 2020) okul başarısının düştüğünü ifade eden sonuçlar bu araştırmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Öğrencilerin dersleri için teknolojik cihazlarla geçirdikleri sürenin, teknoloji bağımlılığını etkilemediği ve öğrencinin okul başarısını arttırdığı tespit edilmiştir. Büyükgebiz Koca ve Tunca'nın (2020) yapmış olduğu çalışmada interneti bilinçli ve aktif bir şekilde eğitim amaçlı kullanan öğrencilerin akademik başarılarının olumlu yönde değiştiği belirtilmektedir (Büyükgebiz Koca ve Tunca, 2020). Çalış-Duman ve Aksoğan'ın (2018) çalışmasında da öğrencilerin sosyal medyayı sevdikleri, yaratıcılıklarını arttırdıklarını, okul başarılarını olumlu yönde etkilediği belirtilmektedirler (Çalış-Duman ve Aksoğan, 2018). Borak'ın (2020) öğrencilerle yapmış olduğu çalışmada interneti eğitim amaçlı kullanan öğrencilerin eğlence,

oyun, sohbet amaçlı kullanan öğrencilerden daha başarılı olduğu ifade edilmektedir (Borak, 2020). Araştırma sonuçlarının literatürdeki çalışma sonuçları ile benzer olduğu görülmektedir.

5.SONUÇ

Öğrencilerin çoğunluğunun ev ortamından internete bağlandığı, teknolojik cihaz olarak en çok akıllı telefonu, sosyal ağ olarak Youtube’u, anlık mesajlaşma için whatsapp’ı kullandığı, çevrim içi oyun olarak en fazla bulmaca oynadığı, web sitelerini ise en çok çevrim içi müzik dinlemek ve video izlemek için kullandığı görülmektedir. Öğrencilerin gün içinde teknolojiyi kullanım süresi arttıkça teknoloji bağımlılığının arttığı saptanmıştır. Öğrencilerin en çok karşılaştıkları sağlık sorunları sırasıyla boyun kaslarında ağrı ya da sertleşme, gözlerde yanma, sulanma, kızarıklık sorunu, uyku sorunları ve el bileğinde ağrıdır. Araştırmaya katılan öğrencilerde teknoloji bağımlılığının düşük düzeyde olduğu ve en çok sosyal ağ ile anlık mesajlaşma bağımlılık türünün görüldüğü belirlenmiştir. Öğrencilerin teknolojik cihazları ders dışı etkinliklere yönelik kullandıklarında okul başarısının azaldığı ve teknolojiye olan bağımlılığın arttığı saptanmıştır. Öğrencilerin dersleri için teknolojik cihazlarla geçirdikleri süre arttıkça okul başarı notunun arttığı ve ders için geçirilen sürenin teknoloji bağımlılığını etkilemediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda öğrencilerin ruhsal, fiziksel ve sosyal yönden sağlıklarını korumak ve geliştirmek için teknoloji kullanımını kontrol edebilmeye ilişkin önlemler alınabilir. Teknolojinin akıllı ve bilinçli kullanımı konusunda farkındalık eğitimleri verilebilir. Günümüzde teknoloji kullanımı hayatın vazgeçilmez bir parçası olmakla birlikte kontrollü kullanımı ise sağlık için vazgeçilmez olmak zorundadır. Toplum, kurumlar, aileler ve bireyler hep birlikte bütünsel bir yaklaşımla hareket ederek ergenlerin gerçek sosyal deneyimler yaşamaları, arkadaşları ile kaynaşmaları ve birlikte vakit geçirmelerini sağlamak amacıyla sosyal, kültürel, eğitimsel aktivitelerin düzenlenmesi ve öğrencilerin teşvik edilmesine yönelik projelerin yapılması önerilebilir. Ergenlerin boş vakitleri ve enerji fazlalığı dikkate alınarak e-öğrenme ortamlarının efektif kullanımı, online ortamın tüketilen değil üretilen bir formata dönüştürülebileceği fırsatlar oluşturulabilir. Ergenlere özgü teknoloji kullanımlarının yararlı olabilmesi için nitel ve deneysel çalışmalara yönelik araştırmaların birlikte yapılması önerilebilir. Deneysel çalışmalarda teknoloji bağımlılığı ile mücadele için yapılandırılmış eğitim yöntemleri kullanılabilir. Verilen eğitimlerin ailelere ve daha küçük yaş gruplarına özgü geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Alruzayhi, M.K., Almuahini, M.S., Alwassel, A.I., Alateeq, O.M. (2018). The effect of smartphone usage on the upper extremity performance among Saudi youth, KSA. *Rom J Rhinol.* 8:47-53. <https://doi.org/10.2478/rjr-2018-0006>
- Akbaş, Ö.Z. (2020). İnternet bağımlılığı ve aile içi etkileşimler. Aygül, H.H. ve Eke, E. Editörler. *Dijital bağımlılık ve E-hastalıklar. İçinde.* Ankara: Nobel Yayıncılık.125 147.
- Aydın, F. (2017). *Teknoloji bağımlılığının sınıf ortamında yarattığı sorunlara ilişkin öğrenci görüşleri.*(Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ayhan, B. ve Köşeliören, M. (2019). **İnternet**, online oyun ve bağımlılık. *Online Journal of Technology Addiction & Cyberbullying*, 6(1),1-30.
- Balcıoğlu, İ. ve Türk, B. (2021). *Teknoloji bağımlılığı: Sosyal ve adli sorunlar.* Özçetin A, editör. *Teknoloji Bağımlılığı. içinde.* Ankara: Türkiye Klinikleri
- Borak, N. (2020). Sosyal medya kullanımının lise öğrencilerinin akademik başarıları üzerindeki etkisi. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). **Üsküdar Üniversitesi: Sağlık** Bilimler Enstitüsü, Sosyal Hizmet Anabilim Dalı, İstanbul.
- Büyükgebiz Koca, E., Tunca, M.Z. (2020). İnternet ve sosyal medya bağımlılığının öğrenciler üzerindeki etkilerine dair bir araştırma. *Alanya Akademik Bakış*, 4(1),77-103.
- Büyükşahin-Çevik, G. ve Yıldız, M.A. (2017). The roles of perceived social support, coping and loneliness in predicting internet addiction in adolescents. *Journal of Educaiton and Practice*, 6(2), 64-73.
- Cain, J. ve Malcom, D.R. (2019). An assessment of pharmacy students' psychological attachment to smartphones at two colleges of pharmacy. *Am J Pharm Educ*, 83(7),7136. <https://doi.org/10.5688/ajpe7136>
- Caz, Ç. ve Bardakçı, S.(2019). Sosyal medya bozukluğu: Üniversite öğrencileri üzerine bir araştırma. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 10(17),1100-124.
- Çalık, G., Maç, Ç.E., Öztürk, G.Z. (2021). Adolesanlarda internet bağımlılığının aile içi uyuma ve okul başarısına etkileri. *Türk Aile Hek Derg.*, 25(4),120-127.
- Çalış-Duman, M. ve Aksoğan, M. (2018) . Sosyal medya ve akademik başarı: İ-nönü üniversitesi öğrencileri üzerinde bir alan araştırması. *Social Sciences Studies Journal (Sssjournal)*, 18, 1624-1638. <http://dx.doi.org/10.53688/re.564>

- Çakıcı, G. (2018). Ergenlerde dijital oyun bağımlılığı ve öfkeyi ifade etme biçimleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Haliç Üniversitesi; Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Demir, Ü. (2016). Sosyal medya kullanımı ve aile iletişimi: Çanakkale’de lise öğrencileri üzerine bir araştırma. *Selçuk İletişim*, 9 (2),27-50.
- Deniz, L., Gürültü, E. (2018). Lise öğrencilerinin sosyal medya bağımlılıkları. *Kastamonu Education Journal*, 26(2),355-67.
- Dijital. (2021). Dijital in 2021 Türkiye Raporu. Erişim tarihi. 10.10.2021. <https://recrodigital.com/turkiye-internet-ve-sosyalmedya-aliskanliklari-raporu-ocak-2021/>
- Dinç, M. (2015). Teknoloji bağımlılığı ve gençlik. *Gençlik Araştırmaları Dergisi*, 3(3),31-65.
- Eldeleklioğlu, J., Vural-Batık, M.(2013). Predictive effects of academic achievement, internet use duration, loneliness and shyness on internet addiction. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 28(1), 141-152.
- Ektiricioğlu, C., Arslantaş, H. ve Yüksel, R. (2020). Ergenlerde çağın hastalığı: Teknoloji bağımlılığı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(1),51-64. <https://doi.org/10.17827/aktd.498947>
- Ertemel, A.V. ve Aydın, G. (2018). Dijital ekonomide teknoloji bağımlılığı ve çözüm önerileri. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 5,665-690. <https://doi.org/10.15805/addicta.2018.5.4.0038>
- Franchina, V., Vanden-Abeele, M., Van Rooij, A.J., Lo Coco, G., De Marez, L. (2018). Fear of missing out as a predictor of problematic social media use and phubbing behavior among flemish adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15(10),1-18.
- Howie, E.K., Coenen, P., Campbell, A.C., Ranelli, S. ve Straker, L.M. (2017). Head, trunk and arm posture amplitude and variation, muscle activity, sedentariness and physical activity of 3 to 5 year-old children during tablet computer use compared to television watching and toy play. *Applied Ergonomics*, 65, 41-50.
- Huang, H. ve Leung, L. (2010). Instant messaging addiction among teenagers: Abstracting from the chinese experience. *In Addiction Medicine*, 677-686. Springer New York.
- Ilgaz, M. (2019). Sosyal medya bağımlılığı: Lise ve üniversite öğrencileri üzerine bir araştırma. *Turkish Journal of Marketing*, 3(3), 238-257. <https://doi.org/10.30685/tujom.v3i3.60>
- Jordan, C.J., Andersen, S.L. (2017). Sensitive periods of substance abuse: Early risk for the transition to dependence. *Developmental cognitive neuroscience*, 25,29-44. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.10.004>

- Keskin, T., Ergan, T., Baskurt, F., Baskurt, Z. (2018). The relationship between smartphone use and headache in university students. *Journal of Health Sciences of Adıyaman University*. 4(2),864-873. <https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.433789>
- Khilnani, A.K., Thaddanee, R., Khilnani, G. (2019). Prevalence of nomophobia and factors associated with it: A cross-sectional study. *Int J Res Med Sci*.7(2),468-472. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20190355>
- Kocamaz, D., Badat, T., Maden, T., Tuncer, A. (2021). The relationship between the smartphone addiction, sleep quality, and depression among university students. *JETR*. 7(3),253-259. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/814713>
- Kumcağız, H., Özdemir, T.Y., Demir, Y. (2019). Ergenlerde sosyal medya kullanımının akademik başarı ve arkadaşlık ilişkilerine etkisi. *International Journal of Social Science Research*, 8 (2) , 1-17 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ijssresearch/issue/51160/632529>
- Kuss, D.J. ve Griffiths, M.D. (2011). Online social networking and addiction—a review of the psychological literature. *International journal of environmentalb research and public health*, 8(9), 3528-3552.
- Küçükvardar, M. ve Tıngöy, Ö. (2018) Teknoloji bağımlılığının semptomlar temelinde incelenmesi. *İletişim ve Bilişim Teknolojileri Özel Sayı*, 9-35. <https://doi.org/10.5824/13091581.2018.5.008.x>
- Lee, M.C. ve Tsai, T.R. (2010). What drives people to continue to play online games? An extension of technology model and theory of planned behavior. *Intl. journal of human-computer interaction*, 26(6),601-620.
- Mertoğlu, M. (2020). Ortaokul ve lise öğrencilerinin internet bağımlılığı düzeyleri ile akademik başarıları ve bazı değişkenlerle ilişkilerinin incelenmesi - İzmir Bayraklı örneği. *Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 20(2), 932-944.
- Mustafaoğlu, R., Zirek, E., Yasacı, Z. ve Razak Özdiñler, A. (2018). Dijital teknoloji kullanımının çocukların gelişimi ve sağlığı üzerine olumsuz etkileri. *Addicta: The Turkish Journal on Addiction*, 5, 227–247. doi: 10.15805/addicta.2018.5.2.0051
- Özdemir, Z. (2019). Üniversite öğrencilerinde sosyal medya bağımlılığı. *Beykoz Akademi Dergisi*, 7 (2), 91-105. <https://doi.org/10.14514/byk.m.26515393.2019.7/2.91-105>
- Özceylan, G., Toprak, D. ve Doğan, N. (2021). Can physical complaints in high school students be symptoms of internet addiction? *TJFMPC*, 15(1),154-163. <https://doi.org/10.21763/tjfmpe.808995>
- Pew Research Center (PRC). (2021) Social Media Use in 2021. Erişim tarihi:09.09.2021. <https://www.pewresearch.org/internet/2021/04/07/social-media-use-in-2021/>

- Reid Chassiakos, Y., Radesky, J., Christakis D., Moreno, M.A.ve Cross, C. (2016). Children and adolescents and digital media. *Pediatrics*, 138(5), 1-19.
- Rogers, E.M. (1995). Diffusion of innovations. (4th ed.). New York: Free Press.
- Sarı, Ü. ve Türker, H. (2021). Dijital platform kullanıcılarının izleme alışkanlıklarına yönelik bir araştırma: Netflix örneği. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 21(1),59 80.
- Sigerson, L., Li, A.Y.-L., Cheung, M.W.-L. ve Cheng, C. (2017). Examining common information technology addictions and their relationships with non-technology-related addictions. *Computers in Human Behavior*, 75, 520-526.
- Sözer, E.E. (2021). Lise öğrencilerinde internet bağımlılığı ve etkileyen etmenlerin belirlenmesi. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Medipol Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
- Tugtekin, U., Tugtekin, E.B., Kurt, A.A. ve Demir, K. (2020). Associations between fear of missing out, problematic smartphone use, and social networking services fatigue among young adults. *Social Media Society*, 1-17. doi:10.1177/2056305120963760
- TÜİK, (2020). Hanelerde bilişim teknolojileri kullanım araştırması. Erişim tarihi. 01.10.2021 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p>
- Tütünsatar, A. (2020). Üniversite gençliğinin sosyal medya bağımlılığı: Bir alan araştırması. Aygül, H.H. ve Eke, E. Editörler. Dijital bağımlılık ve E-hastalıklar. İçinde. Ankara: Nobel Yayıncılık.
- Ünlü, F. (2018). Orta yaş üstü bireylerde sosyal medya bağımlılığı ve sosyal izolasyon. *PESA Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 4(1),161-72.
- Yaşar-Can, S. ve Kavak-Budak, F. (2021).The Relationship of Social Media Use with Depression and Loneliness in Adolescents: A Descriptive Study. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 13(4):980-986. <https://doi.org/10.5336/nurses.2021-82198>
- Yavuz, O. (2018). Ergenlik döneminde internet bağımlılığının okul başarısı üzerinde etkileri. *OPUS-Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 8(15),1056-1080. <https://doi.org/10.26466/opus.426914>
- Yengin., D. (2019). Teknoloji bağımlılığı olarak dijital bağımlılık. *The Turkish Online Journal of Design, Art and Communication-TOJDAC*, 9(2),130-144. <https://doi.org/10.7456/10902100/007>



BÖLÜM 6

RETT SENDROMU VE OKSİDATİF STRES

*Didem Damla BOZKURT¹,
Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU²*

1 Lisans Öğrencisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Zonguldak. E-mail: d.damla.bzkrt@hotmail.com

2 Dr. Öğr. üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, Zonguldak. E-mail: ceylan_h@yahoo.com

1. Giriş

Rett Sendromu (RTT), ilk defa Andreas Rett tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır. Neredeyse yalnızca kadınları etkileyen bir hastalıktır. Otizm spektrum bozuklukları (OSB)'ler arasında yer alan ciddi bir nörolojik bozukluktur. Hastalık yaklaşık olarak 1:10.000 canlı doğum oranına sahiptir. Kadınlardaki şiddetli zeka geriliğinin ikinci önemli sebebidir. En sık görülen haliyle, etkilenen hastalar, görünüşte normal nörogelişim sergilese de 6-18 ay sonra çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar sergilerler. RTT'li hastaların %80'inde görülen klinik tablo, otistik davranış gelişimiyle birlikte, erken nörolojik gerileme, ardından kazanılan bilişsel, sosyal ve motor becerilerin kaybı ile karakterizedir (Neul, 2010; Hagberg, 2002). RTT ilerledikçe, hastalarda ellerini sıkma, bükme, alkışlama, ya da el ovuşturma hareketleri görülmektedir. Sosyal olarak kendini geri çekme, sözlü iletişim kaybı, üst ekstremitelerin koordineli hareketlerinin eksikliği ve anormal yürüyüşler gibi otizm benzeri semptomlar da yaygındır. RTT hastalarının beyinde nöronal dejenerasyon yoktur; fakat fonksiyonel anormallikler belirgindir. RTT, oksidatif stres (OS) in arttığı, enflamasyonun görülmediği ve nöronal nekrozun bulunmadığı tek beyin patolojisidir. Metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MeCP2) genindeki dublikasyon sonucu oluşan bir mutasyonun RTT'na neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın seyri hayvan deneyleri ile tersine çevirilebilmiş olsa da günümüzde bilinen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (De Felice, 2012).

1.1. Rett Sendromunun Patogenezi

RTT'lu vakaların % 95'inde, MeCP2 genindeki mutasyon, geniş genetik ve fenotipik heterojenite ile saptanabilmektedir (Amir, 1999). RTT hastalarında gözlemlenen frontal ve temporal lobların, talamusun, orta beynin ve serebellumun azalmasına bağlı olarak beyin boyutunun küçülmesi MeCP2 eksikliğinin anatomik karşılığı olarak düşünülmektedir. Hücresel düzeyde bakıldığında ise nöronal soma hücreleri MeCP2 yokluğunda daha küçüktür. Postsinaptik morfolojik kusurlar (yani, dendritik dallanmanın azalması, dendritik omurga yoğunluğunun azalması ve omurga morfolojisindeki kusurlar) ve anormal sayıda akson-aksonal hedeflemede bir kusur gibi presinaptik anormallikler, sinaps sayısında genel bir azalmaya neden olur. Kümülatif olarak; MeCP2 kaybının beyindeki sayısız sinapsın bozulmasına neden olduğu, daha az verimli nöronal ağlar oluşturduğu ve RTT benzeri fenotiplere yol açtığı görülmektedir. RTT hastalığında iki yüzden fazla farklı MeCP2 gen mutasyonuna rastlanmıştır. MECP2 protein işlev bozukluğunun derecesi OS aracılı nöronal hasarla doğru orantılıdır. (Miltenberger-Miltenyi, 2003).

1.2. Rett Sendromunda Oksidatif Stresin Önemi

Reaktif oksijen türleri (ROT), birkaç temel biyolojik sürecin fizyolojik yan ürünleridir. ROT'nin hücrelere potansiyel olarak zarar verdikleri bilinmektedir. Ökaryotik organizmalar, ROT'ni detoksifiye

etmek ve DNA, lipid ve proteinlerde gelişen oksidatif hasarı onarmak için kapsamlı bir protein yelpazesi geliştirmiştir. Toplanan kanıtlar OS'in sadece zararlı olmadığını, aynı zamanda kritik önem taşıyan fizyolojik ve gelişimsel süreçlerde de rol oynadığını göstermektedir. OS hücrel antioksidan savunmaları ve serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik sebebi ile oluşur. OS sonucunda apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümleri gözlemlenebilir. Yapılan birçok çalışma, antioksidan savunma sistemlerinin hücrenin hayatta kalması için gerekli olduğunu göstermiştir (Fernandez-Checa, 2010).

Merkezi sinir sistemi, oksijene fazla ihtiyaç duymaları, yüksek düzeyde çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) sahip olmaları ve zayıf antioksidan savunmaları nedeniyle oksidatif hasara karşı çok hassastır. OS çeşitli nörogelişimsel ve nörodejenaratif bozuklukların patojenik mekanizmalarında yer alır (Halliwell, 1984).

RTT hastalarının serumunda antioksidan savunmanın azaldığı gözlemlenmiştir (Formichi, 1998). Lipid ve protein oksidatif hasarı raporlanmıştır (De Felice, 2009). Bundan dolayı RTT'nda OS'in bir rolü olabileceği düşünülmektedir. MeCP2 ile OS arasında da bir bağlantı söz konusudur. Oksidatif hasar Metil-CpG'nin bağlanma bölgesinin afinitesini azaltabilir. Bu durum MeCP2'nin serbest radikaller tarafından tetiklenen bir tür zincirleme reaksiyonun başlangıç noktası ve/veya son hedeflerden birisi olabileceğini göstermektedir. Ek olarak, MeCP2'nin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, cAMP'ye yanıt veren eleman bağlayıcı protein ve prolindehidrojenaz gibi OS'e adapte yanıtta yer alan moleküler hedeflerin düzenlenmesinde rol oynadığı rapor edilmiştir (Wang, 2006).

1.2.1. Rett Sendromunda Görülen Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

Biyobelirteçler, normal biyolojik süreçlerin veya objektif olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen patolojik süreçlerin göstergeleri olarak tanımlanır. İyi karakterize edilmiş, uygun biyobelirteçler, sağlık muayenesi, erken aşamada patolojik süreçlerin teşhisi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılabilir (Niki, 2008). Spesifik biyobelirteçlerin dolaşımdaki seviyelerinin girişimsel olmayan yollarla ölçümleri, hastalık sürecinin tüm aşamaları boyunca faydalıdır. Tanıdan önce biyobelirteçler, hastalıkların taranması ve risk değerlendirmesi için kullanılabilir. RTT'nda lipid peroksidasyonu nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, malondialdehit gibi lipid peroksidasyonu ürünlerinin seviyelerindeki değişiklikler, RTT'nun *invivo* şartlarda OS biyobelirteci olarak kullanılabilir. RTT'nun tüm aşamaları araşidonik asit (AA), dokosaheksaenoik asit (DHA), adrenik asit (AdA) gibi enzimatik olmayan oksidasyondan kaynaklanan ve belirgin şekilde artan IsoP seviyeleri ile karakterize edilir. F2-İzoprostanlar, F2-dihomo-İzoprostanlar, F4-Nöroprostanlar, proteine bağlı olmayan demir (NPBI), 4-Hidroksi-2-nonenal protein eklentileri (4-HNE PA) ve glutatyon, bu hastalıkta görülen önemli OS belirteçleridir.

Artan lipid hasarı, F2-IsoP ve F4-NeuroP seviyelerindeki artışla kanıtlanır (Signorini, 2014).

F2-İzoprostanlar

F2-İsoProstanlar, Milne ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Milne, 2011). Çoklu doymamış yağ asitlerinin enzimatik olmayan, serbest radikal aracılı peroksidasyonu ile oluşurlar. OS'in invivo değerlendirmeleri için standart bir molekül olan AA oksidasyonunun son ürünleridir. ROT ile AA reaksiyona girerek bir araşidonil karbon merkezli radikal oluşur. Radikal oluşurken ortama hidrojen atomu salınır. Buna ek olarak peroksil radikallerinin oluşmasını sağlayan oksijen atomu tepkimeye girer. Hidrojenin çıktığı ve oksijenin eklendiği yere bağlı olarak dört farklı peroksil radikali izomeri oluşur. Peroksil radikalleri 5-endosiklizasyona uğrar. İkinci bir oksijen molekülü Prostaglandin H2 benzeri bileşikler oluşturmak için bileşiğin omurgasına eklenir. Bu kararsız bisikloendoperoksit ara ürünleri, F2-İzoprostanlara indirgenir ve dört F2-İzoprostan alan izomeri oluşur. Bu izomerler, her biri sekiz rasemik diastereoizomerden oluşan dört F-ring izomer serisine (15-, 8-, 12-, 5-serisi) indirgenirler ve yan zincir hidroksilinin eklendiği karbon atomuna bağlıdırlar (Roberts, 2009).

Tipik RTT'lu 16 kadın hasta ve aynı yaşta sağlıklı 8 kadının cilt fibroblastlarındaki F2-İzoprostan seviyeleri ölçülmüş ve RTT hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum RTT hastalarında OS in varlığının kanıtlarından biri olarak kabul edilmektedir (Signorini, 2014).

F2-dihomo-İzoprostanlar

F2-dihomo-izoprostanlar, miyelinin ana bileşeni olan adrenik AdA'dan kaynaklanan peroksidasyon ürünleridir. RTT lu hastalara hastalığın 1. evresinde yapılan testler sonucunda AdA'ya yönelik bir hasarın, hastalarda büyük ölçüde artmış F2-dihomo-İzoprostan plazma seviyelerine karşılık geldiği anlaşılmıştır (Roberts, 2009). Bu artış AA ve DHA'dan üretilmiş izoprostanlar ve nöroprostanlardan daha fazladır. Dolayısıyla, F2-dihomo-İzoprostanlar beyaz cevher hasarı için seçici bir biyobelirteçtir (Milne, 2011).

F4-Nöroprostanlar

F4-Nöroprostanlar, DHA'in oksidatif son ürünüdür (Sastry, 1985). DHA, hücre zarlarının normal bileşeni olup, nöronal zarlarda bol miktarda bulunur. İnsan fibroblastları, DHA'yı sentezleyebilir ve membran fosfolipidlerine dahil edebilirler. RTT hastalarının fibroblastlarında DHA oksidasyonu artmaktadır. Tipik RTT'lu 16 kadın hasta ve aynı yaşta sağlıklı 8 kadının cilt fibroblastlarındaki F4-Nöroprostan seviyeleri ölçülmüş, deney sonucunda RTT hastalarının F4-Nöroprostan düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Signorini, 2014). Bu durum hücrelerin oksidatif hasara duyarlılığının artmasına sebep gösterilebilir.

Proteine Bağlı Olmayan Demir

Redoks-aktif demir en aktif OS kaynaklarından birisidir (Halliwell, 1984). Eritrositler OS'e maruz kaldığında demirin serbest olarak, redoks aktif formda (proteine bağlı olmayan demir, NPBI) salındığı gösterilmiştir. Daha sonra salınan demir eritrositlerden difüze olabilmektedir. Difüzyon hipoksiye maruz kalan eritrositlerde daha yüksektir (Ciccoli, 2004). Demir, beynin bazı bölgelerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Papanikolaou, 2005). Redoks döngüsünde aktif olması için makromoleküler komplekslerinden "serbest" bir biçimde salınması gerekir (Thomas, 1985). RTT hastalarının deri fibroblastlarında lipid peroksidasyon olaylarının bir prooksidan olan NPBI düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Signorini, 2014).

4-Hidroksi-2-nonenal Protein Eklentileri

4-Hidroksi-2-nonenal protein eklentileri (4-HNE PA), Western blot tekniği ile belirlenen lipid peroksidasyon kaynaklarına aldehit bağlanmasına bağlı protein oksidasyonunun belirteçleridir (Pecorelli, 2013). Bir lipid peroksidasyon olayının sonucu olarak oksidatif protein hasarının biyokimyasal belirteçlerinden birisi de 4-HNE PA seviyelerinde artış görülmesidir.

Serbest radikallere maruziyetin ardından AA veya diğer doymamış yağ asitlerinden oluşan 4HNE, Michael reaktifi ilavesiyle proteinlere (özellikle sistein, histidin veya lizin kalıntılarına) bağlanabilir. Proteinlere eklenti oluşturma yeteneği sayesinde, 4HNE sadece güvenilir bir OS belirteci olarak kabul edilmekle kalmaz, aynı zamanda protein fonksiyonunu değiştirecek biyolojik bir etkiye de sahip olur. Bu şekilde proteinlere bağlanmış 4-HNE lere 4-HNE PA denilmektedir. Signorini ve ark. (2014), tarafından yapılan bir çalışmada tipik RTT'lu 16 kadın hasta ve aynı yaşta sağlıklı 8 kadının cilt fibroblastlarında 4-HNE PA seviyeleri ölçülmüştür. Deney sonucunda kişilerin 4-HNE PA seviyeleri karşılaştırıldığında RTT hastalarının 4-HNE PA düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. 4-HNE PA'nin artması lipid peroksidasyonun artmasının bir sonucudur.

Glutatyon

Ana hücresel savunma molekülü glutatyondur. Glutatyon ROT'nin oluşturduğu temel hücresel hasarı önler. Hem indirgenmiş (GSH) hem de oksitlenmiş (GSSG) halde bulunabilir. İndirgenmiş halinde diğer kararsız moleküllere proton veya elektron verebilir. Glutatyon bir elektron verdiğinde kendisi reaktif hale gelir. Reaktif glutatyon GSSG oluşturmak için bir başka molekülle reaksiyona girmeye hazırdır (Signorini, 2014).

Oksidatif hasar sonucunda GSH'da azalış ve GSSG'de bir artış görülür. Bunun sonucu olarak GSH/GSSG oranında önemli bir azalma görülür. GSH miktarı ve GSH/GSSG oranının azalması RTT hastalarının

hücrelerinde antioksidan savunmanın azaldığını gösterir. GSH/GSSG oranı hücrel redoks durumunun bir göstergesidir. Signorini ve ark., (2014) tarafından yapılan bir çalışmada tipik RTT'lu 16 kadın hasta ve aynı yaşta sağlıklı 8 kadının cilt fibroblastlarında GSH ve GSSG seviyeleri ölçülmüş, RTT hastalarının GSH düzeylerinin sağlıklı bireylere oranla azaldığı, GSSG düzeylerinin ise sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Malondialdehit

Sierra ve ark., (2001) RTT hastalarında lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak bilinen plazma malondialdehit seviyelerini ölçmüşler, kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında RTT hastalarında malondialdehit seviyelerinde belirgin derecede artışlar bulmuşlardır. Orta fenotipli hastalarda malondialdehit seviyeleri, şiddetli klinik fenotipli hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar oksidasyonreaksiyonlarından üretilen serbest radikallerin RTT patogenezi katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra RTT hastalarında lipid peroksidasyon belirteci olarak kırmızı kan hücreesindeki antioksidan enzim aktivitelerine bakılmıştır. Bu enzimler süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalazdır. RTT'lu hastalar ve kontrol grupları arasında eritrositlerdeki glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz aktivitelerinde belirgin farklılıklar görülmemiş, ancak eritrositlerdeki süperoksit dismutaz seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli oranda azalma tespit edilmiştir. Ancak, RTT hastalarında plazma malondialdehit konsantrasyonu ile eritrositlerdeki süperoksit dismutaz seviyeleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (Sierra, 2001).

2. Rett Sendromu İçin Tedavi Önerileri

Gen Düzenleme Stratejileri

RTT için bir gen terapisini geliştirmeye yönelik ilk çalışmalar 2009 yılında Dr. Rastegar ve ark., tarafından rapor edilmiştir. Nöronlarda ve glia'da MeCP2 modelini özetleyerek MeCP2 promotörünü taşıyan viral vektörlerin etkili olabileceğini göstermişlerdir (Rastegar, 2004). Adeno-ilişkili virüs (AAV) vektörleri aracılığıyla anormal bir genin düzenlenmesi mümkündür. MeCP2 geninin cDNA'sını taşıyan bir AAV9 vektörünün IV yolla hastaya verilmesi; erkek ve dişi farelerin semptomlarını bir dereceye kadar normalleştirmiştir (Katz, 2014; Garg, 2013). Gen tedavisinin ana zorluklarından biri MeCP2 ekspresyonunu homojen ve normal aralık içerisinde sürdürmektir (Katz, 2014). Çerçeve içi erken durdurma kodonlarına sahip RTT hastalarının yaklaşık %35'i anlamsız bileşiklerin okunmasına izin veren bileşiklerin faydasını görebilir (Keeling, 2014). Kültürlenmiş R168X (en yaygın RTT'ye neden olan kesilmiş mutasyon)'in fare fibroblastlarında etkili olduğu gösterilmiştir (Brendel, 2011).

Hastalığın yeniden ekspresyonunu yapabilmek için çeşitli stratejiler düşünülmüştür. Bu stratejiler, aktif olmayan X kromozomu üzerindeki MeCP2'nin etkinleştirilmesi, anlamsız mutasyonlar için okuma bileşiklerinin kullanımı ve gen tedavisidir. RTT'nda ilk öngörülen terapötik hedef, MeCP2 geninin kendisidir. Fare modellerinde MeCP2 geninin tekrardan ekspresyonunun sağlanması durumunda hastalığın iyileştiği, semptomların ortadan kalktığı görülmüştür (Guy, 2007).

E Vitamini

E vitamini, dördü tokoferol ve dördü tokotrienol olmak üzere yağda çözünen sekiz farklı bileşiğin oluşturduğu bir gruba verilen isimdir. E vitamini, en etkili doğal yağda çözünen zincir kırıcı antioksidan olarak kabul edilir. Membrandaki çoklu doymamış lipidlerin peroksidasyonunu önler ve biyolojik membranların bütünlüğünü ve stabilitesini korur. Oksidasyondan sonra ve bozunmadan önce E vitamini, askorbik asit ve GSH tarafından yeniden üretilir. Bu reaksiyon, askorbik asit ve GSH konsantrasyonları ve/veya bu maddeleri indirgenmiş formda tutan enzimler tarafından düzenlenir (Packer, 1991). Yapılan bir çalışmada 28 RTT hastasında E vitamini serum düzeyleri ve E vitamini-kolesterol oranları araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda toplamda 9 olguda (%32.1) daha düşük E vitamini seviyelerine rastlanmıştır (Formichi, 1998). Oral yolla E vitamin takviyesi yapılması RTT hastalarına ait semptomların azalmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

ω-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

ω-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ω-3 PUFA), çoklu terapötik etkileri ve güvenli kullanımlarından dolayı antioksidan olarak ilgi çekmektedir. ω-3 PUFA psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklarda nöro-koruma rolü olan, bir çok etkiye sahip olduğu bilinen antioksidanlardır. Eikosapentaenoik asit (EPA), DHA, AA ve AdA, ω-3 PUFA'ne örnek olarak gösterilebilir. Özellikle balık yağında bulunan PUFA olan EPA ve DHA antiinflamatuvar, antitrombotik, vazodilatör, hipolipidemik ve antiaritmik özelliklere sahiptir (Kris-Etherton, 2002). Yakın zamanda PUFA'nin nörotoksisite üzerinde koruyucu etkisi olduğu da bildirilmiştir (El-Ansary, 2011).

RTT hastalığının 1. evresindeki kız çocuklarına 6 ay süre ile EPA+DHA içerikli balık yağı şeklinde ω-3 PUFA takviyesi yapılmıştır (De Felice, 2012). Bu takviye sonucunda OS belirteçleri olan F2-dihomo-Izoprostan, F3-Izoprostan, F4-Nöroprostan ve NPBI seviyelerinde belirgin azalmalar gözlemlenirken F2-Izoprostan seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte kız çocuklarında motor/bağımsız oturma, ambulasyon, ellerini kullanmaları, sözel olmayan iletişimleri ve solunum fonksiyon bozukluklarında önemli gelişmeler gözlemlenmiştir. Tedavi edilen hasta grubunda gözlenen klinik iyileşmenin dolaşımdaki

OS/lipid peroksidasyonu belirteçlerindeki önemli azalma ile ilgili olduğu bulunmuştur. Beynin her yerinde bulunan AA'nın peroksidasyon ürünü olan F2-İzoprostan seviyelerinde değişiklik olmaması tedavinin daha uzun süre uygulanması gerekebileceğini düşündürmektedir (De Felice, 2012).

ω -3 PUFA'ların etkisinin moleküler mekanizmalarının sadece bir kısmı anlaşılmıştır. Açıklanabilen kısımlar; membran yapısındaki ve gen ekspresyonundaki değişiklikler, iyon kanalları ile doğrudan etkileşimler ve eikosanoid biyosentezindeki değişikliklerdir. (Jump, 2002; Calder, 2006; Serhan, 2008).

EPA ve DHA, hücre zarlarının fiziksel yapısını ve ayrıca zar protein aracılı tepkileri, lipid aracı oluşumu, hücre sinyalini, gen ekspresyonunu ve AA ile rekabeti etkilediği bilinen anahtar ω -3 PUFA'dir (Calder, 2009). EPA ve DHA, Sitokrom P450 enzimlerinin aktif metabolitlere dönüştürülmesi için AA ile rekabet ederler. Sitokrom P450 enzimleri EPA ve DHA'yi yeni epoksi ve hidroksi metabolitlerine (17,18-epoksieikozatetraenoik asit ve 19,20-epoksi dokoza pentaenoik asit) dönüştürür. Oluşan bu metabolitler RTT hastalarında olumlu etkilerin görölmesine aracılık eder. Özellikle DHA, iyon kanalları, reseptörler ve taşıyıcılar için bellek oluşumu, uyarılabilir membran fonksiyonu ve nöro-koruma ile ilgili olabilecek uygun fiziksel konformasyonları korumak için gerekli olan sinir dokusunun temel bileşenidir. (McGahon, 1999; Belayev, 2005; Serhan, 2006). Bulgular ω -3 PUFA'nin RTT için bir terapi olduğunu kanıtlamasa da farmakolojik bir etkiye sahip olabileceklerini göstermektedir (De Felice, 2012).

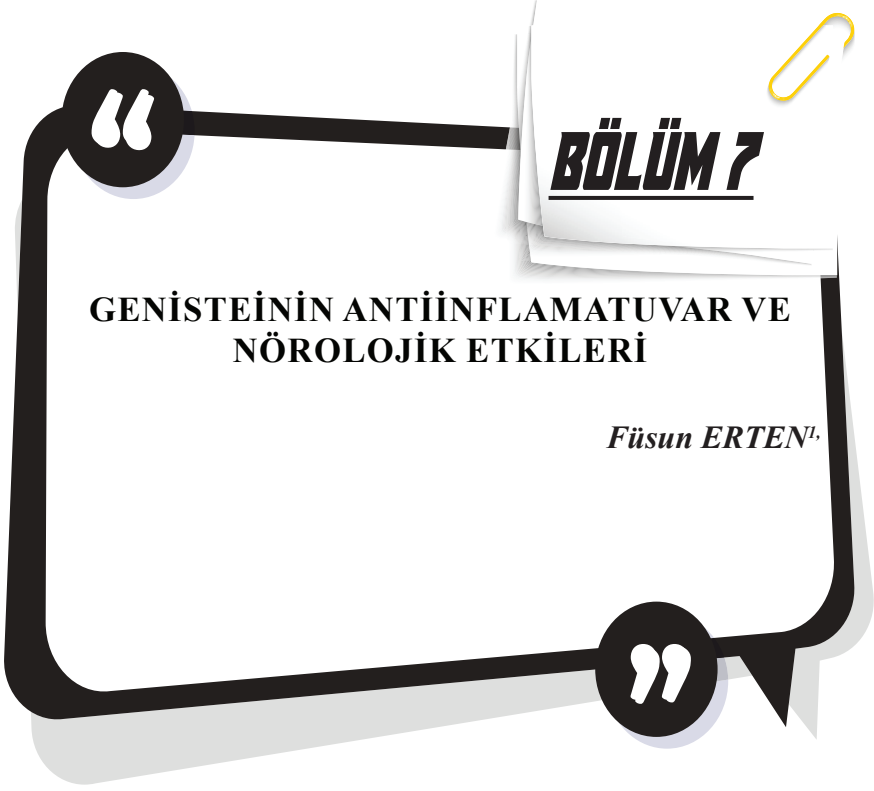
Kaynakça

- Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23(2), 185–188. doi:10.1038/13810
- Belayev, L., Marcheselli, V. L., Khoutorova, L., Rodriguez de Turco, E. B., Busto, R., Ginsberg, M. D., Bazan, N. G. (2005). Docosahexaenoic acid complexed to albumin elicits high-grade ischemic neuroprotection. *Stroke*, 36(1), 118–123. doi: 10.1161/01.STR.0000149620.74770.2e.
- Brendel, C., Belakhov, V., Werner, H., Wegener, E., Gärtner, J., Nudelman, I., Baasov, T., Huppke, P. (2011) Readthrough of nonsense mutations in Rett syndrome: evaluation of novel aminoglycosides and generation of a new mouse model. *J Mol Med (Berl)*, 89(4), 389–98. doi: 10.1007/s00109-010-0704-4.
- Calder, P. C. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6 Suppl), 1505S–1519S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S
- Calder, P. C., & Yaqoob, P. (2009). Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Postgraduate medicine*, 121(6), 148–157. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2083.
- Ciccoli, L., Rossi, V., Leoncini, S., Signorini, C., Blanco-Garcia, J., Aldinucci, C., Buonocore, G., Comporti, M. (2004). Iron release, superoxide production and binding of autologous IgG to band 3 dimers in newborn and adult erythrocytes exposed to hypoxia and hypoxia-reoxygenation. *Biochimica et biophysica acta*, 1672(3), 203–213. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.04.003.
- De Felice, C., Signorini, C., Leoncini, S., Pecorelli, A., Durand, T., Valacchi, G., Ciccoli, L., Hayek, J. (2012). The role of oxidative stress in Rett syndrome: an overview. *Ann N Y Acad Sci*, Jul;1259:121-35. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06611.x.
- De Felice, C., Ciccoli, L., Leoncini, S., Signorini, C., Rossi, M., Vannuccini, L., Guazzi, G., Latini, G., Comporti, M., Valacchi, G., Hayek, J. (2009). Systemic oxidative stress in classic Rett syndrome. *Free radical biology & medicine*, 47(4), 440–448. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.016
- De Felice, C., Signorini, C., Durand, T., Ciccoli, L., Leoncini, S., D'Esposito, M., Filosa, S., Oger, C., Guy, A., Bultel-Poncé, V., Galano, J. M., Pecorelli, A., De Felice, L., Valacchi, G., Hayek, J. (2012). Partial rescue of Rett syndrome by ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) oil. *Genes & Nutrition*, 7(3), 447–458. doi: 10.1007/s12263-012-0285-7
- Draper, H. H., & Hadley, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 186, 421–431. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i.

- Duncan Armstrong D. (2005). Neuropathology of Rett Syndrome. *Neurobiol. Te-eth. child.*,20,747–753. doi: 10.1177/08830738050200090901.
- El-Ansary, A. K., Al-Daihan, S. K., El-Gezeery, A. R. (2011). On the protective effect of omega-3 against propionic acid-induced neurotoxicity in rat pups. *Lipids in health and disease*, 10, 142. doi: 10.1186/1476-511X-10-142.
- Fernandez-Checa, J. C., Fernández, A., Morales, A., Mari, M., García-Ruiz, C., Colell, A. (2010). Oxidative stress and altered mitochondrial function in neurodegenerative diseases: lessons from mouse models. *CNS & neurological disorders drug targets*, 9(4), 439–454. doi: 10.2174/187152710791556113.
- Formichi, P., Battisti, C., Dotti, M. T., Hayek, G., Zappella, M., Federico, A. (1998). Vitamin E serum levels in Rett syndrome. *Journal of the neurological sciences*, 156(2), 227–230. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00035-513.
- Garg, S.K., Lioy, D.T., Cheval, H., McGann, J.C., Bissonnette, J.M., Murtha, M.J., Foust, K.D., Kaspar, B.K., Bird, A., Mandel, G. (2013). Systemic delivery of MeCP2 recovers behavioral and literal in dental fee models of Rejection examination. *J. Neurosci.*, 33,13612–13620. doi: 10.1523/jneurosci.1854-13.2013.
- Guy, J., Gan, J., Selfridge, J., Cobb, S., Bird, A. (2007). Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science*, 315(5815),1143-7. doi: 10.1126/science.1138389.
- Hagberg, B. (2002). Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.*, 8(2),61-5. doi: 10.1002/mrdd.10020.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.*, 219(1),1-14. doi: 10.1042/bj2190001.
- Jump, D.B. (2002). The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.*, 277(11),8755-8. doi: 10.1074/jbc.R100062200.
- Katz, D.M. (2014). Brain-derived neurotrophic factor and Rett syndrome. *Handb Exp Pharmacol.*, 220,481-95. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_18.
- Keeling, K.M., Xue, X., Gunn, G., Bedwell, D.M. (2014). Therapeutics based on stop codon reading. *Annu. Rev. Genome. Hm. Genet.*, 15,371–394. doi: 10.1146/annurev-genome-091212-153527.
- Kris-Etherton, P.M., Harris, W.S., Appel, L.J.; Nutrition Committee. (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*,23(2), e20-30. doi: 10.1161/01.atv.0000038493.65177.94.
- McGahon, B.M., Martin, D.S., Horrobin, D.F., Lynch, M.A. (1999). Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience*, 94(1),305-14. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00219-5.

- Milne, G.L., Yin, H., Hardy, K.D., Davies, S.S., Roberts, L.J. 2nd. (2011). Isoprostane generation and function. *Chem Rev.*,111(10),5973-96. doi: 10.1021/cr200160h.
- Miltenberger-Miltenyi, G., Laccone, F. (2003). Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. *Hum Mutat.*, 22(2),107-15. doi: 10.1002/humu.10243.
- Neul, J.L., Kaufmann, W.E., Glaze, D.G., Christodoulou, J., Clarke, A.J., Bahi-Buisson, N., Leonard, H., Bailey, M.E., Schanen, N.C., Zappella, M., Renieri, A., Huppke, P., Percy, A.K. (2010). RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.*, 68(6),944-50. doi: 10.1002/ana.22124.
- Niki, E. (2008). Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors.*, 34(2),171-80. doi: 10.1002/biof.5520340208.
- Packer, L. (1991). Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr.*, 53(4 Suppl),1050S-1055S. doi: 10.1093/ajcn/53.4.1050S.
- Papanikolaou, G., Pantopoulos, K. (2005). Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 15,202(2),199-211. doi: 10.1016/j.taap.2004.06.021.
- Pecorelli, A., Leoncini, S., De Felice, C., Signorini, C., Cerrone, C., Valacchi, G., Ciccoli, L., Hayek, J. (2013). Non-protein-bound iron and 4-hydroxy-nonenal protein adducts in classic autism. *Brain Dev.*,35(2),146-54. doi: 10.1016/j.braindev.2012.03.011.
- Rastegar, M., Kobrossy, L., Kovacs, E.N., Rambaldi, I., Featherstone, M. (2004). Sequential histone modifications at Hoxd4 regulatory regions distinguish anterior from posterior embryonic compartments. *Mol Cell Biol.*, 24(18),8090-103. doi: 10.1128/MCB.24.18.8090-8103.2004.
- Roberts, L.J. 2nd., Milne, G.L. (2009). Isoprostanes. *J Lipid Res. Apr*;50 Suppl(-Suppl):S219-23. doi: 10.1194/jlr.R800037-JLR200.
- Sastry, P.S. (1985). Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res.*, 24(2),69-176. doi: 10.1016/0163-7827(85)90011-6.
- Serhan, C.N., Chiang, N., Van Dyke, T.E. (2008). Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.*, 8(5),349-61. doi: 10.1038/nri2294.
- Serhan, C.N., Gotlinger, K., Hong, S., Lu, Y., Siegelman, J., Baer, T., Yang, R., Colgan, S.P., Petasis, N.A. (2006). Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol.*, 176(3),1848-59. doi: 10.4049/jimmunol.176.3.1848.
- Sierra, C., Vilaseca, M.A., Brandi, N., Artuch, R., Mira, A., Nieto, M., Pineda, M. (2001). Oxidative stress in Rett syndrome. *Brain Dev.*, 1,S236-9. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00369-2.

- Signorini, C., Leoncini, S., De Felice, C., Pecorelli, A., Meloni, I., Ariani, F., Mari, F., Amabile, S., Paccagnini, E., Gentile, M., Belmonte, G., Zollo, G., Valacchi, G., Durand, T., Galano, J.M., Ciccoli, L., Renieri, A., Hayek, J. (2014). Redox imbalance and morphological changes in skin fibroblasts in typical Rett syndrome. *Oxid Med Cell Longev.*, 2014,195935. doi: 10.1155/2014/195935.
- Thomas, C.E., Aust, S.D. (1985). Rat liver microsomal NADPH-dependent release of iron from ferritin and lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med.*, 1(4),293-300. doi: 10.1016/0748-5514(85)90134-5.
- Wang, H., Yuan, G., Prabhakar, N.R., Boswell, M., Katz, D.M. (2006). Secretion of brain-derived neurotrophic factor from PC12 cells in response to oxidative stress requires autocrine dopamine signaling. *J Neurochem.*, 96(3),694-705. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03572.x.



BÖLÜM 7

GENİSTEİNİN ANTIİNFLAMATUVAR VE NÖROLOJİK ETKİLERİ

Fusun ERTEN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Munzur Üniversitesi, Pertek Sakine Genç Meslek Yüksek Okulu, Tunceli, Türkiye. Orcid: 0000-0003-1657-7253, Email: fusun_87@yahoo.com

GİRİŞ

Genistein (5,7-dihidroksi-3-[4-hidroksifenil] krom-4-bir) (4',5,7-Trihidroksiizoflavon) soyada bulunan önemli doğal bir izoflavondur (Nazari-Khanamiri ve Ghasemnejad-Berenji, 2021). Genistein ilk olarak ismini de aldığı *Genista tinctoria*'da tanımlanmıştır. Bu bileşik, baklagillerin yanı sıra yonca, brokoli, karnabahar, ayçiçeği, arpa unu, karanfil ve yonca tohumları gibi tohumlarda, meyvelerde ve sebzelerde yaygın olarak bulunmaktadır (Nazari-Khanamiri ve Ghasemnejad-Berenji, 2021). Genistein, kimyasal yapısı 4', 5, 7- trihidroxyisoflavon olan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu doğal izoflavon, antioksidan, antiinflamatuvar, antianjiyojenik, proapoptotik ve antiproliferatif aktiviteler de dâhil olmak üzere çok çeşitli özellikler sergileyebilir ve bunların hepsi genisteinin kemoterapötik ajan olma potansiyelini sağlar. Bu bağlamda, son yıllarda, genistein'in hem hücre kültürlerinde hem de hayvan modellerinde potansiyel antikanser rolü hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır (Y. S. Kim, Choi ve Hwang, 2015; Spagnuolo ve diğerleri, 2015). Ayrıca, bu doğal izoflavonun menopoz semptomlarını hafifletme, osteoporoz, obezite, diyabet ve bilişsel fonksiyonların görülme sıklığını azaltmak gibi yararlı etkileri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Han, Wu, Li ve Gao, 2015; Nazari-Khanamiri ve Ghasemnejad-Berenji, 2021).

Genistein'in Antiinflamatuvar Etkileri

Genistein sitokin kaynaklı sinyal transdüksiyon olaylarını azaltır. Ayrıca TNF- α , MIP-1a, IL-6 ve granül enzimleri gibi sitokinleri ve kemokinleri salınmasını da azaltır (Verdrengh, Jonsson, Holmdahl ve Tarkowski, 2003). NF- κ B seviyesinin aşağı doğru düşmesi sitokinlerde azalmaya yol açar, genistein ayrıca mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yollarını da inhibe eder (Hämäläinen, Nieminen, Vuorela, Heinonen ve Moilanen, 2007). Genistein, p65 subunit nükleer translokasyonunu inhibe ederek ve inflamatuvar hastalık durumlarının tedavisi için potansiyel olarak ilgili bir hedef olarak kabul edilen c-Jun N-terminal kinazın (JNK) aktivasyonunu inhibe ederek karaciğer hasarı ilerlemesini azaltır (Ji ve diğerleri, 2011). Aktif oksijen türlerinin üretimini engeller. Astımlı hastalarda solunum hücre döngülerinde NF- κ B aktivasyonu görülebilir (Wright ve Christman, 2012). TNF- α kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava yolunda inflamasyona neden olur. Genistein astım hastalarında NF- κ B ve TNF- α seviyelerini inhibe eder (X.-J. Liu, Zhao ve Gu, 2010). Genisteinin immünomodülatör, ağrı kesici ve eklem koruyucu özellikleri nedeniyle romatoid artrit (RA) için iyi bir tedavi adayıdır. Genistein, T hücrelerinin dengesini (Th1/Th2 dengesi) koruyarak bağışıklık sistemini modüle eder; bu da romatoid artrit önemli ölçüde iyileştirebilir (Wang ve diğerleri, 2008). Genistein, peritoneal endometriozisin mürin modelinde bağışıklık sistemini modüle ederek endometriozis tedavisinde iyi bir

aday olabileceğini göstermiştir (Sutrisno ve diğerleri, 2018). Genistein prostaglandin E2 (PGE 2) ve siklooksijenaz-2 ekspresyonlarını inhibe eder (Dia, Berhow ve de Mejia, 2008). Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), vazokonstriksiyona neden olan anjiyotensin II (Ang II)'yi oluşturur ve hepatik, vasküler ve böbrek hasarlarına yol açan inflamatuvar faktörleri aktive edebilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) doku yaralanmasını ve damar hastalığını neden olabilir (Jafari, Ghasemnejad-Berenji, Nemati, Pashapour, ve diğerleri, 2021; Jafari, Ghasemnejad-Berenji, Nemati ve Ghasemnejad-Berenji, 2021; Papaharalambus ve Griendling, 2007; Yazdani, Majdani, Ghasemnejad-berenji ve Dehpour, 2019). Genistein, oksidatif hasarı azaltabilen tirozin kinaz aktive edici etkilere sahiptir ve Ang II'yi inhibe ederek hücreleri ROS'a karşı korur. Bu molekül, yaşa bağlı vasküler hastalıkların azaltılmasında önemli bir antiinflamatuvar role sahiptir (Daghigh, Alihemmati, Karimi, Habibi ve Ahmadiasl, 2017). Ayrıca over kanseri üzerine yapılan bir hayvan çalışmasında genistein, proinflamatuvar biyobelirteç seviyelerini azaltarak ve tavukların yumurtalıklarında glikojen sentaz kinaz-3 ekspresyonunu inhibe ederek bir antikanser etkisi sergilediği de gösterilmiştir (Erten ve diğerleri, 2021). Over kanserinin tedavisinde potansiyel bir aday olabileceği de aynı çalışmada vurgulanmaktadır.

Genistein ve Sinir Sistemi Hastalıkları

Alzheimer hastalığı, amiloid-beta (A β) peptit birikimiyle artan hafıza kaybına ve ölüme yol açabilen ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. Alzheimer hastalığının tedavisinde genistein kullanmak, hipokampal öğrenme ve koku ayırt etme gibi çeşitli nörolojik parametreleri iyileştirir. Günlük genistein alımı, protein kinaz C'nin (PKC) sinyal yolunu aktive ederek sekretazın α ve β -salgılayma aktivitesini normalleştirir. Genistein çözünür A β seviyesini artırır ve çözünmeyen A β peptit seviyesini azaltır (Devi, Shanmuganathan, Manayi, Nabavi ve Nabavi, 2017). Daha yüksek dozlar beyindeki β -amiloid tau proteininin tamamen tahrip olmasına ve hiperfosforilasyonuna yol açar. Bu doz sıçanlarda streptozosin kaynaklı otofajiyi aktive edebilir (Pierzynowska ve diğerleri, 2019). Genistein, doza bağımlı olarak mekansal tanıma, ayırt etme ve hafıza defisitlerini azaltabilir (Mirahmadi ve diğerleri, 2017). Amiloid öncül proteininin (APP) γ ve β sekretaz ile klivaja uğramasıyla oluşan amiloid plak toksik olan A β peptididir. APP, α -sekretaz tarafından klivaja uğradığında oluşan toksik olmayan bir peptit olan sAPP (çözünür APP)'dir. PKC, α -sekretaz aktivitesini aktive eder ve beyindeki amiloid plak üzerindeki yükü azaltır. Burdan da anlaşılacağı üzere β ve γ sekretaz enzimlerini inhibe etmek ve PKC enzimini aktive etmek Alzheimer hastalığını tedavi edebilir (C. Kim, Ye ve Ginsberg, 2011). Lu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, genisteinin farelerde kolinerjik sinir iletimini ve antioksidan sistemi güçlendirerek ve ERK/CREB/BDNF sinyalini aktive ederek skopolamin

kaynaklı amnezide bilişsel iyileştirici etkiler gösterebileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda, genisteinin Alzheimer gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel bir aday bileşik olabileceğini öne sürmüşlerdir (Lu ve diğerleri, 2018). Genistein, NF-κB aracılı beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunu düzenleyerek hafıza bozulmasını azaltabilir (Lee ve diğerleri, 2017). Genistein asetilkolinesteraz (AChE) seviyelerini düzenler. Bu sayede de, genisteinin nörodejeneratif hastalıkların olası tedavisi için iyi bir aday olabileceği fikri ortaya atılmıştır. (E. Y. L. Liu ve diğerleri, 2018). Ek olarak, erkek Sprague–Dawley sıçanlarında oral olarak genistein (1 ve 10 mg kg⁻¹ gün⁻¹) uygulamasının, bellek konsolidasyonu sırasında glikoz yüklü sıçanlarda bilişsel işlevleri düzelttiği bildirilmiştir.

Depresyon ve Anksiyete de Genistein

Travma sonrası stres bozukluğu, travmatik bir olay yaşayanların yaklaşık %30'unu etkilediği tahmin edilen yaygın bir hastalıktır (Schöner, Heinz, Endres, Gertz ve Kronenberg, 2017). Travma sonrası stres bozukluğunda normalden sapsmış serotonerjik nörotransmisyon gözlemlenmiştir. Genistein'in serotonerjik sistemi güçlendirerek travma sonrası stres bozukluğu modeli üzerinde anksiyete giderici etkileri olabileceği bildirilmiştir. Wu ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, travma sonrası stres bozukluğu sıçanlarındaki amigdaladaki serotonin düzeylerinde azalmayı genisteinin kronik tedavisi ile giderilebilmiştir. Buna ilaveten, bu çalışmada, stresli sıçanların amigdalasında genistein tarafından triptofan hidroksilaz seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle Wu ve arkadaşları, genisteinin triptofan hidroksilazı regüle ederek serotonin biyosentezini artırabileceğini ve serotonerjik sinir iletimini güçlendirebileceğini rapor etmişlerdir (Wu, Ni, Shao ve Cui, 2017). Alò ve arkadaşlarının yaptığı başka bir deneysel çalışmada, genisteinin anksiyolitik ve antidepresan etkileri rapor edilmiştir. Bu çalışmada, genisteinin hipokampus ve hipotalamusta Hsp70 ve TrkB mRNA'larını yukarı regüle ettiği ve NF-κB1 düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Alò, Zizza, Fazzari, Facciolo ve Canonaco, 2019). Ayrıca, Atteritano ve arkadaşları, randomize bir deneme çalışmasında, 2 yıl boyunca günlük 54 mg genistein uygulamasının osteopenik postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesini ve depresyon semptomlarını iyileştirdiğini göstermiştir (Atteritano ve diğerleri, 2014). Rodríguez-Landa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, genisteinin uzun süreli overian hormon eksikliği olan Wistar sıçanlarında anksiyolitik benzeri bir etki ürettiği gözlemlenmiş ve bu çalışma genisteinin menopozla ilişkili anksiyeteyi iyileştirmek için kullanılabilirliği hipotezlerini desteklemiştir (Rodríguez-Landa, Hernández-Figueroa, Hernández-Calderón ve Saavedra, 2009). Bu çalışmaların aksine Hartley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, soya izoflavonları içeren bir diyetle 2 hafta maruz kalmanın erkek sıçanlarda

anksiyete ve stres hormonu salınımını artırabileceği bildirilmiştir (Hartley ve diğerleri, 2003). Bu bağlamda, dozlara bağlı olarak, genistein gibi fitoöstrojenlerin anksiyolitik benzeri etkiler veya anksiyojenik etkiler üretebileceğini dikkate almak gerekir.

Genistein, soya fasulyesindeki en basit ikincil metabolittir ve izoflavon adı verilen bir grup bileşiğe aittir. Bir fitostrojendir ve soya izoflavonlarının %60'ından fazlasını oluşturur. alışmalar, steroid hormonal reseptörleri üzerindeki modülatör etkilerine ek olarak genisteinin anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-anjiyojenik etkilerini göstermiştir. Sonuç olarak, patolojisinde bu aşamaların bulunduğu nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıklarda genistein potansiyel bir tedavi hedefi olarak görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Alò, R., Zizza, M., Fazzari, G., Facciolo, R. M. ve Canonaco, M. (2019). Genistein modifies hamster behavior and expression of inflammatory factors following subchronic unpredictable mild stress. *Neuroendocrinology*, 108(2), 98–108. doi:10.1159/000495209
- Atteritano, M., Mazzaferro, S., Bitto, A., Cannata, M. L., D'Anna, R., Squadrito, F., ... Bagnato, G. (2014). Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: A 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporosis International*, 25(3), 1123–1129. doi:10.1007/S00198-013-2512-5
- Daghigh, F., Alihemmati, A., Karimi, P., Habibi, P. ve Ahmadiasl, N. (2017). Genistein preserves the lungs of ovariectomized diabetic rats: addition to apoptotic and inflammatory markers in the lung. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(12), 1312. doi:10.22038/IJBMS.2017.9599
- Devi, K. P., Shanmuganathan, B., Manayi, A., Nabavi, S. F. M. ve Nabavi, S. F. M. (2017). Molecular and Therapeutic Targets of Genistein in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 54(9), 7028–7041. doi:10.1007/S12035-016-0215-6
- Dia, V. P., Berhow, M. A. ve de Mejia, E. G. (2008). Bowman-Birk inhibitor and genistein among soy compounds that synergistically inhibit nitric oxide and prostaglandin E2 pathways in lipopolysaccharide-induced macrophages. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(24), 11707–11717. doi:10.1021/JF802475Z
- Erten, F., Yenice, E., Orhan, C., Er, B., Demirel Öner, P., Defo Deeh, P. B. ve Şahin, K. (2021). Genistein suppresses the inflammation and gsk-3 pathway in an animal model of spontaneous ovarian cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3), 1465–1471. doi:10.3906/sag-2007-254
- Hämäläinen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M. ve Moilanen, E. (2007). Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of inflammation*, 2007. doi:10.1155/2007/45673
- Han, S., Wu, H., Li, W. ve Gao, P. (2015). Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial cell inflammatory injury. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 403(1–2), 43–49. doi:10.1007/S11010-015-2335-0
- Hartley, D. E., Edwards, J. E., Spiller, C. E., Alom, N., Tucci, S., Seth, P., ... File, S. E. (2003). The soya isoflavone content of rat diet can increase anxiety and stress hormone release in the male rat. *Psychopharmacology*, 167(1), 46–53. doi:10.1007/S00213-002-1369-7

- Jafari, A., Ghasemnejad-Berenji, H., Nemati, M. ve Ghasemnejad-Berenji, M. (2021). Topiramate: A novel protective agent against ischemia reperfusion-induced oxidative injury after testicular torsion/detorsion. *American Journal of Emergency Medicine*, 44, 257–261. doi:10.1016/J.AJEM.2020.03.060
- Jafari, A., Ghasemnejad-Berenji, H., Nemati, M., Pashapour, S., Sadeghpour, S. ve Ghasemnejad-Berenji, M. (2021). Beneficial effects of memantine on ischemia/reperfusion injury following torsion/detorsion induced testicular damage in rats: Improvement in histological and biochemical parameters. *Journal of Pediatric Urology*, 17(4), 441.e1-441.e7. doi:10.1016/J.JPUROL.2021.04.014
- Ji, G., Yang, Q., Hao, J., Guo, L., Chen, X., Hu, J., ... Jiang, Z. (2011). Anti-inflammatory effect of genistein on non-alcoholic steatohepatitis rats induced by high fat diet and its potential mechanisms. *International Immunopharmacology*, 11(6), 762–768. doi:10.1016/J.INTIMP.2011.01.036
- Kim, C., Ye, F. ve Ginsberg, M. H. (2011). Regulation of integrin activation. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 27, 321–345. doi:10.1146/ANNUREV-CELLBIO-100109-104104
- Kim, Y. S., Choi, K. C. ve Hwang, K. A. (2015). Genistein suppressed epithelial-mesenchymal transition and migration efficacies of BG-1 ovarian cancer cells activated by estrogenic chemicals via estrogen receptor pathway and downregulation of TGF- β signaling pathway. *Phytomedicine*, 22(11), 993–999. doi:10.1016/J.PHYMED.2015.08.003
- Lee, H. J., Lim, S. M., Ko, D. bin, Jeong, J. J., Hwang, Y. H. ve Kim, D. H. (2017). Soyasapogenol B and Genistein Attenuate Lipopolysaccharide-Induced Memory Impairment in Mice by the Modulation of NF- κ B-Mediated BDNF Expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(32), 6877–6885. doi:10.1021/ACS.JAFC.7B02569
- Liu, E. Y. L., Xu, M. L., Jin, Y., Wu, Q., Dong, T. T. X. ve Tsim, K. W. K. (2018). Genistein, a phytoestrogen in soybean, induces the expression of acetylcholinesterase via G protein-coupled receptor 30 in PC12 cells. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. doi:10.3389/FNMOL.2018.00059
- Liu, X.-J., Zhao, J. ve Gu, X.-Y. (2010). The effects of genistein and puerarin on the activation of nuclear factor-kappaB and the production of tumor necrosis factor-alpha in asthma patients. *Die Pharmazie*, 65(2), 127–31.
- Lu, C., Wang, Y., Xu, T., Li, Q., Wang, D., Zhang, L., ... Liu, X. (2018). Genistein ameliorates scopolamine-induced amnesia in mice through the regulation of the cholinergic neurotransmission, antioxidant system and the ERK/CREB/BDNF signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT). doi:10.3389/FPHAR.2018.01153
- Mirahmadi, S. M. S., Shahmohammadi, A., Roustaa, A. M., Azadi, M. R., Fahanik-Babaei, J., Baluchnejadmojarad, T. ve Roghani, M. (2017). Soy isoflavone genistein attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impair-

- ments in the rat via exerting anti-oxidative and anti-inflammatory effects. *Cytokine*. doi:10.1016/J.CYTO.2017.10.008
- Nazari-Khanamiri, F. ve Ghasemnejad-Berenji, M. (2021). Cellular and molecular mechanisms of genistein in prevention and treatment of diseases: An overview, *45*(11), e13972. doi:10.1111/JFBC.13972
- Papaharalambus, C. A. ve Griendling, K. K. (2007). Basic Mechanisms of Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Injury. *Trends in Cardiovascular Medicine*, *17*(2), 48–54. doi:10.1016/J.TCM.2006.11.005
- Pierzynowska, K., Podlacha, M., Gaffke, L., Majkutewicz, I., Mantej, J., Węgrzyn, A., ... Węgrzyn, G. (2019). Autophagy-dependent mechanism of genistein-mediated elimination of behavioral and biochemical defects in the rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, *148*, 332–346. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2019.01.030
- Rodríguez-Landa, J. F., Hernández-Figueroa, J. D., Hernández-Calderón, B. del C. ve Saavedra, M. (2009). Anxiolytic-like effect of phytoestrogen genistein in rats with long-term absence of ovarian hormones in the black and white model. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*(2), 367–372. doi:10.1016/J.PNPBP.2008.12.024
- Schöner, J., Heinz, A., Endres, M., Gertz, K. ve Kronenberg, G. (2017). Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *21*(10), 2248–2256. doi:10.1111/JCMM.13161
- Spagnuolo, C., Russo, G. L., Orhan, I. E., Habtemariam, S., Daglia, M., Sureda, A., ... Nabavi, S. M. (2015). Genistein and Cancer: Current Status, Challenges, and Future Directions. *Advances in Nutrition*, *6*(4), 408–419. doi:10.3945/AN.114.008052
- Sutrisno, S., Aprina, H., Simanungkalit, H. M., Andriyani, A., Barlianto, W., Sujuti, H., ... Mustofa, E. (2018). Genistein modulates the estrogen receptor and suppresses angiogenesis and inflammation in the murine model of peritoneal endometriosis. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *8*(2), 278–281. doi:10.1016/J.JTCME.2017.03.002
- Verdrengh, M., Jonsson, I. M., Holmdahl, R. ve Tarkowski, A. (2003). Genistein as an anti-inflammatory agent. *Inflammation Research*, *52*(8), 341–346. doi:10.1007/S00011-003-1182-8
- Wang, J., Zhang, Q., Jin, S., He, D., Zhao, S. ve Liu, S. (2008). Genistein modulate immune responses in collagen-induced rheumatoid arthritis model. *Maturitas*, *59*(4), 405–412. doi:10.1016/J.MATURITAS.2008.04.003
- Wright, J. G. ve Christman, J. W. (2012). The Role of Nuclear Factor Kappa B in the Pathogenesis of Pulmonary Diseases: Implications for Therapy. *American Journal of Respiratory Medicine*, *2*(3), 211–219. doi:10.1007/BF03256650

- Wu, Z. M., Ni, G. L., Shao, A. M. ve Cui, R. (2017). Genistein alleviates anxiety-like behaviors in post-traumatic stress disorder model through enhancing serotonergic transmission in the amygdala. *Psychiatry Research*, 255, 287–291. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2017.05.051
- Yazdani, I., Majdani, R., Ghasemnejad-berenji, M. ve Dehpour, A. R. (2019). Comparison of multiple doses of cyclosporine A on germ cell apoptosis and epididymal sperm parameters after testicular ischemia/reperfusion in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 110, 104271. doi:10.1016/J.YEXMP.2019.104271

BÖLÜM 8

DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN POLİETER ETER KETON MATERYALİNİN ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Esmâ Nur Karanfil OKUTAN¹, Faik TUĞUT²

1 Araş. Gör, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, SİVAS ORCID ID: 0000-0002-0937-3431

2 Doç. Dr. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, SİVAS ORCID ID: 0000-0002-6323-407X

1. GİRİŞ

Polimer teknolojisinin, dünyada ve ülkemizde kullanımı çok fazla artmakla birlikte endüstri ve sağlık sektöründe birçok metal ve metal alaşımlı malzemelere alternatif bir malzeme olarak kullanılmaya başlanmıştır. Metal ve seramik malzemelerin yerini polimer malzemelerin almasının sebepleri arasında polimer malzemesinin üretim aşamasının kolay olması, hafif olması, kimyasal dayanımının yüksek olması gibi birçok özelliği sayılabilir (Zhang ve ark. 2006). Diş hekimliği alanında hekimlerin ve hastaların artan estetik beklentisi, dental materyallerin estetik koşulları sağlaması yönünde geliştirilmelerini zorunlu kılmıştır. Metal destekli olarak yapılan sabit protezlerde seramiklerin estetik görüntüsünün istenilen düzeyde olmaması, metal alt yapıdan dolayı yüksek gramajlı restorasyonların yapılması, metalik tat ve metallere karşı alerjik reaksiyonlar alternatif bir estetik dental materyal arayışını teşvik etmiştir (Webber ve ark. 2003).

PEEK, birçok endüstri alanında metallere alternatif görülen gözde bir materyaldir. Yüksek aşınma direncine sahip olan ve kimyasal ajanlara karşı dayanıklı bir materyal olan PEEK, uygun biyomekanik özellikleri, uzun ömürlü oluşu ve biyo uyumluluğu ile 1990'ların sonunda özellikle medikal alanda, ortopedide metal bileşenli implantlara alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kemiğe yakın elastik modülü ile implant materyali olarak kullanılan bu materyal, diş hekimliği alanında da kullanılmaya başlanmıştır (Çulhaoğlu ve ark. 2019). Günümüzde hala PEEK materyalinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte daha üstün özelliklere sahip, biyolojik olarak uyumlu ve estetik gereksinimleri karşılayacak şekilde sonuçlar elde edilmesi diş hekimliğinde kullanımını yaygınlaştırmıştır.

2. POLİETER ETER KETON (PEEK) MATERYALİ

2.1. Genel Bilgiler

PEEK, poliaril eter keton (PAEK) polimer ailesinden ve yarı kristalin termoplastik polimer sınıfının öne çıkan polimerlerin bir üyesidir (Hearle 2001; Eichhorn ve ark. 2009). (Tablo 1). Karbon, hidrojen ve oksijen atomlarının bir araya gelerek oluşturduğu polimer bir keton ve iki eter grubu ihtiva etmektedir. Bu sayede çizgisel yapıda olan polimer aromatik ve oldukça kararlı bir yapıya sahiptir (Hearle 2001; Ebnesajjad ve ark. 2004). PEEK $(-C_6H_4-OC_6H_4-O-C_6H_4-CO-)_n$, yarı kristalin, doğrusal, polisiklik, aromatik bir polimerdir. PEEK materyali ilk dönemlerde enjeksiyon kalıplama yöntemi ile üretilip, kompozit ürünlerde dayanıklılığı artırması için kullanılmıştır. Bu sayede Peek materyali, yüksek öneme sahip teknik ürünlerin üretiminde kullanılabilir kadar iyi özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Meyers 1987). PEEK materyali üstün mekanik özelliklere

sahiptir ve bu avantajlı durumu zorlu şartlar altında bile sergilemektedir. Yüksek sıcaklıklara ve kimyasal ajanlara karşı dirençli olan materyal bu özellikleri ile de popülerite kazanmıştır (Rahmitasari ve ark. 2017; Gao ve ark. 2015). Yirmi yıl önce biyouyumluluğu onaylanan poliaril eter keton'lar (PAEK) medikal alanda (dental, ortopedi, travma ve spinal implantlar) biyomateryaller olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ayrıca 1980'lerde sanayi için ticarileştirilen PAEK, nispeten yeni bir yüksek teknoloji ürünü olarak kullanılmakta ayrıca uçak sanayisinde ve türbin kanatları için de kullanılmaktadır (Kurtz ve ark. 20017). PEEK polimeri, 1990 yıllarından sonra kullanımı artmış, klinisyenler tarafında ulaşılabirliği kolaylaştırılmıştır (Kurtz ve ark. 2012).

Tablo 1. PEEK polimerinin özellikleri (Kalaycı ve ark. 2017)

| | |
|-------------------------|-------------------------------|
| Özgül ağırlık | 1,26-1,32 g/cm ³ |
| Başlangıç modülü | 3,6 GPa |
| Kopma mukavemeti | 90-100 MPa |
| Kopma anındaki uzaması | %50 |
| Nem geri kazanımı | %0,1 |
| Özdirenç | 5.1016 ohm.cm |
| Isı sığası | 134 kJ/kgCo |
| Isıl iletkenliği | 0,25 W/m/Co |
| Isıl genleşme katsayısı | 72-85 10 ⁻⁶ (C°)-1 |
| Dielektrik kuvveti | 190 kV/cm |

Biyolojik dokularda kullanıma uygun olması, birçok avantajlı kimyasal ve mekanik özelliklerinin olması ve ayrıca zamanla meydana gelebilecek yıpranmalara dayanıklı olması PEEK materyalini birçok alanda tercih edilebilir bir duruma getirmiştir. PEEK polimeri rijittir ve sürtünmeye karşı yüksek bir malzemedir (Ebnesajjad ve ark. 2004; Kelly ve ark. 2000). Sterilizasyon ve radyasyondan etkilenmemektedir, gama ışınları ile etkin bir şekilde steril edilebilmektedir (Kelly ve ark. 2000; Gao ve ark. 2015). PEEK materyali termoplastik kompozit uygulamaları için son derece önemli bir matriks malzemesidir (Pohl 2010; Alagirusamy ve ark. 2010).

PEEK polimeri molekül büyüklüğü ile de diğer birçok malzemedan ayırt edilmektedir (Kurtz ve ark. 2012). PEEK materyalinin yanması esnasında çok alev oluşmaz. Tepkime sırasında zehirli gazlar çıkarma oranı oldukça düşüktür (Kurtz ve ark. 2012). -60 derece ile 300 santigrat derece arasında kullanılabilir, ancak uygun çalışma ısısı 143-145 derece arasındadır (Kalaycı ve ark. 2017).

PEEK polimeri sahip olduğu üstün yapısal özellikleri en zorlu şartlarda bile muhafaza edebilmektedir. Bu özel kimyasal yapısı PEEK polimerinin kimyasal ve mekanik olarak stabil kalmasını sağlamaktadır (Wang ve ark. 2010).

Kimyasal dayanıklılık yönünden ele alındığına, PEEK biyoinert bir polimerdir ve tüm polimer zinciri boyunca yüksek orbital elektronların delokalizasyonu nedeniyle yüksek kimyasal dirence sahiptir. Kimyasal ajanlara karşı oldukça dayanıklı ve termal olarak oldukça dirençlidir. Bu özellikleri de koruyucu ekipman yapımında kullanılabilmelerini sağlamıştır. Özellikle alevden koruma sağlayan kıyafetlerin üretilmesinde kullanılan bir maddedir (Kalaycı ve ark. 2017). Kimyasallara karşı direnci aril halkalarının zıt uçlarındaki keton ve eter gruplarının konumundan kaynaklanmaktadır. PEEK'in yaklaşık % 0,5 oranında düşük miktarda kimyasal absorpsiyona sahip olduğu ve birçok kimyasal maddeye karşı oldukça dirençli olduğu bilinmektedir (Bismarck ve ark., 2007; Boinard ve ark. 2000).

Polimerizasyondan sonra PEEK polimerinin konsantre sülfirik asit (%95-98) ve metil sülfonik asit ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) hariç tüm geleneksel çözücülere oda sıcaklığında iyi direnç gösterdiği bilinmektedir (Ha ve ark. 1997). Kısaca, etkilendiği tek kimyasal solüsyon yüksek yoğunlukta sülfirik asittir.

Mekanik dayanıklılık yönünden ele alındığına, PEEK materyalinin en avantajlı niteliklerinden biri elastik modülünün (3-4 GPa) kortikal kemiğine ve dentine yakın olmasıdır (Skinner ve ark. 1988). Titanyum ve titanyum alaşımlarından elde edilen materyaller yüksek elastik modülleri nedeniyle, kemiğe uygulandıklarında önemli derecede stres birikimine neden olabilmektedirler. Bu anlamda saf PEEK'in yaklaşık 4 GPa elastik modülüne ve 100 MPa gerilim direncine sahip olmasından dolayı metal alaşımlara ve seramik restorasyonlara göre üstünlüğü vardır (Skinner ve ark. 1988; Lee ve ark. 2012). Bu metal alaşımlarından; krom-kobalt alaşımlarının elastik modülü 220 GPa, altın alaşımlarının 91 GPa ve zirkonyanın 220 GPa, alümina içeriğinin 314 GPa ve lityum disilikat yapıların 95 GPa elastik modülüne sahiptirler (Dal Piva ve ark. 2018) (Tablo 2).

Diş implant materyalleri; özellikle abutmentler ve üst yapılar için kullanılan PEEK'in hem kortikal kemik hem de spongios kemik elastik modülüne uygun olması amacıyla yapısına inorganik maddeler ilave edilebilir. Titanyum, kortikal kemik ve dental seramiklerin elastik modülü PEEK polimerinin elastik modülünden daha yüksektir. Bu nedenle titanyum ile karşılaştırıldığında daha az stres oluşumu sergiler (Najeeb ve ark. 2016). Gelişmiş mekanik özellikleri ve biyouyumlu olmasının yanı sıra

neredeyse tüm organik ve inorganik kimyasallara karşı direnci sayesinde dental uygulamalar için avantajlı bir malzemedir (Najeeb ve ark. 2016).

Düşük elastisite modülü nedeniyle PEEK, fonksiyonel streslerin karşılanmasına izin verir ve dayanak dişlere aktarılan strese karşı kuvvet kırıcı özellik gösterir (Zoidis ve ark. 2017a; Zoidis ve ark. 2017b). Ayrıca inorganik maddelerin ilavesi ile PEEK polimerlerinin çeşitli fiziksel özellikleri de geliştirilmiştir (Staniland ve ark. 1992). Yapısına karbon fiber ilavesi ile geliştirilen CFR-PEEK'in elastik modülü 18 GPa değerlerine kadar çıkarken; cam fiber ilavesi ile elde edilen GFR-PEEK'in elastik modülü 12GPa'ya çıkarılmıştır (Lee ve ark. 2012).

Tablo 2. Farklı doku ve materyallerin gerilme direnci ve elastik modülü (Rahmitasari ve ark. 2017; Wang ve ark. 1996; Dal Piva ve ark. 2018).

| Materyal | Gerilme Direnci (MPa) | Elastik Modülü (GPa) |
|---------------------|-----------------------|----------------------|
| PEEK | 80 | 3-4 |
| CFR-PEEK | 120 | 18 |
| Kortikal kemik | 104-121 | 14 |
| PMMA | 48-76 | 3-5 |
| Dentin | 104 | 15 |
| Mine | 47 | 40-83 |
| Titanyum | 954-976 | 102-110 |
| Kobalt-Krom | 655-1896 | 180-210 |
| Zirkonyum | 900-1200 | 200 |
| Feldspatik porselen | 20-60 | 82.2 |

Aşınma dayanıklılığı bakımından ele alındığında, PEEK aşınma dayanıklılığı çok iyi olan bir polimerdir ve yüksek sıcaklıklarda stabildir. Nano doldurucu maddelerin ilavesi (ZrO_2) PEEK'in sürtünme katsayısını düşürdüğü ve aşınma direncini azalttığı bildirilmiştir (Wang ve ark. 1996). Ayrıca PEEK polimerinin metal alaşımlar, seramikler gibi diğer malzemelerle olan aşınması ile çok fazla veri yoktur ancak 140-170 MPa bükülme dayanımına sahip olan PEEK polimeri dişlere yakın dayanıma sahip özelliktedir ve karşıt dişlerde madde kaybına neden olmaz (Nieminen ve ark. 2008).

Biyoyumluluk yönünden ele alındığında; tüm biyo malzemelerde aranan en önemli özellik biyoyumluluktur. PEEK polimeri biyoyumlu bir malzemedir. ISO 10993-10-1995'e göre yapılan duyarlılık ve gen toksisite testleri sonucunda PEEK polimerine karşı herhangi duyarlılık ve kromozom değişikliği olmadığı; PEEK'in biyolojik dokuda yapısal özelliklerini muhafaza ederek uzun süre dayanıklılık gösterdiği belirtilmiştir (Sagomonyants ve ark. 2008; Külünk ve ark. 2017). Ayrıca PEEK polimerinin in vitro ve in vivo olarak iyi biyoyumluluk sergilediği,

toksik etki göstermediği veya klinik olarak anlamlı enflamasyona neden olmadığı ve alerjik reaksiyona sebep olmadığı çalışmalarda bildirilmiştir (Rivard ve ark. 2002; Nieminen ve ark. 2008). Nonallerjik ve biyolojik dokularda kullanılabilir olması, yapılan yüzey uygulamaları ile istenen hücresel cevabı oluşturması dental ve tıbbi alanda kullanımını artırmıştır (Balcı 2015).

Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MR) görüntülerde bozukluklara sebep olmaz. Dolayısıyla PEEK materyalinin uygulandığı kemik yapısında zamanla oluşan değişiklikler daha rahat görüntülenebilmektedir. Baryum sülfat ilavesi ile materyalin radyo-opazitesi artırılarak görüntülenebilmesini kolaylaştırmaktadır. PEEK implantların çoğunlukla uygulandığı dokular kemik dokulardır ve buralar insan vücudunda radyo-opazite özelliğinin en fazla görüldüğü dokulardır. Kemik dokusu radyolojik olarak, radyo-opazitesi sayesinde oldukça kolay bir şekilde görüntülenebilir. Radyo opazitesi az olan yapıların da aynı şekilde rahatlıkla görüntülenmesi için radyo opak madde kullanımı gerekmektedir (Clarke ve ark. 2005).

2.2. PEEK Polimerinin Medikal Alanda Kullanımı

PEEK materyali mühendislik sektöründe popüleriteye sahip üstün özellikli polimerlerden biridir. Mühendislik alanında kullanılan PEEK polimerinin çok iyi mekanik özelliklere sahip olması diğer alanlarda da (otomotiv, tıbbi ekipman, kimya vb.) kullanılmasını sağlamıştır. Bu olumlu özelliklerinin ön planda olması ile medikal sektörün ilgisini çeken PEEK materyali piyasada bulunan çeşitli kimyasal modifikasyonları ve ticari kompozisyonları ile ortopedik ve nörolojik cerrahi uygulamalar için uygun hale getirilmiştir (Pokorný ve ark. 2010; Albert ve ark. 1994).

Uygun biyomekanik özellikleri ve biyouyumlu olması nedeniyle çeşitli vücut içi implantlarda kullanılmaktadır. Ayrıca el aletlerinin üretiminde de kullanılabilir. Omurilik tedavilerinde, iskelet yapısında güçlendirme işlemlerinde, ameliyat malzemelerinde, ve tedavi amaçlı kullanımlarda, bazı tekstil ürünlerinde, kemik dokusunda kullanılan bağlarda, sonda borularında ve pinömatik cihazlarda kullanılan PEEK polimeri, bunlara ek olarak dental implantlarda da yaygın bir kullanıma sahiptir (Bourbigot ve Flambard 2002; Jockisch ve ark. 1992; Gornet ve ark. 2011; Schmieding ve Schanville 2012; Marya ve ark. 2011).

Ortopedik alanda kullanılan implantlarda karbon lifleri ile güçlendirilmiş PEEK kompozitler de kullanılabilir (Bartels 2011; Biron 2003).

Kraniyofasial bölgedeki bozukluklar veya meydana gelen kayıplar mükemmel yakın estetik onarımı ve fonksiyon kaybının telafisini zorunlu hale getirir. Titanyum ağ ve metilmetakrilat gibi biyomateryaller

bu bölgelerde kullanım için yeterince uygun değildir (Kelly ve ark. 2005). Son dönemlerde PEEK materyali, maksillofasiyal ve kraniyal rekonstrüksiyonlar için ideal bir materyal olarak kabul edildi (Hanasono ve ark. 2009; Kelly ve ark. 2005).

PEEK geleneksel olarak şekil hafızalı bir polimer değildir; bununla birlikte, işlemedeki son gelişmeler, mekanik aktivasyon ile PEEK'te şekil hafızası davranışına izin vermiştir. Bu teknoloji ortopedik cerrahideki uygulamalara yayılmıştır (<https://www.aurora-filtech.com/peek-fiber-pps>).

Bu materyalin uygun morfolojide kullanılmasını mümkün kılan bilgisayar destekli tasarım (CAD) ve bilgisayar destekli üretim (CAM) sistemleridir. Fronto-orbital bölgede rezeksiyon sonucu oluşturulan geniş deformitenin cerrahi sonrası ilk restorasyonunu, PEEK yapıları CAD/CAM sistemi ile kişiye özgü oluşturulan vücut implantı ile yapmışlardır. Operasyon sahasında morbidite oluşturmadan, mükemmel estetik ve fonksiyonun daha kısa sürede elde edilebileceğini göstermişlerdir. Ayrıca, CAD\CAM sistemleri PEEK implantlarının 6cm² den daha büyük kayıpların onarımında kullanılmasına imkan vermiştir. Bu da kafatasının koruyucu görevini ona geri kazandırır (Jalbert ve ark. 2014; Panayotov ve ark. 2016).

Her alanda olduğu gibi sağlık alanında da kullanılan PAEK çeşitlerine bakılacak olunursa aşağıdaki oranlarda kullanılabilir (Özden ve ark. 2020).

- %100 PEEK, doldurucusuz olarak kullanılan saf PEEK polimeri (JUVORA, Invibio Biyomateryal, ABD).

- %20 oranında nanoseramik doldurucu ilaveli edilmiş %80 PEEK polimeri, (BioHPP, Bredent Medikal, Almanya).

- %20 titanyum dioksit doldurucu ilave edilmiş %80 PEEK polimeri (Dentokeep, NT Dijital İmplant Teknoloji, Almanya).

- %20 titanyum dioksit doldurucu ilave edilmiş %80 PEKK polimeri (Pekton Ivory, Cendres-Metaux, İsviçre).

2.3. PEEK Polimerinin Diş Hekimliği Alanında Kullanımı

Mükemmel özellikleri sayesinde PEEK tıpta bir biyomateryal olmayı başarmış ve yakın geçmişte diş hekimliğinde de uygulama alanı bulmuştur. PEEK estetik oluşu, hafifliği ve iyi yapısal özellikleri ile daha çok protetik işlemlerde tercih edilen bir materyaldir (Özden ve ark. 2020). Diş hekimliği alanındaki gereksinimleri karşılamak için, inorganik dolgu maddeleri gibi birçok geliştirici ajan ile saf PEEK materyali daha da geliştirilmiş ve diş hekimliği alanında kullanıma daha uygun hale getirilmiştir (Najeeb ve ark. 2016). Farklı yüzey modifikasyonları, PEEK'in çeşitli yapıştırma ajanları

ile bağlanmasına izin vermiştir. PEEK'in gerilme özellikleri kemik, mine ve dentin ile karşılaştırılabilir derecede olması onu uygun bir dental restoratif materyali yapar. İyi biyoyumluluk ve yukarıda belirtilen özellikleri ile PEEK materyali diş hekimliğinde;

- İmplant materyali,
- İmplant abutment materyali,
- Hareketli protezlerde ana bağlayıcı, kroşe ve diğer yapılar,
- İmplant destekli barlı protezlerde,
- İnlay-onley restorasyonlarda,
- Kanal içi post uygulamalarında,
- Kron-köprü restorasyonlarında altyapı materyali olarak kullanılmaktadır (Najeeb ve ark. 2016)

2.3.1. PEEK Polimerinin İmplant Materyali Olarak Kullanılması

Dental implantlar diş kaybı yaşayan birçok hastanın yaşam kalitesini arttırmada en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Saf titanyum oral implantlar için en fazla tercih edilen malzeme olarak bilinmektedir. Titanyum ve alaşımlardan yapılan implantlar mekanik özellikleri iyi, korozyona dirençli ve biyoyumlu malzeme olmasına rağmen titanyumun düşük ışık iletimi ve metalik renginden dolayı yüksek gülümseme hattı olan ve ince mukozaya sahip kişilerde estetik problemler oluşturmaktadır. Ayrıca metal ve titanyum esaslı alaşımların elastik modülü insan kemiğinden fazla olması kemik dokusunda stres birikimine sebep olabildiği ve implant-kemik ara yüzünde stresten dolayı implant kırılması, vida kırılması, periimplantit ve kemik kayıpları ile karşılaşılabilceği belirtilmiştir (Shapira ve ark. 2009).

PEEK'in çekme dayanımı mine, dentin ve kemiğe benzerdir. Bu avantajlı özelliği uygulandığı dokularda daha az stres oluşturmaktadır. PEEK polimerinin elastik modülü spongios ve kortikal kemiğe yakıncen karbon fiber takviyesi ile arttırılabilir. PEEK materyalinin elastik modülünün düşük olması sert doku arasında oluşan stresleri azaltmaktadır. Bu sayede geleneksel implantların kortikal kemikle uyumsuz elastik modülüne sahip olmasına bağlı olarak karşılaşılan periimplant stres birikimi ve rezorbsiyonların önüne geçilebilir. PEEK'in aşınma ve yorulmaya karşı dayanıklı olması saf halde toksik ya da mutajenik etki göstermemesi; radyolojik olarak radyolusent görünümü ve radyolojik görüntüleme sistemlerinde görüntülerde metallerin sebep olduğu bozulmalara sebebiyet vermemesi gibi özelliklerden dolayı alternatif bir dental implant materyali olarak görülür (Özden ve ark. 2020).

Titanyum kaplı veya karbon fiber ile güçlendirilmiş (CFR) formlar hariç, PEEK materyali renksizdir. Bu nedenle, implant materyali olarak

kullanılmasında estetik bir sakınca bulunmamaktadır (Özden ve ark. 2020).

PEEK hidrofobik bir materyaldir (Huang ve ark. 2001). Su ile temas açısı 80-90 derece civarındadır (Qahtani ve ark. 2015). PEEK yapısında halojen bulundurmaz ve biyoinert özellikler sergiler (Stawarczyk ve ark. 2015b). Bu nedenle saf PEEK titantumdan daha düşük osteoindüktif özelliğe sahiptir. PEEK biyoinert bir yüzeye sahip olması ve çeşitli yüzey işlemleri uygulanarak osseointegrasyonun artırılması için çalışmalar yapılmaktadır. Erken osseointegrasyon sağlanması için biyoaktivitesinin artırılması gerekmektedir. Hidroksi apatit ve titanyum nano partikül ile yüzeyinin modifiye edilmesi, yüzey pürüzlülüğünün artırılması ve kimyasal modifikasyonlar (sülfonasyon, aminasyon ve nitrasyon) PEEK materyalinin biyoaktivitesini artıracaktır (Stawarczyk ve ark. 2015b)

Modifiye edilmiş PEEK biyomateryalinin ıslanabilirliği artırıldığında, materyali ve çevreleyen fizyolojik ortam arasındaki etkileşim ve hücrel proliferasyon da artırılabilecektir (Wenz ve ark. 1990). TiO_2 , HAF ve HAp gibi nanopartiküller PEEK yapısına ilave edilerek biyoaktif nanokompozitler üretilebilir. Ortaya çıkan PEEK kompozitlerin saf PEEK ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde üstün çekme özellikleri sergilediği belirtilmiştir (Rahmitasari ve ark. 2017). Hidroksiapatit ile muamele edilmiş PEEK kemik yapısına çok yakın bir nano boyutta kristal yapıya sahip olur (Mishra ve Chowdhary, 2018).

Kumlama ile modifiye edilmiş PEEK materyali, çok iyi osteojenik özelliklere ve biyo uyumluluğa sahiptir ayrıca uygulanan kemik dokusuna çok iyi osseointegre olur. PEEK implant yüzeyine uygulanan TiO_2 kaplama, implant kemik ara yüzünde bağlanma mukavemetini artırırken yeni kemik oluşumunu hızlandırmıştır. Fakat klinikte titanyum implantlara alternatif olabilmesi için uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Mishra ve Chowdhary, 2018).

İmplantlar için ticari bir materyal olarak önerilen PEEK'in yapılan in vivo çalışmalarda stabil olduğu gösterilmiştir. Fakat günümüzde PEEK implantları ile ilgili yeterli çalışma olmadığından implantların etrafındaki kemik oluşumu ile ilgili veriler yetersizdir. Ayrıca PEEK implantların ön diş eksikliklerinin giderilmesinde yeterli yorgunluk direncine sahip olduğu söylenirken henüz bu implantların klinik uygulamaları sonrasında yeterli veri bulunmamaktadır (Mishra ve Chowdhary, 2018).

2.3.2. PEEK Polimerinin İmplant Abutment Olarak Kullanılması

Abutmentlerin üretiminde titanyum, altın, zirkonyum ve seramik materyaller kullanılmaktadır (AL-Rabab'ah ve ark. 2019). Titanyum ve metal alaşımların abutment üretiminde sıklıkla tercih edilirken korozyon ve alerjik reaksiyon gibi olumsuz özellikleri göz ardı edilmektedir (Patil,

2015). Bununla birlikte anterior bölgede titanyum implant ve metal alaşımdan üretilmiş abutmentin kullanılmasıyla grimsi metal renginin yansması dezavantajlardan birisidir. Gülümseme çizgisinin daha yukarıda konumlandığı olgularda bu durum estetik problemlere neden olabilmektedir (AL-Rabab'ah ve ark. 2019; Schwitalla ve Muller 2013).

Beyaz renginden dolayı seçilen zirkonyum abutmentlerde zaman içerisinde aşınması ve tetragonal fazdan monoklinik faza geçişler olması sebebi ile birlikte mekanik direncin azalması gibi dezavantajlar göstermektedir. Bu sebeple PEEK; metalik olmayan grimsi kahverengi renk alternatifleri ile titanyumdan daha estetik bir materyal olması mekanik direncin yeterli olması sebebiyle kullanım tercihi artmaktadır (Tekin ve ark. 2018; Safarlı ve Sarıdağ 2020).

PEEK'in titanyumdan daha az aşınma direncine sahip olduğu tespit edilmiştir. Protezin 1 ila 3 ay boyunca ağız boşluğunda kalması gerektiğinde, sabit geçici restorasyonlar için PEEK abutmentleri önerilmektedir (Sampaio ve ark. 2016).

Titanyum katkı PEEK materyalinden yapılan PEEK abutmentlerde dayanıklılık artarken, implant-abutment ara yüzündeki adaptasyon da artmaktadır. PEEK abutment'lar kullanımında gingival dokular ile uyumlu restorasyonların yapıldığı histolojik olarak gösterilmiş ve titanyuma benzer sonuçlar verebildiği bildirilmiştir (Çulhaoğlu ve ark. 2019).

PEEK materyalinin biyouyumluluğu göz önünde bulundurarak, iyileşme başlıkları da PEEK'ten üretilmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü klinik çalışmada, PEEK ve Titanyum abutmentlerin çevresinde yumuşak doku inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonu arasında önemli bir fark olmadığı öne sürülmüştür. Ayrıca PEEK abutmentlerinin oral mikrobiyal flora afinitesi titanyum, zirkonya abutmentlerle benzerdir (Çulhaoğlu ve ark. 2019).

Bir PEEK üreticisi olan Juvora'ya göre, abutment vidaları 15 Ncm'lik bir kuvvet ile torklanmalıdır. Geleneksel abutment vidaları, titanyum ve titanyum alaşımlarından imal edildiği ve bu materyallerden imal edilen bir vidanın bu değerden daha yüksek bir torkla sıkıştırılması durumunda, PEEK'in plastik deformasyona uğrayabileceği belirtilmiştir. Bu tarz deformasyonlar fonksiyonel çiğneme kuvvetleri ile de güçlendirilebilmektedir. Bu göz önüne alındığında, protezlerin PEEK yapısına benzer elastik özelliklere sahip olması için geleneksel abutment vidalarının PEEK'ten üretilen vidalarla değiştirilmesinin avantajlı olacağı bildirilmiştir. PEEK materyalinden üretilen vidalar, titanyum vidalarında görülen ve vida kırığına yol açan korozyona uğramamaktadırlar (Çulhaoğlu ve ark. 2019).

Güçlendirilmiş PEEK, yumuşak doku stabilitesinin, kemik yüksekliğinin ve biyouyumluluğun korunması için Titanyum abutmentlere etkili bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır (Ricci ve ark. 2017).

PEEK'in elastik özelliğinden dolayı çiğneme sırasında implantın üzerinde oluşan kuvvetleri azaltır. Ayrıca düşük elastikiyet modülüne sahip olması sebebiyle hem abutmentte hem de siman ara yüzünde oluşabilecek stresleri en aza indirir. PEEK'in bu özelliklerinden dolayı implantolojide abutment ve protez materyali olarak kullanılabilmesi belirtilir. Ancak stresi analiz eden çok az çalışma olması sebebi ile daha fazla araştırma gerektirir (Tekin ve ark. 2018).

2.3.3. PEEK Polimerinin Sabit Protetik Tedavide Kullanılması

İmplant destekli sabit protetik işlemlerde üst yapı kuron materyallerinden oluşmaktadır. Metal destekli seramikler protetik diş hekimliğinde oldukça başarılı sonuçlar veren ve günümüzde hala sıklıkla tercih edilen materyallerdir. Bununla birlikte bazı dezavantajlar ile mücadele edilmektedir. Metal alaşımların korozyona yatkınlığı ve allerjik olması istenmeyen özellikleridir. Ayrıca, translusent özelliğinin olmaması metal alaşımlarının olumsuz özelliklerinden biridir.

PEEK malzemesinin biyouyumluluğu metal bazlı seramiklere göre daha yüksektir. Ancak yeterince net olmadığı için üzerinin kaplama ile kaplanması gerektiğini iddia eden araştırmacılar da bulunmaktadır. PEEK daha hafif olduğu için krom-kobalt destekli seramik restorasyonlar için uygun bir alternatif olabilir. Ayrıca ağızda diğer metallerle temas ettiğinde paslanma yapmaz (Çekiç Nagas ve ark. 2018). PEEK materyalinin su absorpsiyonu yoktur ve diğer malzemelerle düşük reaktiviteye sahiptir, bu nedenle metal alerjisi olan veya metalik tada duyarlı hastalar için uygun bir alternatif olabilir (Safarlı ve ark. 2020).

PEEK polimerinin genellikle geçici amaçla kullanımı söz konusu iken hem diş destekli hem de implant destekli daimi sabit protetik işlemlerde kullanımı mevcuttur. Estetik renkte olması, metal içermemesi ve düşük ağırlıkta olması kullanımına teşvik eden avantajlı özellikleridir (Safarlı ve Sarıdağ, 2020).

PEEK materyali, posterior bölgede ise 909 N'a kadar ısırma kuvvetine karşı koyabilmektedir. Plastik deformasyon değeri yaklaşık 1200 N'dan başlamaktadır. Bu veriler ışığında PEEK polimerinin sabit protetik tedavide alternatif bir materyal olarak tercih edilebileceği düşünülmektedir (Sproesser ve ark. 2014).

Yapılan bir çalışmada PEEK alt yapı kullanılarak 3 üyeli bir köprü restorasyonu üretilmiş ve pontik bölgesinden uygulanan kuvvet ile kırılma dayanımına bakılmıştır. PEEK alt yapıya çeşitli yüzey şartlandırma

işlemleri uygulanmış ve örneklerin yarısını kompozit diğer yarısını seramik ile veneerlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre yüzey pürüzlendirme ve kullanılan materyale bağlı olmaksızın venter yapılarında hasarlar meydana gelirken PEEK alt yapıda kırılma meydana gelmemiştir. Aynı çalışmada diş destekli sabit protezlerde PEEK alt yapı kullanıldığında pontik uzunluğun en fazla iki diş boşluğu olması gerektiğini vurgulanmıştır (Stawarczyk ve ark. 2015a).

Modifiye edilmemiş PEEK mat renktedir. Grimsi-kahverengi veya inci-beyaz opak renk seçenekleri de mevcuttur. Bu durum doğal diş benzer bir görünüme sahip restorasyon üretiminde PEEK polimerinin tek başına kullanılmasına engel olmaktadır. Ancak PEEK materyali daha estetik bir dental malzeme ile veneerlendiğinde daha tercih edilebilir restorasyonlar ortaya çıkmaktadır (Taufall ve ark. 2016).

PEEK alt yapıli restorasyonlarda fonksiyon ve uzun dönem stabilite sağlanması için venter materyali ile PEEK arasında optimum bağlanma sağlanmalıdır. Bu optimum bağlanma, mikro mekanik adezyon ve bunların kombinasyonları ile olur. Aynı zamanda kullanılan malzemenin bileşimine ve etkileşimine de bağlıdır (Stawarczyk ve ark. 2014; Piwowarczyk ve ark. 2004).

PEEK polimerinin kimyasal olarak biyoinert olması materyalin adeziv özelliklerini olumsuz yönde etkilemektedir. PEEK polimeri düşük yüzey enerjisine sahiptir. PEEK alt yapı ile venter materyali arasındaki adezyon kuvvetini artırabilmek için bu yüzey enerjisinin artırılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda yüzey enerjisi düşük PEEK polimerinin herhangi bir işleme tabi tutulmadan veneerlendiğinde bağlanmanın yetersiz olduğu gösterilmiştir (Çulhaoğlu ve ark. 2020; Stawarczyk ve ark. 2014; Stawarczyk ve ark. 2013).

Alümina oksit kumlama, silika kaplama (kojet), Er:YAG lazer, Aseton %99 (60 sn), Sulfuric Acid % 98 (60 sn), Yb:PL lazer, Plasma (Argon + Oxygen), piranha solüsyonu (sülfirik asit + hidrojen peroksit), çalışmalarda kullanılmış yüzey pürüzlendirme işlemleridir (Çağlar ve ark. 2019; Schwitalla ve ark. 2017, Çulhaoğlu ve ark. 2020; Stawarczyk ve ark. 2014).

Yapılan çalışmada kumlama işleminin Er:YAG lazer ve kojet işlemine göre daha etkin bir yüzey pürüzlendirme işlemi olduğu sonucuna varılmıştır. Çulhaoğlu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada asit ile yüzey koşullandırma işleminin oluşturduğu yüzey pürüzlülüğü işleminin kumlama ve kojet işlemlerine göre düşük olmasına rağmen bağlanma kuvvetinin bunlardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Aseton uyguladıkları gruplar ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yok olduğu belirtilmiştir (Çulhaoğlu ve ark. 2020). Bir başka çalışmada

kojet sistem, asit ile pürüzlendirme ve aseton uygulanan gruplarda peek yüzeyinin ıslanabilirliğinin lazer ve kumlama gruplarına göre daha çok arttığı tespit edilmiştir (Çağlar ve ark. 2019).

2014 yılında piranha solüsyonu (10:3 oranında sülfirik asit ve hidrojen peroksit) ve sülfirik asitin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sülfirik asitin bağlanmaya etkisinin piranha solüsyonundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Stawarczyk ve ark. 2014).

PEEK materyalinin seramiklere kıyasla tamir işlemlerinin nispeten daha rahat olması, ağız içinde zamanla daha az değişime uğraması ve işlemler sırasında materyal yapısında bozulma görülmediğinden, sabit protetik restorasyonlarda PEEK'in polimerinin tercih edilebilirliği gittikçe artmaktadır.

PEEK mteryalinin aşınmalara karşı direnci yüksektir. Bu özelliği sayesinde düşük elastik modülüne rağmen metallere ve metal alaşımlara alternatif olarak görülmektedir. Ayrıca CAD/CAM sistemleri ile üretilen PEEK sabit protezlerinin kırılmaya karşı gösterdikleri direnç, lityum disilikat cam-seramik, alüminyum ve zirkonyumdan daha yüksektir (Çalışkan 2020).

2.3.4. PEEK Polimerinin Hareketli Protezlerde Kullanılması

Döküm yöntemi ile elde edilen metal alaşımlı hareketli protezlerin, kroşelerinin estetik olmayışı, protezin metal alt yapı nedeniyle ağırlığının artması ve ağızda istenmeyen metalik tat hissi ve metallerin sebep olabileceği alerjik reaksiyonlar dezavantaj olarak sıralanabilir. Klinik olarak bu sebeplerden dolayı Poliamid ve Asetal rezinler gibi termoplastik malzemeler ortaya çıkmıştır. Bu malzemelerin estetik olması ve düşük elastik modülü sayesinde dişler üzerinde rotasyonel hareketleri azaltması avantaj sağlamaktadır. Ancak bu iki materyalin dezavantajları; poliamid protezde tırnak olmayışı ve rijit alt yapı olmaması, asetil rezinlerde ise doğal saydamlık ve canlılığın olmaması nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (Çulhaoğlu ve ark. 2019).

Estetik renk alternatifi, iyi fiziksel özellikleri ile parsiyel protezlerde Cr-Co alaşımlarına iyi bir alternatif olan PEEK polimeri, hareketli bölümlü protezlerde kabul edilebilir estetik sonuçlar ortaya koymuştur. (Zoidis ve ark. 2016).

Parsiyel protez yapımında saf PEEK yerine %20 oranında seramik lifler içeren doldurucu PEEK (BioHPP; Bredent GmbH, Senden, Almanya) maddesi kullanılır. BioHPP yüksek biyoyumluluk, iyi mekanik özellikler, yüksek sıcaklık direnci ve kimyasal stabilite sunan yüksek performanslı bir polimerdir. İçerdiği seramik lifleri sayesinde iyi optik özelliklere ve cilalana bilirlğe sahiptir (Siewert ve Parra, 2013).

Yapılan bir çalışmada BioHPP hareketli bölümlü protezler, Cr-Co alaşımlı bir hareketli bölümlü protezden yaklaşık olarak % 27.5 daha az ağırlığa sahip olarak bir avantaj sağladığını belirtmiştir (Zoidis ve ark. 2016).

BioHPP alt yapıli protezlerde uzun dönemde renklenme problemi ile ilgili yeterli klinik çalışması olmasa da çeşitli laboratuvar çalışmaları ile desteklenmiştir. Jena Üniversitesi tarafından yapılan in vitro testler, BioHPP'nin yüzey parlatma işlemleri ardından 0.018 µm Ra'lık çok düşük bir pürüzlülükte olabileceğini göstermiştir. Ayrıca hasta ağızında renk stabilitesini savunulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Rzanny ve ark. 2013).

PEEK alt yapıli ve Cr-Co alt yapıli hareketli bölümlü protezlerin karşılaştırıldığı bir vaka raporunda 4 hafta, 6 ay ve 1 yıllık takipler yapılmış ve iki materyal arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Ali ve ark. 2020).

PEEK ve PMMA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada PEEK polimerinin daha esnek olduğu ve PMMA'ya göre avantajlı özellikte olduğu belirtilmiştir (Shrivastava ve ark. 2021).

Bunun haricinde PEEK, teleskop kronların kullanıldığı overdenture protezlerde de tercih edilebilir. Primer zirkonya kronların kullanıldığı durumlarda sekonder olarak PEEK kronların kullanılabilceği belirtilmektedir (Külünk ve ark. 2017).

PEEK'in bir başka özelliği, obturatör yapımında geleneksel akrilik protezlere bir alternatif olmasıdır. CAD/CAM aracılığıyla dijital olarak tasarım ve üretimi yapılabilen PEEK, biyouyumlu ve hafif oluşu sayesinde çene yüz protezlerinde obturatör yapımında da tercih edilmektedir (Costa-Palau ve ark.,2014). Costa-Palau ve ark klinik raporlarında oronazal defektli bir hasta için konvansiyonel materyallere ve yöntemlere alternatif olarak PEEK ile maksiller obturatör yaptıklarında obturatörün iyi bir retansiyon gösterdiğini, kolay polisajlanabildiğini, hafif ve biyouyumlu olduğunu belirtmişlerdir (Costa-Palau ve ark.2014).

2.3.5. PEEK Polimerinin Protez Alanında Diğer Kullanım Alanları

PEEK materyali rezin sistemler ile dişe iyi adezyon sağladığında inley, onley, endokron ve post kor restorasyonlarında da başarılı bir alternatif olarak öne sürülmüştür (Cekic-Nagaş ve ark. 2019).

İçeriğinde %20 oranında seramik doldurucu bulduran PEEK polimeri; yüksek mekanik özelliklere ve mükemmel doku uyumuna sahiptir. PEEK polimerinin en önemli avantajı; rezin simanla simante edildiğinde dentin dokusuna iyi bir bağlanma göstermesidir. Bu veriler

göz önünde bulundurulduğunda, madde kaybı fazla olan kanal tedavili dişlere uygulanan endokron restorasyonları için PEEK polimeri de iyi bir alternatiftir (Çalışkan ve ark. 2020).

Endokronlar estetik, dayanıklılık ve iyi bir bağlanma kuvveti için güçlendirilmiş seramiklerden yapılması önerilen restorasyonlardır. Fakat bu seramikler oldukça serttir ve dişte stres birikimine neden olabilmektedir. Kompozit sistemleri ve PEEK materyali daha esnek yapısı ile burada stres absorbe edici özellik gösterecektir. PEEK alt yapının üzerine kompozit venter uygulaması ile endokron restorasyonu yapılan bir çalışmada materyalin iyi bir alternatif olduğu ve 22 ay sonraki kontrol seansında başarılı bir idame gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Ayrıca PEEK materyalinin translusent olması olası sekonder çürüklerin tespitini de kolaylaştıracaktır (Zoidis ve ark. 2017a).

Cekic-Nagas ve arkadaşlarının farklı inley materyallerinin kırılma dayanımını değerlendirdikleri çalışmada; fiberle güçlendirmenin köprülerin kırılma dayanımını arttırdığı ve CAD-CAM fiber blok ile PEEK materyalinden yapılan inley tutuculu köprülerin yüksek kırılma dayanımı değerleri sergilediği görülmüştür (Cekic-Nagas ve ark. 2019).

PEEK postların etkilerinin sonlu elemanlar stres analizi ile incelendiği bir çalışmada PEEK'in dentine yakın bir esnekliğe sahip olmasının, dişte ve restorasyonda diğer post materyallerine göre daha az strese neden olduğu gösterilmiştir (Erpacal ve ark. 2020).

Yapılan bir çalışmada PEEK'ten yapılan post, fiber post ve metal'den yapılan post karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen verilere göre uygun adeziv maddeler kullanılarak tamamlanan restorasyonlarda PEEK grubu en yüksek çekme kuvveti göstermiştir. Başarısız olan örnekler arasında anlamlı bir fark olmadığı, bağlanmada başarısızlığın çoğunlukla adeziv problemlerden kaynaklandığı belirtilmiştir (Benli ve ark. 2020a).

All-on-four tedavi protokolünde kalıcı yükleme sırasında implant destekli sabit protezlerin üretiminde PEEK alt yapısı kullanılabilir. Zoidis'e göre, PEEK'in estetik ve biyomekanik avantajları göz önüne alındığında, PMMA ile kaplanarak üretildiğinde, geleneksel seramik ve metal-seramik protezlere iyi bir alternatif olduğunu bildirmiştir (Tekin ve ark. 2018).

CAD-CAM sisteminde kullanılabilir PEEK bloklarının mevcut olması stresleri absorbe edebilmesi, esnekliği ve rezin sistemlerde iyi adezyon sağlaması PEEK alt yapılı hibrit protezlerin uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır. Düşük ağırlıkta olması hibrit protezlerde büyük avantaj göstermektedir (Özden ve ark. 2020; Lopes ve ark. 2017). PEEK alt yapılı akrilik rezin hibrit protezin 37 hasta üzerinde uygulandığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre PEEK materyalinden yapılan

alt yapıda, PEEK'in stresleri azalttığı gösterilmiş ve 3 yıllık takipte başarılı sonuçlar vermesi nedeniyle hibrit protezlerde iyi bir alternatif olacağı öne sürülmüştür. (De Araújo Nobre ve ark. 2020)

PEEK alt yapının üzerinde rezin sistemlerinin kolaylıkla kullanılabilir olması hibrit protezler için büyük avantaj sağlamaktadır. Meydana gelen kompozit kırıkları kolaylıkla tamir edilebilmektedir. (Fuhrmann ve ark. 2014)

PEEK materyalinin temporamandibular eklem problemi olan hastalarda kullanılmak üzere yapılan oklüzal splintlerde de güvenle tercih edilebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (Benli ve ark. 2020b).

Polietilen lastikler implant üstü overdenture protezlerde locater veya topuz bağlantılı ataçmanlarda kullanılmaktadır. Bu lastiklerde zamanla kullanıma bağlı olarak aşınmalar meydana gelmektedir. Bu sebeple tutuculuğunda azalmalara neden olmaktadır. İmplantların çeneye açılı yerleştirildiği olgularda bu aşınmalar hız kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda matris içerisine yerleştirilen PEKK polimeri uygulamalarında, düz veya açılı implantlara da dahil olmak üzere polietilen lastik ile kıyaslandığında daha başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. (Özden ve ark. 2020).

2.3.6. PEEK Polimerinin Ortodontik Ve Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

PEEK ortodonti ve pediatrik diş hekimliğinde de kullanılabilir. Dijital olarak yer tutucu tasarlanabilir ve uygulanabilir. Burada amaç tedavi kalitesini yükseltmektir.

Çocuklarda süt dişlerinin erken kaybedilmesi bazı dental problemlere sebep olabilmektedir. Yer darlıkları bu problemler içerisinde en fazla görülmektedir. Bu durumu engellemek amacıyla sağlıklı bir dentisyon sağlamak için yer tutucular kullanılmaktadır. Yer tutucu olarak genellikle PMMA veya metal kaide ve kroşeler kullanılmaktadır. Bu yer tutuculara göre hem daha estetik hem de biyolojik olarak daha uyumlu, metalik tat oluşturmayan, ısı ve elektrik iletkenliği olmayan bir materyal olan PEEK ile CAD-CAM sistemleri kullanılarak yer tutucular hazırlanıp kullanılabilirliği gösterilmiştir (Özden ve ark. 2020).

Ayrıca PEEK, ortodontik bir apacey olarakta umut verici görülmektedir. Ortodontide metalik olmayan tellerin çözümü için PEEK ark telleri geliştirilmiştir. PEEK'in, yüksek eğilme mukavemeti, sürtünme direncine sahip olması, Polietilen sülfon (PES) ve polivinil diflorür (PVDF) gibi diğer polimerlerle karşılaştırıldığında, PEEK ortodontik tellerin daha yüksek ortodontik güç sağlaması PEEK materyalinin avantajlı özelliklerindedir. Titanyum-molibden (Ti-Mo) ve nikel-titanyum (Ni-Ti) tellere kıyasla

benzer ortodontik kuvvetler elde edilir (Maekawa ve ark.2015).

2.3.7. PEEK Polimer Alt Yapıların Üretim Teknikleri

PEEK implant bileşenleri, enjeksiyon kalıplama, ekstrüzyon ve sıkıştırma kalıplama teknikleri kullanılarak üretilir (Eichhorn ve ark. 2009). Bu tekniklere bir alternatif olarak Hızlı Prototipleme ve CAD CAM frezeleme ile malzeme kalitesinden ödün vermeden hızlı, son derece hassas protezler üretilir (Benekatti ve ark. 2019).

3. SONUÇ

Diş hekimliğinde metal alaşımların yerini alabilecek materyal arayışları geçmişte olduğu gibi günümüzde de devam etmektedir. PEEK, iyi mekanik ve fiziksel özelliklere sahip, son yıllarda birçok alanda kullanılan oldukça dayanıklı bir polimerdir. PEEK materyali diş hekimliğinde de kullanılan güncel bir materyaldir. Kemik ve dentine yakın elastisite modülü nedeniyle; implantolojide, abutment olarak, hareketli bölümlü protezlerde materyalin kullanımı giderek artmaktadır. Yapılan bu derlemede amaçlanan; çok iyi niteliklere haiz bu PEEK polimerinin, özelliklerinin ve kullanım alanlarının bilinirliğinin artırılması ve diş hekimliği literatürüne katkı sağlamaktır. Olumlu özelliklerinden dolayı PEEK, diş hekimliği ve endüstride gelecek vaat eden bir malzemedir. Halen yeni bir materyal olan polimerin, protetik uygulamalarda uygunluğunu doğrulamak için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Alagirusamy, R., Das, A. (2010). Technical textile yarns, *Woodhead Publishing Limited, Cambridge*.
- Albert, K., Schledjewski, R., Harbaugh, M., Bleser, S., Jamison, R., Friedrich, K. (1994). Characterization of wear in composite material orthopaedic implants. *Biomed Mater Eng*, 4(3), 199–211.
- Ali, Z., Baker, S., Sereno, N., Martin, N. (2020). A pilot randomized controlled crossover trial comparing early OHRQoL outcomes of cobalt-chromium versus PEEK removable partial denture frameworks. *Int. J. Prosthodont*, 33, 386-392.
- AL-Rabab'ah, M., Hamadneh, W., Alsalem, I., Khraisat, A., Abu Karaky, A. (2019). Use of High Performance Polymers as Dental Implant Abutments and Frameworks: A Case Series Report. *J Prosthodont*, 28(4), 365-372.
- Balçı, B. (2015). Farklı Estetik Abutmentların Döngüsel Yorulma Yükleme Sonrasında Kırılma Dayanımlarının Değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*.
- Bartels, V. (2011), *Handbook of medical textiles*, Elsevier.
- Benakattı, V., B., Sajjanar, J.A., Acharya, A. (2019). Polyetheretherketone (PEEK) in Dentistry. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 13(8), 10-12.
- Benli, M., Gümüş, B. E., Kahraman, Y., Huck, O., Özcan, M. (2020a). Surface characterization and bonding properties of milled polyetheretherketone dental posts. *Odontology*, 108(4), 596-606.
- Benli, M., Eker Gümüş B., Kahraman Y. (2020b). Surface roughness and wear behavior of occlusal splint materials made of contemporary and high-performance polymers. *Odontology*, 108, 240–250.
- Biron, M. (2003). Thermosets and composites: Technical information for plastics users, *Elsevier Advanced Technology*, Oxford.
- Bismarck, A., Hofmeier, M., Dörner, G. (2007). Effect of hot water immersion on the performance of carbon reinforced unidirectional poly ether ether ketone (PEEK) composites: Stress rupture under end-loaded bending. *Compos Part Appl Sci Manuf*, 38(2), 407–426.
- Boinard, E., Pethrick, R.A., MacFarlane, C.J. (2000). The influence of thermal history on the dynamic mechanical and dielectric studies of polyetheretherketone exposed to water and brine. *Polymer*, 41(3), 1063–1076.
- Bourbigot, S., Flambard, X. (2002). Heat resistance and flammability of high performance fibres: A review. *Fire and Materials*, 26(4), 155-168
- Caglar, I., Ates, S. M., & Yesil Duymus, Z. (2019). An in vitro evaluation of the effect of various adhesives and surface treatments on bond strength of resin cement to polyetheretherketone. *Journal of Prosthodontics*, 28(1), 342-349.

- Cekic-Nagas, I., Egilmez, F., Ergun, G., Vallittu, P.K. (2018). Load-bearing capacity of novel resin-based fixed dental prosthesis materials. *Dent Mater J*, 37(1), 49-58.
- Cekic-Nagas, I., Azeez G.M. (2019). Prosthetic restorations of severely damaged endodontically-treated teeth. *Yeditepe J Dent*, 15(2): 231-241.
- Clarke, I.C, Donaldson, T., Bowsher, J.G. (2005). Current concepts of metal-on-metal hip resurfacing. *Orthopedic Clinics of North America*, 36, 143-162.
- Costa-Palau, S., Torrents-Nicolas, J., Brufau-de Barberà, M., Cabratosa-Termes, J. (2014). Use of polyetheretherketone in the fabrication of a maxillary obturator prosthesis: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, 112(3), 680-682.
- Çalışkan C. (2020). Diş Hekimliğinde Polietereterketon (Peek). *Dental and Medical Journal-Review*, 2(3), 84-94.
- Çulhaoğlu A., Özkır, E., Türkkal, F. (2019). Polyether ether ketone and its dental use. *J Dent Fac Atatürk Uni*, 29(4), 711-718.
- Çulhaoğlu, A. K., Özkır, S. E., Şahin, V., Yılmaz, B., & Kılıçarslan, M.A. (2020). Effect of various treatment modalities on surface characteristics and shear bond strengths of polyetheretherketone-based core materials. *Journal of Prosthodontics*, 29(2), 136-141.
- Dal Piva, A.M., Tribst, J.P.M., Borges, A.L.S., Souza, R.O.D.A., Bottino, M.A. (2018). CAD-FEA modeling and analysis of different full crown monolithic restorations. *Dental Materials*, 34(9), 1342-1350.
- De Araújo Nobre, M., Moura, Guedes, C., Almeida, R., Silva, A., Sereno, N. (2020). Hybrid Polyetheretherketone (PEEK)–Acrylic Resin Prostheses and the All-on-4 Concept: A Full-Arch Implant-Supported Fixed Solution with 3 Years of Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2187.
- Ebnesajjad, S., Khaladkar P.R., (2004). Fluoropolymer applications in the chemical processing industries: The definitive user's guide and databook, *William Andrew*.
- Eichhorn, S.J., Hearle, J.W.S., Jaffe, M., Kikutani, T. (2009). Handbook of textile fibre structure volume 2, *Cambridge: Woodhead Publishing Limited*.
- Erpacal, B. (2020). Evaluation of the use of PEEK material in post-core and crown restorations using finite element analysis. *American Journal of Dentistry*, 33(5), 251-257.
- Fuhrmann, G., Steiner, M., Freitag-Wolf, S., Kern, M. (2014). Resin bonding to three types of polyaryletherketones (PAEKs)—durability and influence of surface conditioning. *Dental Materials*, 30(3), 357-363.
- Gao, S., Gao S., Xu B., Yu H. (2015). Effects of different ph-values on the nanomechanical surface properties of peek and cfr-peek compared to dental resin-based materials. *Materials*, 8(8), 4751-4767.

- Gornet, M.F., Chan, F.W., Coleman, J.C., Murrell, B., Nockels, R.P., Taylor, B.A., Ochoa, J.A. (2011). Biomechanical assessment of a PEEK rod system for semi-rigid fixation of lumbar fusion constructs. *Journal of Biomechanical Engineering*, 133(8),1-12.
- Ha S-W, Hauert R., Ernst, K.H., Wintermantel, E. (1997). Surface analysis of chemically-etched and plasma-treated polyetheretherketone (PEEK) for biomedical applications. *Surf Coat Technol*, 96(2-3), 293–299.
- Hanasono, M.M., Goel, N., DeMonte, F. (2009). Calvarial reconstruction with polyetheretherketone implants. *Ann Plastic Surg*, 2009, 62: 653–655.
- Hearle, J.W. (2001). High-performance fibres, *Cambridge, CRC Press*.
- Huang, R., Shao, P., Burns, C., Feng, X. (2001). Sulfonation of poly(ether ether ketone) (PEEK): Kinetic study and characterization. *J. Appl. Polym. Sci*, 82, 2651–2660.
- Jalbert, F., Boetto, S., Nadon, F., Lauwers, F., Schmidt, E., Lopez, R. (2014). One-step primary reconstruction for complex craniofacial resection with PEEK custom-made implants. *J Cranio Maxillo Fac surg*, 42, 141–148.
- Jockisch, K., Brown S., Bauer, T., Merritt, K., (1992), Biological response to chopped-carbon-fiber-reinforced peek. *Journal of biomedical materials research*, 26(2), 133-146.
- Kalaycı, E., Avinç, O., Yavaş, A. (2017). Polieter Eter Keton (Peek) Lifleri. *Cumhuriyet University Faculty of Science, Science Journal*, 38(2), 168-175.
- Kelly, C.P., Cohen A.J., Yavuzer, R., Jackson, I.T. (2005). Cranial bone grafting for orbital reconstruction: is it still the best. *J Craniofac Surg*, 16, 181–185.
- Kelly, A., Zweben C.H. (2000). Comprehensive composite materials, *Elsevier*.
- Kurtz, S.,M, Devine, J.N. (2017). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*, 28, 4845–4869.
- Kurtz, S.M. (2012). An Overview of PEEK Biomaterials. *PEEK Biomaterials Handbook*, 1–7.
- Külünk, T., Külünk, Ş., Saraç, D. (2017). Diş Hekimliği Uygulamalarında Polie-tereterketon. *Turk Klin J Prosthodont-Spec Top*, 3(3), 175–183.
- Lee, W.T., Koak, J.Y., Lim, Y.J., Kim, S.K., Kwon, H.B., Kim, M.J. (2012). Stress shielding and fatigue limits of poly-ether-ether-ketone dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 100(4), 1044–1052.
- Lopes, A., Malo, P., de Araújo Nobre, M., Sánchez-Fernández, E., Gravito, I. (2017). The NobelGuide® All-on-4® treatment concept for rehabilitation of edentulous jaws: a retrospective report on the 7-years clinical and 5-years radiographic outcomes. *Clinical implant dentistry and related research*, 19(2), 233-244.

- Maekawa, M., Kanno, Z., Wada, T. (2015). Mechanical properties of orthodontic wires made of süper engineering plastic. *Dent Mater J*, 34, 114–119.
- Marya, K., Dua, J., Chawla, S., Sonoo, P.R., Aggarwal, A., Singh, V. (2011). Polyetheretherketone (peek) dental implants: A case for immediate loading, *International Journal of Oral Implantology and Clinical Research*, 2, (2), 97-103
- Meyers, R.A. (1987), Encyclopedia of physical science and technology, *Academic Press, Orlando*.
- Mishra, S., Chowdhary, R. (2018). PEEK materials as an alternative to titanium in dental implants: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 1–15.
- Najeeb, S., Zafar, M.S., Khurshid, Z., Siddiqui, F. (2016). Applications of polyetheretherketone (PEEK) in oral implantology and prosthodontics. *J Prosthodont Res.*, 60(1), 12–19.
- Nieminen, T., Kallela, I., Wuolijoki, E., Kainulainen, H., Hiidenheimo, I., Rantala, I. (2008). Amorphous and crystalline polyetheretherketone: Mechanical properties and tissue reactions during a 3-year follow-up. *J Biomed Mater Res*, 84(2), 377–383.
- Özden, S., Demir, H. (2020). Polieter-Eter-Keton (PEEK) Diş Hekimliğinde Yükselen Materyal. *Necmettin Erbakan University Dental Journal*, 2(2), 76-85
- Panayotov, I.V, Orti V., Cuisinier F., Yachouh J. (2016). Polyetheretherketone (PEEK) for medical applications. *Clinical Applications Of Biomaterials*, 27, 118.
- Patil, R. (2015). Zirconia versus titanium dental implants: A systematic review. *J Dent Implant*, 5(1), 39.
- Piowarczyk, A, Lauer, H.C, Sorensen, J.A. (2004). In vitro shear bond strength of cementing agents to fixed prosthodontic restorative materials. *J Prosthet Dent*, 92, 265-73.
- Pohl, G. (2010). Textiles, polymers and composites for buildings, *Elsevier*.
- Pokorný, D., Fulín, P., Slouf, M., Jahoda, D., Landor, I., Sosna, A. (2010). Polyetheretherketone (PEEK). Part II: Application in clinical practice. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 77(6), 470–478.
- Qahtani, M.S.A.A., Wu, Y., Spintzyk, S., Krieg, P., Killinger, A., Schweizer, E., Stephan, I., Scheideler, L., Geis-Gerstorfer, J. Rupp, F. (2015). UV-A and UV-C light induce hydrophilization of dental implants. *Dent Mater*, 31, 157–167.
- Rahmitasari, F., Ishida, Y., Kurahashi, K., Matsuda, T., Watanabe, M., Ichikawa, T. (2017). PEEK with Reinforced Materials and Modifications for Dental Implant Applications. *Dent. J*, (5), 35.
- Ricci, S., Ghensi, P, Lang, N.P., Botticelli D, Soldini C. (2017). Marginal healing using Polyetheretherketone as healing abutments: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 28, 46-50.

- Rivard, C.H., Rhalmi, S, Coillard, C. (2002). In vivo biocompatibility testing of peek polymer for a spinal implant system: a study in rabbits. *J Biomed Mater Res*, 62(4), 488–498.
- Rzanny, A., Gobel, F., Fachel, M. (2013). BioHPP summary of results for material tests. *Quintessenz Zahntech MAG*, 39, 2-10.
- Safarlı, Z., Sarıdağ, S. (2020). PEEK polimerinin protetik diş hekimliğinde kullanımını. *Selcuk Dent J*, 7, 354-363.
- Sagomonyants, K.B., Jarman-Smith, M.L., Devine, J.N., Aronow, M.S., Gronowicz, G.A. (2008). The in vitro response of human osteoblasts to polyetheretherketone (PEEK) substrates compared to commercially pure titanium. *Biomaterials*, 29(11), 1563–1572.
- Sampaio, M., Buciumeanu, M., Henriques, B., Silva, F.S., Souza, J.C.M., Gomes, J.R. (2016). Comparison between PEEK and Ti6Al4V concerning micro-scale abrasion wear on dental applications. *J Mech Behav Biomed Mater*, 60, 212-219.
- Schmieding, J.W., Schaneville T.L. (2012). Suture with filaments formed of polyether-ketone variant. *Google Patents*, 2012.
- Schwitalla, A, Muller WD. (2013). PEEK dental implants: a review of the literature. *J Oral Implantol*, 39, 743-749.
- Schwitalla, A. D., Bötzel, F., Zimmermann, T., Sütel, M., Müller, W.D. (2017). The impact of argon/oxygen low-pressure plasma on shear bond strength between a veneering composite and different PEEK materials. *Dental Materials*, 33(9), 990-994.
- Shapira, L., Klinger, A., Tadir, A., Wilensky, A., Halabi, A. (2009). Effect of a niobium-containing titanium alloy on osteoblast behavior in culture. *Clin Oral Implants Res*, 20(6), 578–582.
- Shrivastava, S.P., Dable, R., Raj, A.N., Mutneja, P., Srivastava, S.B., Haque, M. (2021). Comparison of Mechanical Properties of PEEK and PMMA: An In Vitro Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 22(2), 180.
- Siewert, B., Parra, M. (2013). A new group of material in dentistry: PEEK as a framework material used in 12-piece implant-supported bridges. *Zahnärztliche Implantol*, 148-159.
- Skinner, H.B. (1988). Composite technology for total hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 235, 224–236.
- Sproesser, O., Schmidlin, P., Uhrenbacher, J., Eichberger, M., Roos, M., Stawarczyk, B. (2014). Work of adhesion between resin composite cements and PEEK as a function values. *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 54, 184-190.
- Staniland, P.A., Wilde, C.J., Bottino, F.A. (1992). Synthesis, characterization and study of the thermal properties of new polyarylene ethers. *Polymer*, 33, 1976–1981.

- Stawarczyk, B., Keul, C., Beuer, F., Roos, M., Schmidlin, P.R. (2013). Tensile bond strength of veneering resins to PEEK: impact of different adhesives. *Dent Mater J*, 32, 441-448.
- Stawarczyk, B., Jordan, P., Schmidlin, P.R., Roos, M., Eichberger, M., Gernet, W., Keul, C. (2014). PEEK surface treatment effects on tensile bond strength to veneering resins. *The Journal of prosthetic dentistry*, 112(5), 1278-1288.
- Stawarczyk, B., Eichberger, M., Uhrenbacher, J., Wimmer, T., Edelhoff, D., Schmidlin, P.R. (2015a). Three-unit reinforced poly ether ether ketone composite fdps: influence off abrication method on load bearing capacity and failure types. *J Dent Mater*, 34, 7-12.
- Stawarczyk, B., Thrun, H., Eichberger, M., Edelhoff, D., Schmidlin, R. (2015b). Effect of different surface pretreatments and adhesives on the load-bearing capacity of veneered 3-unit PEEK FDPs. *The Journal Of Prosthetic Dentistry*, 114(5), 666-673.
- Taufall, S., Eichberger, M., Schmidlin, P.R., Stawarczyk, B. (2016). Fracture load and failure types of different veneered polyetheretherketone fixed dental prostheses. *Clin Oral Investig*, 20(9), 2493-2500.
- Tekin, S., Cangül, S., Adıgüzel Ö., Değer Y. (2018). Areas for use of PEEK material in dentistry. *International Dental Research*, 8(2),84-92.
- Wang, Q., Xue, Q, Liu, H., Shen, W., Xu, J. (1996). The effect of particle size of nanometer ZrO₂ on the tribological behaviour of PEEK. *Wear*, 198(1-2), 216-219.
- Wang, H., Xu, M., Zhang, W., Kwok, D.T., Jiang, J., Wu, Z., Chu, P.K. (2010). Mechanical and biological characteristics of diamond-like carbon coated poly aryl-ether-ether-ketone. *Biomaterials*, 31, 8181-8187.
- Webber, B., McDonald, A., Knowles, J. (2003). An in vitro study of the compressive load at fracture of Procera AllCeram crowns with varying thickness of veneer porcelain. *The Journal of prosthetic dentistry*, 89(2), 154-160.
- Wenz, L., Merritt, K., Brown, S., Moet, A., Steffee, A. (1990). In vitro biocompatibility of polyetheretherketone and polysulfone composites. *J. Biomed. Mater. Res*, 24, 207-215.
- Zhang, G., Liao, H., Li, H., Mateus, C., Bordes, J. M., Coddet, C. (2006). On dry sliding friction and wear behaviour of PEEK and PEEK/SiC-composite coatings. *Wear*, 260(6), 594-600.
- Zoidis, P., Papathanasiou, I., Polyzois, G. (2016). The Use of a Modified Poly-Ether-Ether-Ketone (PEEK) as an Alternative Framework Material for Removable Dental Prostheses. *J Prosthodont*, 25(7), 580-584.
- Zoidis, P., Bakiri, E., Papathanasiou, I., Zappi, A. (2017a). Modified PEEK as an alternative crown framework material for weak abutment teeth: a case report. *Gen Dent*, 65(5), 37-40.

Zoidis, P., Bakiri, E., Polyzois, G. (2017b). Using modified polyetheretherketone (PEEK) as an alternative material for endocrown restorations: a short-term clinical report. *J Prosthet Dent.* 117(3), 335–339. <https://www.aurora-filtech.com/peek-fiber-pps>. Erişim trh: 05.11.2021



BÖLÜM 9

HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE LİKOPEN

Mehmet ERTEN¹

¹ Uzman Dr. Mehmet ERTEN-Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Malatya, Türkiye. Orcid: 0000-0002-6664-4568, Email:mehmeter23@gmail.com

GİRİŞ

Günümüzde çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, likopen bakımından zengin bir diyetin kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türleri üzerine faydalı etkileri olabileceğini göstermektedir (Sahin, Orhan, Sahin ve Kucuk, 2019; Selgas, García ve Calvo, 2009; Zuorro, Lavecchia, Medici ve Piga, 2013). Bazı araştırmacılar, bu besinin faydalarını elde etmek için günlük 5-7 mg likopen alımının yeterli olabileceğini öne sürmektedir (Campos ve diğerleri, 2017). Kanser veya kardiyovasküler hastalıkların varlığında, daha yüksek konsantrasyonlarda likopen (35-75 mg/ gün) alımı önerilebilir (Elvira-Torales, García-Alonso ve Periago-Castón, 2019; Grabowska ve diğerleri, 2019).

Kuzey Amerika'da domates ve domatesten elde edilen ürünler likopen diyet alımının %85'inden fazlasını oluştururken, İspanya'da bu oran %97'ye kadar çıkar (Elvira-Torales ve diğerleri, 2019). Aslında, batı ülkelerinde, likopen alımının ana kaynağı domates ve domates bazlı ürünlerden olsa da karpuz, greyfurt, kayısı, pembe guava ve papaya gibi diğer kaynaklar da önemli ölçüde katkıda bulunur (Thies, Mills, Moir ve Masson, 2017).

Likopen ve Kanser

Prostat, mesane, serviks, lösemi, sindirim sistemi kanserleri, akciğer ve meme kanserleri gibi çok sayıda patolojide likopenin tümörlerin büyümesini geciktirdiği ve inhibe ettiği raporlanmıştır (Jaswir, Noviendri, Hasrini ve Octavianti, 2011; Sahin ve diğerleri, 2019; Vila, Hornero-Méndez, Azziz, Lareo ve Saravia, 2019), Buna ek olarak, bazı araştırmacılar likopenin yararlı etkisinin belirli organlar için spesifik olabileceğine inanmaktadır (Kong ve diğerleri, 2010).

Epidemiyolojik çalışmalar, likopenin diyet alımı ile belirli kanser türleri riski arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. (Kelkel, Schumacher, Dicato ve Diederich, 2011). Prostat kanseri hastalarında likopen bakımından zengin bir diyet oksidatif stresi azaltır ve sonuç olarak DNA hasarını azaltır. Bu şekilde, likopen kanser gelişimini engeller ve prostat kanserinin yayılımını azaltır (Kelkel ve diğerleri, 2011). Tavuk yumurtalık kanseri hücreleri ile yapılan bir çalışmada, likopenin, yumurtalık hücrelerinde STAT3 üzerinden tümör oluşumunu önleyici etki gösterebileceği bulunmuştur (Sahin ve diğerleri, 2018). Ayrıca, aynı çalışmada, STAT3'ü inhibe eden proteinin de likopen ile arttığı görülmüştür (Sahin ve diğerleri, 2018). Gelinciklerde yapılan başka bir çalışmada, likopenin akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini engelleyebileceği ve akciğer kanserini önleyebileceği ileri sürülmektedir (Paola Palozza, Simone, Catalano ve Mele, 2011). Bununla birlikte, likopen biyoaktivitesini maksimum titizlikle daha fazla değerlendirmek için epidemiyolojik çalışmalar ve standartlaştırılmış metodolojiler gereklidir (Sahin ve diğerleri, 2019).

Buna karşı, diğer çalışmalar likopen alımının yararlı bir etkisini göstermemektedir; ancak bunlardan bazıları sadece bir gıda sıklığı anketine dayanan zayıf bir çalışma tasarımına sahiptir (Caseiro ve diğerleri, 2020; Kong ve diğerleri, 2010). Bazı araştırmacılar, likopen ile bazı ileri evre hastalıkların riski arasında ters bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir (Kong ve diğerleri, 2010).

Likopen ve İnflamatuvar Hastalıklar

Likopen, antioksidan genlerin ekspresyonunu aktive etme ve inflamatuvar mediatörlerin indüksiyonu için sorumlu sinyal yolları üzerine etki etme potansiyeli nedeniyle inflamasyon üzerinde olumlu etkilere sahiptir (Campos ve diğerleri, 2017). Likopen, Nrf2'nin nükleer translokasyonundan sorumlu olan antioksidan genlerin ekspresyonunu aktive eder (Campos ve diğerleri, 2017). Likopen, ayrıca, TNF- α 'yı inhibe eder ve interlökin-10 üretimini ise uyarır (Caseiro ve diğerleri, 2020).

Likopen; siklooksijenaz ve lipoksijenaz ekspresyonunun modülasyonu, indükleyici nitrik oksit sentazın ve NF-kB sinyal yollarının düzenlenmesi yoluyla antiinflamatuvar etkiler gösterebilir (Kelkel ve diğerleri, 2011). Erkek farelerle yapılan bir çalışmada, intraperitoneal lipopolisakkarit enjeksiyonundan sonra likopenin plazma interleukin-6 ve TNF- α 'nin 6 saat içinde beyin dokusu hasarını önleyebileceği raporlanmıştır (Zhang ve diğerleri, 2016). İnsülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezi kronik inflamasyon ile yakından ilişkilidir (Zeng, He, Jia ve Hao, 2017). Yüksek yağlı diyetle beslenen fareler kullanılarak yapılan bir çalışmada likopenin IL-1 β , TNF- α ve C-reaktif protein seviyelerinin artmasını önlediği belirtilmiştir. Bu durumda likopen insülin direncini, inflamasyonu ve lipid birikimini önler (Zeng ve diğerleri, 2017).

Likopen ve Cilt Hastalıkları

Hücre membranının prostaglandin ve fosfolipid bileşenlerinin sentezi sırasındaki muhtemel likopen etkileri sebebiyle, cilt koruma mekanizmaları likopen ile artırılabilir. Böylece, likopenin topikal uygulaması inflamasyonu azaltabilir (Caseiro ve diğerleri, 2020). Fare kulaklarında antralin ile indüklenen ödem ve eritemin, 1 mg/g betametazon çözeltisi ile tedaviye kıyasla %0.05 likopenin cilt üstü uygulaması ile önemli ölçüde zayıfladığı gösterilmiştir (Ascenso ve diğerleri, 2013).

Bazı araştırmacılar, bireylerin yaşam tarzı koşullarının insan cildindeki karotenoid konsantrasyonunu etkilediğini öne sürmektedir (Lademann, Meinke, Sterry ve Darwin, 2011). Gerçekte de sigara içenlerde kutanöz likopen konsantrasyonu daha düşük olsa da vejetaryen kişilerde bu oran daha yüksektir (Lademann ve diğerleri, 2011).

Likopen, epidermal ornitin dekarboksilazı inhibe ederek, inflamatuvar yanıtları azaltarak, normal hücre çoğalmasını koruyarak ve DNA hasarını önleyerek akut ultraviyole B kaynaklı hasardan cildi korur (Caseiro ve diğerleri, 2020; Lopes ve Reed, 2010). İnsan keratinositleri kullanılarak yapılan bir çalışma, likopenin ışınlanmış hücrelerde hasar seviyesine bağlı olarak düzeltici bir işleve sahip olabileceğini öngörmektedir (Ascenso ve diğerleri, 2016). Başka bir çalışma, likopenin plazma izomerlerindeki artışın nükleer hormon reseptör sinyal yollarının aktivasyonunu değiştirebileceğini ve böylece atopik dermatitten göreceli olarak sorumlu olabileceğini bildirmiştir (Lucas ve diğerleri, 2018). Ayrıca, tüysüz farelerle yapılan bir çalışma, likopenin atopik dermatitin semptomlarını iyileştirebileceğini ortaya koymuştur (Hiragun ve diğerleri, 2016).

Ciltte doğal olarak bulunan antioksidanlar aşırı radikal oluşumunda yetersiz kalabilir (Ascenso ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, güneşin zararlarından karotenoidlerin topikal veya sistemik olarak uygulaması ile korunabilir. Son zamanlarda oral kullanımı sıklıkla gündeme gelmektedir (Groten ve diğerleri, 2019). Aslında, likopen de dâhil olmak üzere antioksidan mikro besin takviyesinden sonra, cilt pürüzlülüğü, cilt yaşlanması ve kırışıklık oluşumu azalır (Lademann ve diğerleri, 2011; Lopes ve Reed, 2010). Ayrıca, besin takviyesi ile likopen plazma seviyelerindeki artış her zaman bu korumayla ilgili değildir (Groten ve diğerleri, 2019). Güneş koruyucu formüllerle ilgili karşılaştırılmaz olsa da diyet ile alınan likopen ultraviyole (UV) radyasyona karşı bazal koruma sağlayabilir (Caseiro ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, likopenin koruyucu özellikler sergilemediğini ve bunun yerine UV radyasyonunun neden olduğu DNA hasarını, güneşe maruz kalma ile likopenin prooksidan olabileceğini öne sürmektedir (Caseiro ve diğerleri, 2020). Bir çalışmada, daha önce UV radyasyonuna maruz kalan farelere likopen ve deksametazon içeren topikal formülasyonlar uygulanmıştır (Shah ve Mahajan, 2014). Morfolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler sonucu, likopen ciltte yaşlanmaya karşı daha yüksek bir koruma sağlarken, deksametazon ise muhtemelen oksidatif stres üretme kapasitesi nedeniyle başarısız olmuştur (Shah ve Mahajan, 2014).

Ne yazık ki, likopen UV radyasyonuna diğer karotenoidlere göre daha hassastır. Cilt seviyesinde, UV maruziyeti sırasında, ilk 30 dakikada likopen değerleri çok hızlı bir şekilde düşer (Lademann ve diğerleri, 2011). Likopenin güneş ışınlarıyla bozulması, sistemin deoksijenasyonu ile önlenemez (Nishino ve diğerleri, 2011).

Likopen ve Kolesterol

Likopen, kolesterol seviyelerini azaltarak aterosklerotik plak oluşumuna bağlı oluşan kardiyovasküler hastalıkların iyileşmesine katkıda

bulunur (Durairajanayagam, Agarwal, Ong ve Prashast, 2014; Jaswir ve diğerleri, 2011). 7-ketokolesterol (7-KC) aterosklerozda önemli bir role sahip gibi görünmektedir (P. Palozza, Parrone, Catalano ve Simone, 2010). Başka bir çalışma, likopenin insan makrofajlarında hem oksidatif stresi hem de apoptoz azaltarak 7-KC'nin zararlı etkilerini önleyebileceğini öne sürmüştür (P. Palozza ve diğerleri, 2010).

Yüksek likopen serum düzeyleri, likopenin gözdeki antioksidan aktivitesi ve makulayı dolaylı olarak etkileyen aterojenik süreçler üzerindeki etkisi nedeniyle yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskini düşürtebileceği düşünülmektedir (Kelkel ve diğerleri, 2011; Martínez ve Melendez-Martínez, 2016).

Likopen ve Fertilite

Oksidatif stres, özellikle idiyopatik erkek faktörü ile kısırlığın birincil nedenleri olan sperm canlılığı, hareketliliği ve DNA hasarı üzerine etkili olabilir (Durairajanayagam ve diğerleri, 2014). Likopen, spermatozoanın lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını azaltmanın yanı sıra katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidanların artırılmasıyla yararlı olabilir (Durairajanayagam ve diğerleri, 2014). Böylece, likopen sperm sayısını ve canlılığını artırabilir. Başka bir çalışmada, likopenin horoz sperminin kriyoprezervasyonu üzerinde sperm kalitesini artırdığını ortaya koymuştur. Bu sonuç, likopenin muhtemelen redoks dengesini düzeltmesine ve hücre membranını korumasına bağlanmaktadır (Najafi, Taheri, Mehdipour, Farnoosh ve Martínez-Pastor, 2018).

Likopen ve Nörolojik Hastalıklar

Kolşisin ile tedavi edilen sıçanlarla yapılan bir çalışmada, likopenin beyin antioksidan savunma mekanizmalarını düzenlenmesi nedeniyle nöronal defisitleri tersine çevirebileceğini ve bilişsel düzeyi artırabileceğini göstermektedir (Prakash ve Kumar, 2013). Ayrıca, başka bir çalışmada da propiyonik asitle indüklenen otizm modelinde likopen verilmesinin inflamatuvar ve bilişsel hasarı düzelttiği gösterilmiştir (Erten, 2021).

Alzheimer hastalığı, başta β -Amiloid1–42 ($A\beta$ 1–42) olmak üzere beyinde β -amiloid birikimi ile karakterizedir. $A\beta$ 1–42 peptid ile enjekte edilen sıçanlarda yapılan bir çalışmada likopen tedavisinin $A\beta$ 1–42 kaynaklı mitokondriyal disfonksiyonu önemli ölçüde azaltabileceği ileri sürülmüştür (Sachdeva ve Chopra, 2015).

Oksidatif stres Parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir role sahip olarak görülmektedir (Kaur, Chauhan ve Sandhir, 2011). Rotenonla tedavi edilen sıçanlarda yapılan bir çalışmada likopenin sadece antioksidanlarda rotenon kaynaklı değişiklikleri değil, aynı zamanda indüklenmiş oksidatif stresi ve nöronal defisitleri de önleyebileceği ileri

sürülmektedir (Kaur ve diğlerleri, 2011). Böylece, likopenin takviyesi, oksidatif stresin patogeneizde önemli bir neden olduğu nörodejeneratif hastalıklarda uygulanabilir olduğu kanısına varılabilir (Kaur ve diğlerleri, 2011).

KAYNAKÇA

- Ascenso, A., Pedrosa, T., Pinho, S., Pinho, F., de Oliveira, J. M. P. F., Marques, H. C., ... Santos, C. (2016). The Effect of Lycopene Preexposure on UV-B-Irradiated Human Keratinocytes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. doi:10.1155/2016/8214631
- Ascenso, A., Pinho, S., Eleutério, C., Praça, F. G., Bentley, M. V. L. B., Oliveira, H., ... Simões, S. (2013). Lycopene from tomatoes: vesicular nanocarrier formulations for dermal delivery. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(30), 7284–93. doi:10.1021/jf401368w
- Campos, K. K. D., Araújo, G. R., Martins, T. L., Bandeira, A. C. B., Costa, G. de P., Talvani, A., ... Bezerra, F. S. (2017). The antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene in mice lungs exposed to cigarette smoke. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 48, 9–20. doi:10.1016/J.JNUT-BIO.2017.06.004
- Caseiro, M., Ascenso, A., Costa, A., Creagh-Flynn, J., Johnson, M. ve Simões, S. (2020). Lycopene in human health. *LWT*, 127(November 2019), 109323. doi:10.1016/j.lwt.2020.109323
- Durairajanayagam, D., Agarwal, A., Ong, C. ve Prashast, P. (2014). Lycopene and male infertility. *Asian Journal of Andrology*, 16(3), 420–425. doi:10.4103/1008-682X.126384
- Elvira-Torales, L. I., García-Alonso, J. ve Periago-Castón, M. J. (2019). Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: A review. *Antioxidants*, 8(7). doi:10.3390/ANTIOX8070229
- Erten, F. (2021). Lycopene ameliorates propionic acid-induced autism spectrum disorders by inhibiting inflammation and oxidative stress in rats. *Journal of food biochemistry*, 45(10), e13922. doi:10.1111/jfbc.13922
- Grabowska, M., Wawrzyniak, D., Rolle, K., Chomczyński, P., Oziewicz, S., Jurga, S. ve Barciszewski, J. (2019). Let food be your medicine: Nutritional properties of lycopene. *Food and Function*, 10(6), 3090–3102. doi:10.1039/C9FO00580C
- Groten, K., Marini, A., Grether-Beck, S., Jaenicke, T., Ibbotson, S. H., Moseley, H., ... Krutmann, J. (2019). Tomato Phytonutrients Balance UV Response: Results from a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Skin Pharmacology and Physiology*, 32(2), 101–108. doi:10.1159/000497104
- Hiragun, M., Hiragun, T., Oseto, I., Uchida, K., Yanase, Y., Tanaka, A., ... Hide, M. (2016). Oral administration of β -carotene or lycopene prevents atopic dermatitis-like dermatitis in HR-1 mice. *Journal of Dermatology*, 43(10), 1188–1192. doi:10.1111/1346-8138.13350
- Jaswir, I., Noviendri, D., Hasrini, R. F. ve Octavianti, F. (2011). Carotenoids: Sources, medicinal properties and their application in food and nutraceutical industry. *Journal of Medicinal Plant Research*, 5(33), 7119–7131. doi:10.5897/JMPRX11.011

- Kaur, H., Chauhan, S. ve Sandhir, R. (2011). Protective Effect of Lycopene on Oxidative Stress and Cognitive Decline in Rotenone Induced Model of Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, 36(8), 1435–1443. doi:10.1007/s11064-011-0469-3
- Kelkel, M., Schumacher, M., Dicato, M. ve Diederich, M. (2011). Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radical Research*, 45(8), 925–940. doi:10.3109/10715762.2011.564168
- Kong, K. W., Khoo, H. E., Prasad, K. N., Ismail, A., Tan, C. P. ve Rajab, N. F. (2010). Revealing the power of the natural red pigment lycopene. *Molecules*, 15(2), 959–987. doi:10.3390/molecules15020959
- Lademann, J., Meinke, M. C., Sterry, W. ve Darvin, M. E. (2011). Carotenoids in human skin. *Experimental Dermatology*, 20(5), 377–382. doi:10.1111/J.1600-0625.2010.01189.X
- Lopes, L. B. ve Reed, R. (2010). A simple and rapid method to assess lycopene in multiple layers of skin samples. *Biomedical Chromatography*, 24(2), 154–159. doi:10.1002/BMC.1264
- Lucas, R., Mihály, J., Lowe, G. M., Graham, D. L., Szklenar, M., Szegedi, A., ... Rühl, R. (2018). Reduced carotenoid and retinoid concentrations and altered lycopene isomer ratio in plasma of atopic dermatitis patients. *Nutrients*, 10(10). doi:10.3390/NU10101390
- Martínez, A. ve Melendez-Martínez, A. J. (2016). Lycopene, oxidative cleavage derivatives and antiradical activity. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1077, 92–98. doi:10.1016/J.COMPTC.2015.11.001
- Najafi, A., Taheri, R. A., Mehdipour, M., Farnoosh, G. ve Martínez-Pastor, F. (2018). Lycopene-loaded nanoliposomes improve the performance of a modified Beltsville extender broiler breeder roosters. *Animal Reproduction Science*, 195, 168–175. doi:10.1016/J.ANIREPROSCI.2018.05.021
- Nishino, M., Miuchi, T., Sakata, M., Nishida, A., Murata, Y. ve Nakamura, Y. (2011). Photostability of lycopene dispersed in an aqueous solution. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 75(7), 1389–1391. doi:10.1271/BBB.110154
- Palozza, Paola, Simone, R. E., Catalano, A. ve Mele, M. C. (2011). Tomato lycopene and lung cancer prevention: From experimental to human studies. *Cancers*, 3(2), 2333–2357. doi:10.3390/CANCERS3022333
- Palozza, P., Parrone, N., Catalano, A. ve Simone, R. (2010). Tomato Lycopene and Inflammatory Cascade: Basic Interactions and Clinical Implications. *Current Medicinal Chemistry*, 17(23), 2547–2563. doi:10.2174/092986710791556041
- Prakash, A. ve Kumar, A. (2013). Lycopene protects against memory impairment and mito-oxidative damage induced by colchicine in rats: An evidence of nitric oxide signaling. *European Journal of Pharmacology*, 721(1–3), 373–381. doi:10.1016/J.EJPHAR.2013.08.016

- Sachdeva, A. K. ve Chopra, K. (2015). Lycopene abrogates A β (1–42)-mediated neuroinflammatory cascade in an experimental model of Alzheimer's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(7), 736–744. doi:10.1016/J.JNUTBIO.2015.01.012
- Sahin, K., Orhan, C., Sahin, N. ve Kucuk, O. (2019). Anticancer Properties of Lycopene. J.-M. Mérillon ve K. G. Ramawat (Ed.), *Bioactive Molecules in Food* içinde (ss. 935–969). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-78030-6_88
- Sahin, K., Yenice, E., Tuzcu, M., Orhan, C., Mizrak, C., Ozercan, I. H., ... Kucuk, and O. (2018). Lycopene Protects Against Spontaneous Ovarian Cancer Formation in Laying Hens. *Journal of Cancer Prevention*, 23(1), 25–36. doi:10.15430/JCP.2018.23.1.25
- Selgas, M. D., García, M. L. ve Calvo, M. M. (2009). Effects of irradiation and storage on the physico-chemical and sensory properties of hamburgers enriched with lycopene. *International Journal of Food Science and Technology*, 44(10), 1983–1989. doi:10.1111/J.1365-2621.2009.02017.X
- Shah, H. ve Mahajan, S. R. (2014). Screening of topical gel containing lycopene and dexamethasone against UV radiation induced photoaging in mice. *Biomedicine and Aging Pathology*, 4(4), 303–308. doi:10.1016/J.BIO-MAG.2014.07.007
- Thies, F., Mills, L. M., Moir, S. ve Masson, L. F. (2017). Cardiovascular benefits of lycopene: fantasy or reality? *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(2), 122–129. doi:10.1017/S0029665116000744
- Vila, E., Hornero-Méndez, D., Azziz, G., Lareo, C. ve Saravia, V. (2019). Carotenoids from heterotrophic bacteria isolated from Fildes Peninsula, King George Island, Antarctica. *Biotechnology Reports*, 21, e00306. doi:10.1016/J.BTRE.2019.E00306
- Zeng, Z., He, W., Jia, Z. ve Hao, S. (2017). Lycopene Improves Insulin Sensitivity through Inhibition of STAT3/Srebp-1c-Mediated Lipid Accumulation and Inflammation in Mice fed a High-Fat Diet. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 125(9), 610–617. doi:10.1055/S-0043-101919/ID/R08-2016-0301-DIA-0036
- Zhang, F., Fu, Y., Zhou, X., Pan, W., Shi, Y., Wang, M., ... Song, Y. (2016). Depression-like behaviors and heme oxygenase-1 are regulated by Lycopene in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Journal of Neuroimmunology*, 298, 1–8. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2016.06.001
- Zuorro, A., Lavecchia, R., Medici, F. ve Piga, L. (2013). Enzyme-Assisted Production of Tomato Seed Oil Enriched with Lycopene from Tomato Pomace. *Food and Bioprocess Technology*, 6(12), 3499–3509. doi:10.1007/S11947-012-1003-6/TABLES/8



BÖLÜM 10

DIŞ HEKİMLİĞİNDE REZİN SİMANLAR VE BİYOUYUMLULUKLARI

Ayşegül GÖZE SAYGIN¹, Murat ÜNAL²

1 Dr. Öğr.Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi A.D. 0000-0003-2826-5011

2 Prof.Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., 0000-0002-5909-0202

1.Giriş

Dental kompozitler, adheziv diş hekimliğindeki gelişmelerle birlikte konservatif tedavilerde amalgama alternatif olarak kullanıldığı gibi, protetik uygulamalarda da sıklıkla tercih edilmektedirler. Tam seramik restorasyonların doğal dişlere benzer özellikleri sebebiyle tercih edilmesi ile rezinler, simantasyon materyali olarak kullanılmaktadır. İyi bir simantasyonla restorasyonun tutuculuğunun yanı sıra, mikrosızıntıyı önleme, çürük oluşumunu engelleme gibi önemi de vardır.

Rezin esaslı materyallerin polimerizasyon esnasında reaksiyona katılmayan artık monomerlerinin biyolojik yapıyı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Ayrıca rezinlerin içerisinde mevcut olan monomerlerin özellikleri de materyallerin biyoyumlulukları üzerine etki etmektedir.

2.Rezin Simanlar

Rezin simanlar; dentin kanallarını tıkayarak post-op hassasiyeti önlemeleri, çiğneme kuvvetleri altında gösterdikleri yüksek dayanım özellikleri, ince film kalınlığı, biyoyumlulukları, suya toleranslı olmaları, flor salma özellikleri, diş ve materyale kimyasal olarak bağlanabilmeleri sebebiyle tercih edilmektedirler.

Seramik ve indirekt kompozit restorasyonların, postların ve ortodontik braketlerin simantasyonunda kullanılan rezin simanlar, laminate restorasyonların simantasyonu dışında dentin dokusunda bağlantı sağladığı için, dentin bağlayıcı ajan gerektirir.(Morgan, Teixeira, Vasconcellos, Albuquerque, & Cortés, 2015)

Kompozit rezinler yapısında rezin matris (taşıyıcı faz), inorganik doldurucular, ara faz (bağlayıcı ajan) bulundurlar. Yapısında en yaygın olarak kullanılan bisfenol A glisidilmetakrilat (Bis-GMA) ve ürethan dimetakrilat (UDMA) kullanılmaktadır. (Zhang & Xu, 2008) Çözücü olarak kompozit rezinlere ilave edilen trietilen glikoldimetakrilat (TEGDMA) ve hidrosietilmetakrilat (HEMA) ise bazı bonding ajanlarda bulunmaktadır. Diş hekimliğinde monomer teknolojisi, metakrilatın sentezlenip polimerize edilmesi temeline dayanmaktadır. Metakrilatların polimerizasyon büzülmelerinin yüksek, ancak aşınma dirençlerinin düşük olması nedeniyle öncelikle epoksi reçineler, ardından Bis-fenol A (BPA) ve glisidil metakrilatın (GMA) reaksiyonu sonucu meydana gelen Bis-GMA monomeri geliştirilmiştir.

Bis-GMA ve bisfenol A dimetakrilat (Bis-EMA) dolgu materyali olarak kullanılmaktadır. Özellikle fissür örtücülerde bulunan Bis-

DMA tükürükteki esteraz enzimi ile hidrolize uğrayarak bozulur ve gastrointestinal sistem aracılığı ile sistemik sisteme katılır.

BPA salınımını tetiklediği için araştırmacılar Bis-GMA içermeyen rezin materyalleri üretmek amacıyla alternatif monomerlerin geliştirilmesi için çalışmaktadır.

Sikloalifatikler, ürean, silikon içeren monomerler Bis-GMA'ya iyi bir alternatif olmalarına rağmen, mekanik özellikleri zayıftır. Yani henüz Bis-GMA 'ya alternatif olabilecek, yeterli mekanik özelliklere sahip bir sistem mevcut olmadığı ifade edilmektedir. (Hatipoğlu, Turumtay, Saygın, & Hatipoğlu, 2021)

Hatipoğlu ve ark. Bis-GMA'ya alternatif olarak ürettikleri Bis-EFMA monomerini farklı solüsyonlarda (çay, kahve, kola) beklettikten sonra renk stabilitesi açısından incelemiştir. Bis-EFMA'nın ticari formdaki rezinlerde kullanılan Bis-GMA'ya alternatif

olabileceği belirtilmiştir. (Hatipoğlu vd., 2021) Ayrıca aynı araştırmacının Bis-EFMA'nın mikrosertlik ve monomer elüsyonunu incelediği bir başka çalışmada Bis-GMA ve UDMA içeren rezinlerle benzer yüzey pürüzlülüğü sergilediğini ancak daha yüksek mikrosertlik bulgularının elde edildiğini belirtmişlerdir. (Hatipoğlu, Turumtay, & Saygın, 2022)

Nişasta glukozundan biyolojik olarak ayrılmış İzosorbid esaslı kimyasal bileşenin (ISDB), FDA tarafından güvenli kullanılabilecek bir biyomonomer olduğu gösterilmiştir. İzosorbidler, bisiklik yapıları sebebiyle BPA'ya benzemelerine rağmen, hidroliz ve enzimatik biyoyıkımlara duyarlıdır. Bu biyomonomerlerin kendileri ve açığa çıkan yan ürünleri elde edildiği orjin sebebiyle, bir petrokimyasal olan Bis-GMA'nın aksine güvenli kabul edilmektedir. (Galbis, García-Martín, de Paz, & Galbis, 2016)

Yaptıkları çalışma ile ISDB esaslı materyalin ISO standartlarını karşılayan pürüzsüz yüzey özelliği, Vickers sertliği, baskı dayanımı/modülü, su emme/çözünürlük özelliği ve ticari formda kullanılan rezin bazlı materyallere benzer akışkanlık özelliği gösterdiğini belirtmişlerdir. (Jun vd., 2020) Ayrıca aynı araştırmacıların, ISDB materyali için östrojenik bir belirteç olan MCF-7 hücrelerinin DNA'larının tespit edilememesi de bu biyomonomeri güvenli hale getirmekte ve Bis-GMA'ya alternatif olabileceği vurgulanmıştır.

2.1. Adheziv özelliklerine göre simanlar

Günümüzde rezin simanlar adheziv özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

a. Asitlenen ve yıkanan (etch and rinse)

b. Kendinden asitli (self-etch)

c. Kendinden adhezivli (self-adheziv)

Simantasyon amacıyla kullanılan rezin sistemlerde aşamaları kolaylaştırmak ve basite indirgemek amacıyla adeziv fosfat metakrilat monomerleri içeren, kendinden adezivli simanlar piyasaya sunulmuştur. Konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi bağlantının sağlandığı adheziv sistemlerde, seramik yüzeye herhangi bir işlem uygulanmadan reaksiyona girebilmektedir. (Radovic, Monticelli, Goracci, Vulicevic, & Ferrari, 2008)

Estetik gereksinim duyulan, tam seramik kuronlar, laminate veneerler, porselen inley ve onlay simantasyonunda kullanılabilir. Simantasyon amacıyla kullanılan adheziv sistemlerin 50-100 mm olması gerektiği, fazla kalınlığın polimerizasyon büzülmesini arttırdığı belirtilmiştir. (May & Kelly, 2013) Addison ve ark tarafından, rezin siman kullanımının cam seramiklerin dayanımını arttırdığı belirtilmiştir. (Addison, Sodhi, & Fleming, 2010) Dual-cure polimerize olan simanların lityum disilikat ve lösit içeren cam seramiklerde kullanılması durumunda materyalin direncini arttırdığı belirtilmiştir. (Pagniano Jr, Seghi, Rosenstiel, Wang, & Katsube, 2005)

Camsı faz ve silika içeriği olmayan zirkonyanın simantasyonunda yüzey pürüzlendirme amacıyla asit uygulaması ve silanla kimyasal bağlantının oluşturulmasındaki zorluklar sebebiyle, farklı adheziv materyallerin kullanımı söz konusu olmaktadır. Piyasada bulunan adheziv sistemlerin içeriğinde Bis-GMA, TEGDMA, 4- Metakriloksietil trimellitik asit (4-META), metakriloksidesil dihidrojen fosfat (MDP) içeriğine sahiptir.

3. Biyouyumluluk

Dental materyallerin temel bir gereksinimi olarak biyouyumluluk, materyallerin uygulandığı bölgede arzu edilen biyolojik yanıtı oluşturabilmesidir. Bir diğer deyişle materyalin ağız ortamında önemli yan etkiler oluşturmaması olarak da ifade edilebilir.

İyi bir dental materyalin sahip olması gereken özellikler; materyalin uygulandığı bölge ile bu bölgeye komşu olan dokulara toksik, alerjik, östrojenik etkisinin bulunmaması ve pulpa dokusu üzerine zararlı etkilerinin olmamasıdır. (Schmalz & Arenholt-Bindslev, 2009) Polimerizasyon esasına dayanan tüm rezin esaslı restoratif materyallerin biyouyumluluğunun yetersiz polimerizasyon

sonucu biyouyumluluğunun sorgulanması gereklidir.(Zorba, Yıldız, Yıldırım, Gursan, & Ercan, 2009) Ayrıca rezin materyallerin biyouyumluluğunun, polimerizasyon sonrasında saldığı organik maddelerin miktarı ve yapısıyla ilişkili olduğu, zamanla ve yetersiz polimerizasyona veya çözünmelere bağlı olarak rezin matriksten salınan bu maddelerin sitotoksik sonuçlar oluşturabileceği belirtilmiştir.(Geurtsen, 2000)(J L Ferracane, 1994). Ancak polimerizasyondan sonraki kısa dönemde ve zamanla meydana gelen erozyonlar ve aşınmalar neticesinde uzun dönemde yapısından salınan bu monomerler sebebiyle biyolojik olarak sorgulanması gerektiği düşünölmektedir.

4.Rezin Simanlarda Bulunan Fonksiyonel Monomerler ve Biyouyumlulukları

Dental rezinlerde Bis-GMA, trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA), üretan dimetakrilat (UDMA), 2-hidroksi etil metakrilat (HEMA) ve etoksi bisfenol A dimetakrilat (Bis-EMA) en yaygın olarak kullanılan monomerlerdir. Resin sisteminin polimerizasyon derecesini ve büzölmesini, materyalin reaktifliğini, viskozitesini ve klinik performansını belirleyen esas bölüm organik matriks fazıdır. (Moszner & Salz, 2001)

Resin materyalin özellikler yetersiz polimerizasyonu sonucunda monomerin tamamen polimere dönüşmemesi sonucu ortaya çıkan artık monomer, materyalin hem mekanik özelliklerini etkilemekte, hem de biyolojik olarak organizmaya zarar verebilmektedir.(Elliott, Lovell, & Bowman, 2001)

Dental rezinlerde monomerlerin polimerlere dönüşümü %35 ile %77 arasında bulunmuştur.(Neves, Discacciati, Orefice, & Yoshida, 2005) Farklı laboratuvar ortamında farklı ışık kaynakları kullanılarak yapılan çalışmalarda bu oran %80'e çıkarılabilmiiştir.(Peutzfeldt & Asmussen, 2000)

Monomerin yüksek oranda polimere dönüşümü, daha az artık monomeri ifade etmektedir. Monomer salınımını kompozitin kimyasal yapısı, monomerlerin polimere dönüşüm derecesi, polimer ağındaki çapraz bağın yoğunluğu, polimerlere uygulanan yüzey işlemleri, polimerizasyon amacıyla kullanılan ışık cihazları ve çözücülerin özellikleri gibi birçok faktör etkilemektedir.(Jack L. Ferracane, 2006)and to review the literature generated over the past thirty years or more in this area. Information was gathered from nearly 90 published articles or abstracts appearing in the dental and polymer literature. Studies were predominantly identified through a search of the PubMed database. Studies were included that provided

direct evidence for the uptake of solvent by a polymer network and its subsequent physical or chemical effect, or the loss of molecular species into solvents. An attempt was made to select articles that spanned the timeframe from approximately 1970 to today to ensure that most of the classic literature as well as the latest information was included. Dental polymer networks have been shown to be susceptible to hygroscopic and hydrolytic effects to varying extents dependent upon their chemistry and structure. The importance of these effects on the clinical performance of polymer restoratives is largely unknown, though numerous investigators have alluded to the potential for reduced service lives. While the physical and mechanical properties of these materials may be significantly altered by the effects of solvent uptake and component elution, what may constitute the greatest concern is the short-term release of unreacted components and the long-term elution of degradation products in the oral cavity, both of which should be strongly considered during restorative material development. © 2005 Academy of Dental Materials. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.”,”author”:[{“dropping-particle”:.”,,”family”:.”Ferracane”,,”given”:.”Jack L.”,”non-dropping-particle”:.”,,”parse-names”:.false,”suffix”:.”,,”}],”container-title”:.”Dental Materials”,,”id”:.”ITEM-1”,,”issued”:.{“date-parts”:[["2006"]]},”title”:.”Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks”,,”type”:.”article-journal”,,”uris”:[“http://www.mendeley.com/documents/?uuiid=c940a52b-d835-43ef-a5d3-7c98d874a289”]],”mendeley”:.{“formattedCitation”:.”(Jack L. Ferracane, 2006 Bis-GMA literatür verilerine göre en düşük dönüşüm derecesine sahiptir. Dönüşüm dereceleri BİS-GMA < BİS-EMA < UDMA < TEGDMA şeklinde de sıralanmıştır.(Sideridou, Tserki, & Papanastasiou, 2002)

Çözücü olarak işlev gören TEGDMA, kompozitlere ve bonding ajanlarda bulunurken, hidroksietil metakrilat (HEMA) bonding ajanlarda bulunmaktadır. TEGDMA ve HEMA gibi hidrofilik ve düşük monomer ağırlığına sahip monomerlerin elüsyona uğrama oranı, Bis-GMA ve UDMA gibi yüksek molekül ağırlığına sahip monomerlere oranla daha fazladır. Yani yüksek moleküler ağırlığa sahip ve hidrofobik monomerlere sahip rezinler daha az artık monomer salınımı yaparlar.(Yap, Han, Soh, & Siow, 2004) Doldurucu partikül olarak daha büyük bileşenlerin kullanıldığı monomerlere sahip rezinler küçük partiküllere sahip olanlara kıyasla daha az artık bileşene sahiptirler. .(Sideridou, Tserki, & Papanastasiou, 2002)

Polimerizasyon reaksiyonu esnasında moleküllerin polimer zincirine katılmasıyla birlikte viskozite artmakta ve monomerlerin

polimerlere dönüşümleri yavaşlamaktadır. Yani polimerizasyonun sonuna doğru materyalin içerisinde reaksiyona girmemiş monomer miktarının reaksiyonun başlangıç anına göre azalmaktadır. Ancak artmış viskoziteden dolayı monomerlerin hareketliliğini kısıtlanması sonucu monomerin polimerizasyon alanlarına difüzyonunun yavaşlamasına bağlı olabilmektedir. Nihayetinde bir miktar monomer reaksiyona katılmayarak “artık monomer” olarak kalabilmektedir.

5. Artık monomerlerin Biyolojik Etkileri

Kompozit materyallerin sistemik olarak toksik etki gösterdiğine dair bir literatür verisi bulunmamaktadır. Ancak kompozit rezinlerden açığa çıkan artık monomerler mide-bağırsak yoluyla gastrointestinal sisteme, dentin tübüleri yoluyla pulpaya diffüze olarak veya uçucu bileşiklerin akciğer yoluyla alınması ile sistemik sisteme karışabilirler.(Marquardt, Seiss, Hickel, & Reichl, 2009).(F. X. Reichl vd., 2008)

Monomerlerin toksisiteleri farklı olmasına rağmen, birçok çalışmada BisGMA> UDMA> TEGDMA> HEMA şeklinde sıralanmıştır.(Hugo vd., 2008).(Lloret, Rode, & Turbino, 2004).(Caughman & Rueggeberg, 2002)

Pulgar ve ark., Bis-GMA içerikli kompozit rezinlerden önemli miktarda BPA salınımı olduğunu belirtmişlerdir.(Pulgar vd., 2000) BPA'nın hücre kültürü çalışmalarında östrojenik reseptörlerini taklit etmesi ve organizmayı etkilemesi sebebiyle potansiyel bir tehlike olarak algılanmaktadır. Düşük dozda BPA'nın obezite, metabolik hastalık ile interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrotizan faktör α (TNF α) salınımını tetikleyerek ve adiponektin sekresyonunu inhibe ederek insülin direncini ortaya çıkardığı bilinmektedir.(Hugo vd., 2008)

Biyolojik etkiler dentin dokusunun geçirgenliğine ve kalınlığına bağlı olarak değişmektedir.(Dunn & Bush, 2002) Kalın dentin dokusu monomerleri absorbe ederek pulpaya ulaşmalarını önler. Ayrıca dentin tübüllerinin lümenlerine kalsiyum/fosfat çökmesi ile oluşan sklerotik dentin de bağlanmamış monomerlerin pulpaya geçişini engelleyerek sitotoksinin azaltılmasına yardımcı olur. (Schmalz, Schuster, Koch, & Schweikl, 2002)

Artık monomerlerin, polimerizasyon büzülmesi sonucu dental dokular ile restorasyon materyali arasından sekonder çürüğe sebep olan bakteriler için bir substrat görevi gördüğü ve tutulumu arttırdığı da bildirilmiştir.(De Munck vd., 2005)

Rezin esaslı materyallerden ortama salınan düşük moleküler ağırlıklı lipofilik maddenin, hücre membranı ile etkileşime girdiği

ve membranda birikimleri sonucunda toksik reaksiyonlara sebep olabileceği belirtilmiştir.(Michelsen, Lygre, Skålevik, Tveit, & Solheim, 2003) Yani içerdiği monomerin lipofilik, hidrofilik ya da hidrofobik olmasına göre materyalin biyolojik uyumunu etkilenmektedir. TEGDMA'nın hidrofilik ve düşük moleküler ağırlığa sahip olması sebebiyle daha fazla toksik özellikte olduğu belirtilmiştir. TEGDMA, hücre içi ve hücre dışı tüm biyolojik komponentlere penetre olabilmektedir. Bunu aksine Bis-GMA, sahip olduğu yüksek moleküler ağırlık sebebiyle membrana çok az penetre olmaktadır.(Geurtsen & Leyhausen, 2001)

5.1. Metakrilik Asitin (MA) biyolojik etkileri

Dental monomerin yapıtaşı olan MA, alkali bir ajan olarak hücredeki tiyollerini kolayca tüketebilmektedir.(Williams & Iatropoulos, 2009)

Bir aminoasit olan valinin indirgenmesi ile bu monomere epoksi grubu eklenir ve 2.3-epoksimetakrilik asit (2.3-EMA) meydana gelir. Bu bileşik ise hidrojen peroksit ve hidrojen karbonat ile katalizlenir ve böylece yüksek miktarda epoksi ortaya çıkartır.(Seiss vd., 2007) Epoksidasyona uğramış MA kimyasal olarak oldukça reaktiftir DNA'nın tek ve çift bağlarını kırabilir.(Koivisto & Peltonen, 2001)

Mutajenik etkisinin yanı sıra, Kleinsasser ve ark. BisGMA, HEMA, TEGDMA ve UDMA monomerlerindeki MA'lerin insan lenfositleri için genotoksik etkisinin olduğunu göstermişlerdir. (Kleinsasser vd., 2004) Reaktif oksijen ürünleri ile memeli hücrelerinde DNA hasarına sebep olabilir. Ayrıca Poplawski ve ark. MA'nın genotoksik ve mutajenik etkilerine ilaveten, teratojenik etkisinin de olabileceğini ve kanser formasyonuna neden olabileceğini ifade etmişlerdir.(Poplawski vd., 2009)

5.2. Bis-GMA'nın biyolojik etkileri

Bis-GMA, Bis-EMA ve Bis-DMA(özellikle fissür örtücülerde) parçalanarak BPA bileşenini ortama bırakır. Sahip olduğu östrojene benzer (ksenöstrojen) sentetik yapısı sadece üremeyi değil, aynı zamanda vücut gelişimini ve davranışları da etkilemektedir.(Arnich vd., 2011) Doku kültürlerinde östrojenik etkisinin kanıtlandığı BPA, potansiyel bir tehdit olarak algılanmaktadır.(Coelho, 2002)

Araştırmacılar tarafından elde edilen bulgulara göre Bis-GMA içerikli kompozitlerden önemli miktarda BPA'nın (1.8 µg/mg) salınmaktadır.(Pulgar vd., 2000) Bu düzeydeki konsantrasyon değerleri in vivo çalışmalarda anlamlı ölçüde toksik etki oluşturmuştur. (Steinmetz, Brown, Allen, Bigsby, & Ben-Jonathan, 1997)

BPA maruziyeti obezite ve metabolik hastalıkların bir tetikleyicisi olarak da karşımıza risk faktörü olarak çıkmaktadır. Carwile ve ark. erişkin bireyler üzerinde yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada obezite ile BPA arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır.(Carwile & Michels, 2011)

Düşük dozlarda adiponektin sekresyonunu inhibe ederek interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrotizan faktör α (TNF α) sekresyonunu uyaran BPA, obezitenin, metabolik hastalıkların ve insulin direncinin muhtemel sebebi olabilir.(Hugo vd., 2008)

Masuno ve ark. BPA'nın fare fibroblastlarındaki adipoz hücrelerini farklılaştırdığını ve yağ birikiminde doza bağlı şekilde artışa sebep olduğunu rapor etmişlerdir.(Masuno vd., 2002).

Epidemiyolojik çalışmalar ile fare veya insan pankreas hücreleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar BPA'nın tip II diyabet riskini artırdığını göstermiştir. Bir östrojen taklitçisi olarak BPA, insülin sekresyonunu artırmakta ve böylece hızlı bir şekilde kandaki glikoz değerlerini azaltabilmektedir.(Alonso-Magdalena vd., 2005)

Araştırmacılar tekrarlayan düşüklerin BPA ile ilişkili olabileceğini de ifade etmektedir.(Sugiura-Ogasawara, Ozaki, Sonta, Makino, & Suzumori, 2005) Doğum öncesi BPA'ya maruziyetin de kromozom anomalilerine sebep olabileceği ifade edilmiştir.(Yamada vd., 2002)

BPA ayrıca tiroid hormon salınımına da etki edebilmektedir. Chevrier ve ark. yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada hamilelik sırasında anne idrarı ve serumunda T4 konsantrasyonu ile BPA miktarı arasında ters orantının olduğunu rapor etmişlerdir.(Chevrier vd., 2013)

5.2.TEGDMA'nın Biyolojik Etkileri

TEGDMA, ağız içerisinde trietilen glikol (TEG), 2.3-EMA ve metakrilat asit (MA) gibi yan ürünlere parçalanır ve bu bileşenler ağızdan veya deri ile absorbe edilip dolaşıma katılır. Dolaşıma katılan bu ürünler ise toksik, alerjenik gibi birçok istenmeyen yan etkilere neden olur.(Khalichi, Singh, Cvitkovitch, & Santerre, 2009)

Gerzina ve ark. TEGDMA'nın su içerisinde bekletildiğinde dış yüzeyinden sızdığını ve pulpa odasının içine kadar yayıldığını göstermişlerdir.(Gerzina & Hume, 1994) Ayrıca aynı araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada, TEGDMA'nın HEMA'ya göre daha sitotoksik olduğunu ve yerleştirdikten saatler ve günler sonra dentin ve pulpa yüzeyinde bu monomerin varlığını göstermişlerdir. (Hume & Gerzina, 1996)

TEGDMA'nın damar yolu, cilt altı ve gastrik tüp yoluyla verildiği gine domuzu ve farelerde TEGDMA'nın büyük bir kısmının ilk 1 gün içerisinde atıldığını, ve belirlenen bu dozun toksik dozun 1/1000 oranında olduğu belirtilmiştir. TEGDMA'nın vücuttan esas atılım şekli solunum yoluyla'dır.(F. X. Reichl vd., 2008)

Dental işlemlerde kullanılan birçok materyale karşı alerjik reaksiyon gelişebilmektedir. İsviçre'de 3000'den fazla diş hekimi üzerinde yapılan bir çalışmada, egzema sıklığının %14.9 olduğu ve diş hekimlerinin %5inde akrilatlarla karşı alerjik reaksiyon görüldüğü bildirilmiştir.(Wallenhammar vd., 2000) En yaygın allerjenin başta HEMA olmak üzere, EDGMA, TEGDMA ve MMA olduğu da bulgular arasındadır.

Goon ve ark. dental hastalar ve dental personeller üzerinde yaptıkları çalışmada HEMA, EGDMA, TEGDMA ve MMA monomerlerinin kontak alerjiye neden olabildiğini tespit etmişlerdir. (Goon, Isaksson, Zimerson, Goh, & Bruze, 2006) TEGDMA'nın ise bu alerjenik etkilerine ek olarak liken planus, gingivitis ve ülserasyonlara da neden olabileğini belirtilmiştir.(Alanko, Susitaival, Jolanki, & Kanerva, 2004) Fibroblastlar üzerinde yapılan bir çalışma, TEGDMA'nın mitokondriyal hasarı ve insan diş eti fibroblastlarında oksidatif stresi tetiklediği göstermiştir.(Lefevre, Amjaad, Goldberg, & Stanislawski, 2005)

Issa ve ark., TEGDMA'nın diş eti fibroblastlarında mitokondriyal dehidrogenaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerini değiştirerek toksik etki gösterdiğini, salınan tüm monomerlerin mitokondriyal aktivitede azalmaya neden olduğunu ve Bis-GMA'nın toksisitesinin TEGDMA'ya göre daha fazla olduğunu, toksisitesi en az olan monomerin ise HEMA olduğunu belirtmişlerdir.(Issa, Watts, Brunton, Waters, & Duxbury, 2004)

Attik ve ark. farklı içerik ve yapılara sahip rezin materyallerin, gingival fibroblastların üzerine sitotoksitesini inceledikleri çalışmada rezin monomer oranıyla sitotoksitesite arasında pozitif ilişki olduğunu, rezin monomer içeriğinin de oran kadar etkin bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. TEGDMA içeren tüm kompozitlerde vitalitenin anlamlı derece düştüğünü, Bis-GMA'ya oranla sitototoksitesite üzerinde daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.(Attik vd., 2017)

5.3. HEMA'nın Biyolojik Etkileri

Yüksek hidrofiliteye sahip olan HEMA, diğer monomerlere kıyasla dentin organik matriksinin kollajen ağına ve idrar yollarına

daha rahat geçer. Bu sebeple böbrek üzerine diğer monomere göre daha fazla yük oluşturur.(F-X Reichl vd., 2002) Ayrıca odontoblastların bölünmesine ve fizyolojik aktivitelerinin etkilenmesine sebep olabilir.(Teti vd., 2009)

HEMA reaktif oksijen türlerini artırarak ve hücre içi glutatyon (GSH) miktarını azaltarak oksidatif strese neden olur ve bunun sonucunda toksisite artar.(Franz-Xaver Reichl vd., 2008) Oksidatif stresin artması ise ortamda bulunan antioksidanların azalmasına sebep olacaktır.(Lee, Lim, Lee, Ahn, & Yang, 2006) Kleinsasser ve ark. HEMA'nın hücredeki çekirdek sayısını artırarak DNA migrasyonunu artırdığını tespit etmişlerdir.(Kleinsasser vd., 2004)

5.4.UDMA 'nın Biyolojik Etkileri

Bis-GMA'dan sonra en yüksek toksisite potansiyeline sahip olan UDMA'nın sitotoksitesisi üzerine yapılmış araştırma sayısı sınırlıdır. (Chang vd., 2010)

Schwengberg ve ark. fare embriyolarını düşük konsantrasyonlarda UDMA'ya maruz bıraktıklarında, UDMA'nın hücrelerin farklılaşmasını etkilediğini ifade etmişlerdir.(Schwengberg vd., 2005) About ve ark. çalışmalarında UDMA'nın pulpa hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını etkileyip dentin sialoproteinlerini azalttığını ve mineral formasyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. (About vd., 2002) Nocca ve ark. UDMA'nın insan promiyelositik lösemi hücrelerinin (HL-60) farklılaşmasını artırdığını ve hücredeki glikoz metabolizmasını değiştirdiğini belirtmişlerdir.(Nocca vd., 2009)

KAYNAKÇA

- About, I., Camps, J., Mitsiadis, T. A., Bottero, M., Butler, W., & Franquin, J. (2002). Influence of resinous monomers on the differentiation in vitro of human pulp cells into odontoblasts. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 63(4), 418–423.
- Addison, O., Sodhi, A., & Fleming, G. J. P. (2010). Seating load parameters impact on dental ceramic reinforcement conferred by cementation with resin-cements. *dental materials*, 26(9), 915–921.
- Alanko, K., Susitaival, P., Jolanki, R., & Kanerva, L. (2004). Occupational skin diseases among dental nurses. *Contact dermatitis*, 50(2), 77–82.
- Alonso-Magdalena, P., Laribi, O., Ropero, A. B., Fuentes, E., Ripoll, C., Soria, B., & Nadal, A. (2005). Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic α -cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environmental health perspectives*, 113(8), 969–977.
- Arnich, N., Canivenc-Lavier, M.-C., Kolf-Clauw, M., Coffigny, H., Cravedi, J.-P., Grob, K., ... Narbonne, J.-F. (2011). Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A. *International journal of hygiene and environmental health*, 214(3), 271–275.
- Attik, N., Hallay, F., Bois, L., Brioude, A., Grosogoeat, B., & Colon, P. (2017). Mesoporous silica fillers and resin composition effect on dental composites cytocompatibility. *Dental Materials*, 33(2), 166–174.
- Carwile, J. L., & Michels, K. B. (2011). Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental research*, 111(6), 825–830.
- Caughman, W. F., & Rueggeberg, F. A. (2002). Shedding new light on composite polymerization. *Operative dentistry*, 27(6), 636–638.
- Chang, H.-H., Chang, M.-C., Lin, L.-D., Lee, J.-J., Wang, T.-M., Huang, C.-H., ... Jeng, J.-H. (2010). The mechanisms of cytotoxicity of urethane dimethacrylate to Chinese hamster ovary cells. *Biomaterials*, 31(27), 6917–6925.
- Chevrier, J., Gunier, R. B., Bradman, A., Holland, N. T., Calafat, A. M., Eskenazi, B., & Harley, K. G. (2013). Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*, 121(1), 138–144.
- Coelho, A. J. M. (2002). Endocrine disruptors and dental materials: health implications associated with their use in Brazil. *Cadernos de saude publica*, 18, 505–509.
- De Munck, J. de, Van Landuyt, K., Peumans, M., Poitevin, A., Lambrechts, P., Braem, M., & Van Meerbeek, B. (2005). A critical review of the durability

- of adhesion to tooth tissue: methods and results. *Journal of dental research*, 84(2), 118–132.
- Dunn, W. J., & Bush, A. C. (2002). A comparison of polymerization by light-emitting diode and halogen-based light-curing units. *The Journal of the American Dental Association*, 133(3), 335–341.
- Elliott, J. E., Lovell, L. G., & Bowman, C. N. (2001). Primary cyclization in the polymerization of bis-GMA and TEGDMA: a modeling approach to understanding the cure of dental resins. *Dental Materials*, 17(3), 221–229.
- Ferracane, J L. (1994). Elution of leachable components from composites. *Journal of oral rehabilitation*, 21(4), 441–452.
- Ferracane, Jack L. (2006). Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. *Dental Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.05.005>
- Galbis, J. A., García-Martín, M. de G., de Paz, M. V., & Galbis, E. (2016). Synthetic polymers from sugar-based monomers. *Chemical reviews*, 116(3), 1600–1636.
- Gerzina, T. M., & Hume, W. R. (1994). Effect of dentine on release of TEGDMA from resin composite in vitro. *Journal of oral rehabilitation*, 21(4), 463–468.
- Geurtsen, W. (2000). Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(3), 333–355.
- Geurtsen, W., & Leyhausen, G. (2001). Concise review biomaterials & bioengineering: chemical-biological interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGDMA). *Journal of Dental Research*, 80(12), 2046–2050.
- Goon, A. T. J., Isaksson, M., Zimerson, E., Goh, C. L., & Bruze, M. (2006). Contact allergy to (meth) acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis*, 55(4), 219–226.
- Hatipoğlu, Ö., Turumtay, E. A., & Saygın, A. G. (2022). Evaluation of monomer elution, microhardness, and roughness of experimental dental composite resins prepared from Bis-EFMA, a novel monomer system. *Polymer Composites*.
- Hatipoğlu, Ö., Turumtay, E. A., Saygın, A. G., & Hatipoğlu, F. P. (2021). Evaluation of Color Stability of Experimental Dental Composite Resins Prepared from Bis-EFMA, A Novel Monomer System. *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 34(3), 297–305.
- Hugo, E. R., Brandebourg, T. D., Woo, J. G., Loftus, J., Alexander, J. W., & Ben-Jonathan, N. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental health perspectives*, 116(12), 1642–1647.

- Hume, W. R., & Gerzina, T. M. (1996). Bioavailability of components of resin-based materials which are applied to teeth. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 7(2), 172–179.
- Issa, Y., Watts, D. C., Brunton, P. A., Waters, C. M., & Duxbury, A. J. (2004). Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblasts in vitro. *Dental Materials*, 20(1), 12–20.
- Jun, S.-K., Cha, J.-R., Knowles, J. C., Kim, H.-W., Lee, J.-H., & Lee, H.-H. (2020). Development of Bis-GMA-free biopolymer to avoid estrogenicity. *Dental Materials*, 36(1), 157–166.
- Khalichi, P., Singh, J., Cvitkovitch, D. G., & Santerre, J. P. (2009). The influence of triethylene glycol derived from dental composite resins on the regulation of *Streptococcus mutans* gene expression. *Biomaterials*, 30(4), 452–459.
- Kleinsasser, N. H., Wallner, B. C., Harréus, U. A., Kleinjung, T., Folwaczny, M., Hickel, R., ... Reichl, F.-X. (2004). Genotoxicity and cytotoxicity of dental materials in human lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (comet) assay. *Journal of dentistry*, 32(3), 229–234.
- Koivisto, P., & Peltonen, K. (2001). N7-guanine adducts of the epoxy metabolites of 1, 3-butadiene in mice lung. *Chemico-biological interactions*, 135, 363–372.
- Lee, D. H., Lim, B.-S., Lee, Y.-K., Ahn, S.-J., & Yang, H.-C. (2006). Involvement of oxidative stress in mutagenicity and apoptosis caused by dental resin monomers in cell cultures. *Dental Materials*, 22(12), 1086–1092.
- Lefeuvre, M., Amjaad, W., Goldberg, M., & Stanislawski, L. (2005). TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials*, 26(25), 5130–5137.
- Lloret, P. R., Rode, K. M., & Turbino, M. L. (2004). Dentine bond strength of a composite resin polymerized with conventional light and argon laser. *Brazilian oral research*, 18, 271–275.
- Marquardt, W., Seiss, M., Hickel, R., & Reichl, F. X. (2009). Volatile methacrylates in dental practices. *J Adhes Dent*, 11(2), 101–107.
- Masuno, H., Kidani, T., Sekiya, K., Sakayama, K., Shiosaka, T., Yamamoto, H., & Honda, K. (2002). Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *Journal of lipid research*, 43(5), 676–684.
- May, L. G., & Kelly, J. R. (2013). Influence of resin cement polymerization shrinkage on stresses in porcelain crowns. *Dental Materials*, 29(10), 1073–1079.
- Michelsen, V. B., Lygre, H., Skålevik, R., Tveit, A. B., & Solheim, E. (2003). Identification of organic eluates from four polymer-based dental filling materials. *European journal of oral sciences*, 111(3), 263–271.

- Morgan, L. F. S. A., Teixeira, K. I. R., Vasconcellos, W. A., Albuquerque, R. C., & Cortés, M. E. (2015). Correlation between the cytotoxicity of self-etching resin cements and the degree of conversion. *Indian Journal of Dental Research*, 26(3), 284.
- Moszner, N., & Salz, U. (2001). New developments of polymeric dental composites. *Progress in polymer science*, 26(4), 535–576.
- Neves, A. D., Discacciati, J. A. C., Orefice, R. L., & Yoshida, M. I. (2005). Influence of the power density on the kinetics of photopolymerization and properties of dental composites. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 72(2), 393–400.
- Nocca, G., Martorana, G. E., De Sole, P., De Palma, F., Callà, C., Corsale, P., ... Giardina, B. (2009). Effects of 1, 4-butanediol dimethacrylate and urethane dimethacrylate on HL-60 cell metabolism. *European journal of oral sciences*, 117(2), 175–181.
- Pagniano Jr, R. P., Seghi, R. R., Rosenstiel, S. F., Wang, R., & Katsube, N. (2005). The effect of a layer of resin luting agent on the biaxial flexure strength of two all-ceramic systems. *The Journal of prosthetic dentistry*, 93(5), 459–466.
- Peutzfeldt, A., & Asmussen, E. (2000). The effect of postcuring on quantity of remaining double bonds, mechanical properties, and in vitro wear of two resin composites. *Journal of dentistry*, 28(6), 447–452.
- Poplawski, T., Pawlowska, E., Wisniewska-Jarosinska, M., Ksiazek, D., Wozniak, K., Szczepanska, J., & Blasiak, J. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of glycidyl methacrylate. *Chemico-biological interactions*, 180(1), 69–78.
- Pulgar, R., Olea-Serrano, M. F., Novillo-Fertrell, A., Rivas, A., Pazos, P., Pedraza, V., ... Olea, N. (2000). Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environmental health perspectives*, 108(1), 21–27.
- Radovic, I., Monticelli, F., Goracci, C., Vulicevic, Z. R., & Ferrari, M. (2008). Self-adhesive resin cements: a literature review. *Journal of Adhesive Dentistry*, 10(4).
- Reichl, F-X, Durner, J., Kehe, K., Manhart, J., Folwaczny, M., Kleinsasser, N., ... Hickel, R. (2002). Toxicokinetic of HEMA in guinea pigs. *Journal of dentistry*, 30(7–8), 353–358.
- Reichl, F. X., Seiss, M., Kleinsasser, N., Kehe, K., Kunzelmann, K. H., Thomas, P., ... Hickel, R. (2008). Distribution and excretion of BisGMA in guinea pigs. *Journal of dental research*, 87(4), 378–380.

- Reichl, Franz-Xaver, Seiss, M., Marquardt, W., Kleinsasser, N., Schweikl, H., Kehe, K., & Hickel, R. (2008). Toxicity potentiation by H₂O₂ with components of dental restorative materials on human oral cells. *Archives of toxicology*, 82(1), 21–28.
- Schmalz, G., & Arenholt-Bindslev, D. (2009). *Biocompatibility of dental materials* (C. 1). Springer.
- Schmalz, G., Schuster, U., Koch, A., & Schweikl, H. (2002). Cytotoxicity of low pH dentin-bonding agents in a dentin barrier test in vitro. *Journal of Endodontics*, 28(3), 188–192.
- Schwengberg, S., Bohlen, H., Kleinsasser, N., Kehe, K., Seiss, M., Walther, U. I., ... Reichl, F. X. (2005). In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. *Journal of dentistry*, 33(1), 49–55.
- Seiss, M., Nitz, S., Kleinsasser, N., Buters, J. T. M., Behrendt, H., Hickel, R., & Reichl, F. X. (2007). Identification of 2, 3-epoxymethacrylic acid as an intermediate in the metabolism of dental materials in human liver microsomes. *dental materials*, 23(1), 9–16.
- Sideridou, I., Tserki, V., & Papanastasiou, G. (2002). Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins. *Biomaterials*, 23(8), 1819–1829.
- Steinmetz, R., Brown, N. G., Allen, D. L., Bigsby, R. M., & Ben-Jonathan, N. (1997). The environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology*, 138(5), 1780–1786.
- Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Sonta, S., Makino, T., & Suzumori, K. (2005). Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human reproduction*, 20(8), 2325–2329.
- Teti, G., Mazzotti, G., Zago, M., Ortolani, M., Breschi, L., Pelotti, S., ... Falconi, M. (2009). HEMA down-regulates procollagen α 1 type I in human gingival fibroblasts. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 90(1), 256–262.
- Wallenhammar, L., Örtengren, U., Andreasson, H., Barregård, L., Björkner, B., Karlsson, S., ... Meding, B. (2000). Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. *Contact Dermatitis*, 43(4), 192–199.
- Williams, G. M., & Iatropoulos, M. J. (2009). Evaluation of potential human carcinogenicity of the synthetic monomer ethyl acrylate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53(1), 6–15.
- Yamada, H., Furuta, I., Kato, E. H., Kataoka, S., Usuki, Y., Kobashi, G., ... Fujimoto, S. (2002). Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reproductive toxicology*, 16(6), 735–739.

- Yap, A. U. J., Han, V. T. S., Soh, M. S., & Siow, K. S. (2004). Elution of leachable components from composites after LED and halogen light irradiation. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON*., 29(4), 448–453.
- Zhang, Y., & Xu, J. (2008). Effect of immersion in various media on the sorption, solubility, elution of unreacted monomers, and flexural properties of two model dental composite compositions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(6), 2477–2483.
- Zorba, Y. O., Yildiz, M., Yildirim, A., Gursan, N., & Ercan, E. (2009). Reactions of connective tissue to self-etching/priming dentin bonding systems: oxidative stress, tumor necrosis factor α expression, and tissue reactions. *Journal of Dental Sciences*, 4(3), 136–148.

BÖLÜM 11

TOPLU BESLENME HİZMETİ VEREN KURUM MUTFAĞINDA ÇALIŞAN PERSONELİN HİJYEN VE SANİTASYON AÇISINDAN İNCELENMESİ: İSTANBUL ÖRNEĞİ

Hülya DEMİR¹, Ayşegül YAĞIZ²

1 Dr. Öğr.Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi A.D. 0000-0003-2826-5011

2 Prof.Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., 0000-0002-5909-0202

1. Giriş

Toplu Beslenme Hizmeti (TBH), bu hizmeti veren kurum ve kuruluşlar tarafından belirli kitlenin beslenmesinin bir merkez tarafından planlanıp yönetilmesi olarak tanımlanmaktadır. Toplu Beslenme Yapılan Kuruluşlar (TBYK) da amaç yemeğin servis edilene kadar geçen sürede hiçbir sağlığı bozucu etmen taşımamasıdır. Bunun sağlanabilmesi için besinin satın alınımından servise kadar tüm aşamalarda gerekli kontrollerin yapılarak kritik kontrol noktalarının belirlenmesi ve önlemler alınması gerekmektedir. Besinlerin uygun koşullarda hazırlanmaması yani hijyen ve sanitasyondan yoksun olması, besin zehirlenmelerine ve hastalıklara yol açabilmektedir (1). TBH veren kuruluşlar mutfak işletmeciliği birçok aşamalı sistemleri içinde barındırır. Bu yüzden TBH, her aşamada gerekli kontrollerin yapılması zorunlu olan bir sistemler bütünüdür. Sürecin sonucunda ortaya çıkan sadece yemekmiş gibi görünse de ürünün ortaya çıkma aşamalarında birçok kritik basamak bulunmaktadır. TBH aşamalarında oluşabilecek problemler halk sağlığını tehdit eden gıda zehirlenmelerine yol açabileceği gibi ölümlerle sonuçlanabilecek olumsuzluklara da sebep olabilmektedir(2). Gıda sektöründe çalışan personellerin, halk sağlığını riske atmayacak şekilde sorumluluklarını yerine getirmeleri gerekmektedir. Fazla miktarda besin üretimi yapıldığı için gıdaların çözündürme, hazırlama, pişirme, soğutma, depolama ve ısıtma süreleri birbirinden farklıdır. Gıda sektörünün kalite standartlarını yerine getirebilmeleri için işletme hijyeni sağlanması önemlidir. İnsan sağlığı için risk taşımayan ve mikroorganizmalar tarafından deforme olmamış yiyecek üretmek, hijyen ve sanitasyonu sağlamak yemeğin lezzeti kadar önemlidir (3). TBS' de tüketici sağlığının korunması, toplum sağlığına zarar vermeyecek gıdaların üretilmesi ve sunulması ve gıda zehirlenmesinin sebep olacağı hastalıkların önlenmesi son derece önemlidir. TBS' nin geniş kapsamlı yapısı sebebiyle hijyen kurallarına dikkat edilmediği takdirde halk sağlığı açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir(4). Tükettiğimiz gıdalara birçok farklı yoldan bulaşabilen, virüs, bakteri, küf ve parazitler sağlığımızı olumsuz anlamda etkileyebilmektedir.

TBYK' da çalışan personellerin kişisel hijyenlerinden ve mutfakta kullanılan araç gereçlerin hijyenine kadar yeterli düzeyde sanitasyon ve hijyeni sağlamaları gerekmektedir. Hijyen ve sanitasyonun sağlanamaması durumunda güvenli gıdaya ulaşmak ve tüketmek imkânsız hale gelirken, besin zehirlenmeleri gibi toplum sağlığını olumsuz etkileyen durumlarla karşı karşıya kalınabilmektedir. TBYK' da gıda güvenliğini sağlamak için HACCP ve HACCP tabanlı olan ISO 22000: 2005 Gıda güvenliği yönetim sistemleri uygulanmaktadır. Bu sistemler sayesinde bu alanda oluşabilecek risk noktaları belirlenir ve kontrol altına alınır (5). HACCP temelli gıda güvenliği yönetim sistemleri iki önemli noktayı içerir. İlki gıda

güvenliği, ikincisi ise gıda kalitesidir. ISO 22000 ise gıda üreticilerinin yanında kimyasal, malzeme ve ekipman tedarikçileri ile beraber taşıma ve depolama hizmeti veren gıda endüstrisinin tedarikçi firmaları tarafından belgelendirme amacıyla kullanılmaktadır. Catering hizmeti veren firmalar ve paketleme firmaları da dahil olmak üzere gıda zincirindeki tüm kurumları kapsayan gıda güvenliği yönetim sistemidir (6). TBYK' da çalışan personelin hijyen ve sanitasyon konusundaki bilgi, tutum ve davranışları tüketici memnuniyetini etkilerken, kurumun başarısına da katkı sağlamaktadır. Personellerin hastalık etkenlerini taşıması, portör muayenesine tabi tutulmaması, el, ağız ve iş kıyafetlerinin temizliğine dikkat edilmemesi, besinler aracılığıyla patojenlerin bulaşıp insan sağlığı açısından risk oluşturabilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerin' de yapılan bir çalışmada personel hijyeninin yetersizliği %31 oranında hastalık oluşumuna sebep olabilmektedir (7). Personellerin dikkat edeceği noktalar; eller, vücut yüzeyi ve üniformalardır. Mutfakta çalışan personel mutfak içi düzen, hijyen ve sanitasyonla ilgili eğitim almalıdır (8).

Bu çalışma ile; İstanbul' da Toplu Beslenme Hizmeti (TBH) veren kurum mutfaklarında (hastane, fabrika, plaza) çalışan personelin hijyen sanitasyon konusunda bilgi düzeylerini saptamak ve besin güvenliğinin sağlanıp sağlanmadığını anlamak amacıyla yürütülmüştür.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma Ekim 2020-Mart 2021 arasında İstanbul' da bulunan catering firmasının İstanbul sınırları içerisinde ki projelerinde çalışan toplam 134 personel (aşçıbaşı ,aşçı, aşçı yardımcısı, garson, bulaşıkçı, depocu, kasiyer ve yönetim ekibi) hijyen bilgi düzeylerinin ölçülmesi amacıyla yürütülmüştür. Çalışma hastane mutfağında, fabrika mutfağında, plaza mutfağında çalışan karma personellerden oluşmaktadır. Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulu(37068608-6100-15-187) etik onayı alınmıştır. Catering mutfağında çalışan personellerin sosyo-demografik özellikleri (yaş, medeni durum, cinsiyet, eğitim durumu), mutfaktaki görevleri (aşçıbaşı ,aşçı, aşçı yardımcısı, garson, bulaşıkçı, depocu, kasiyer ve yönetim ekibi), görevde ve kurumda çalışma süreleri, hizmet içi eğitim alma durumları, eğitimi kimlerden aldığı, hastalık durumu, hijyeni sağlamaya yönelik kullanılan malzemeler ve hijyen düzeylerini saptamak amacıyla 37 soruluk 3 alt başlıklı (besin, personel ve mutfak araç gereç hijyeni) Hijyen Algı ölçeğinden oluşan anket uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları 5'li likert yöntemiyle değerlendirilmiştir.

2.2. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan personellerin hijyen algı düzeylerini belirlemek

amacıyla 5' li likert (kesinlikle katılıyorum, katılıyorum, fikrim yok, katılmıyorum, kesinlikle katılmıyorum) içeren 37 soruluk “ Hijyen Algı Ölçeği” uygulanmıştır. Hijyen Algı Ölçeğinde 1.Besin hijyeni, 2.Personel hijyeni, 3. Mutfak Araç-Gereç hijyeni olmak üzere 3 alt bölüm bulunmaktadır. Besin hijyeni bölümden 14-70 puan, personel hijyeni bölümünden 13-65 puan, mutfak araç-gereç hijyeni bölümünden 10-50 puan ve toplamda 37-185 puan alınmış olunması gerekmektedir (9). İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) programı kullanılmıştır.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. (10). Çalışmada uygulanan Hijyen Algı Ölçeği' nin ölçek iç tutarlılıkları incelendiğinde; Besin Hijyeni alt boyutu için $\alpha=0,752$, Personel Hijyeni alt boyutu için $\alpha=0,534$, Mutfak Araç Gereç Hijyeni alt boyutu için $\alpha=0,558$ ve ölçek toplamı için $\alpha=0,861$ olarak saptanmıştır.

3. Bulgular

Çalışma %47'si (n=63) kadın, %53'ü (n=71) erkek toplam 134 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 62 arasında olup, ortalama $37,67 \pm 11,76$ yaş olarak saptanmıştır. Olguların %20,1'inin (n=27) 25 yaş ve altında; %20,9'unun (n=28) 26-35 yaş; %32,1'inin (n=43) 36-45 yaş ve %26,9'unun (n=36) 45 yaş üzerinde olduğu; %64,2'sinin (n=86) evli; %35,8'inin (n=48) bekar ; %0,7'sinin (n=1) okuryazar olmadığı, %0,7'sinin (n=1) okuryazar; %41'inin (n=55) ilkokul; %17,9'unun (n=24) ortaokul; %24,6'sının (n=33) lise; %4,5'inin (n=6) yüksekokul ve %10,4'ünün (n=14) üniversite mezunu; %14,2'sinin (n=19) bir hastalığı olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya katılanların %6,7'si (n=9) aşçıbaşı, %20,1'i (n=27) aşçı, %14,2'si (n=19) aşçı yardımcısı, %25,4'ü (n=34) şef garson- garson, %18,7'si (n=25) bulaşıkçı, %6,7'si (n=9) depocu, kasiyer, şoför ve %8,2'si (n=11) yönetim birimindedir. Olguların %32,8'inin (n=44) kurumdaki çalışma süresi bir yılın altında; %27,6'sının (n=37) 1-3 yıl arasında; %20,1'inin (n=27) 4-6 yıl arasında; %8,2'sinin (n=11) 7-9 yıl arasında; %11,2'sinin (n=15) 10 yıl ve üzerindedir. Olguların %35,1'inin (n=47) görevde çalışma süresinin bir yıl ve altında; %29,9'unun (n=40) 1-4 yıl arasında; %7,5'inin (n=10) 5-8 yıl arasında; %11,2'sinin (n=15) 9-10 yıl arasında; %16,4'ünün (n=22) 11 yıl ve üzerindedir. Olguların %59,7'si (n=80) daha önce çalıştığı işinde aynı iş olduğunu belirtirken, %40,3'ü (n=54) farklı işte çalıştığını belirtmiştir. Çalışmaya katılanların %88,1'i (n=118) hizmet içi eğitim aldığını belirtirken, eğitim alan kişilerin %74,6'sı (n=88) gıda mühendisinden, %13,6'sı (n=16) diyetisyenden, %23,7'si (n=28) besin hijyen eğitimcisinden, %3,4'ü (n=4)

mikrobiyologtan ve %2,5'i (n=3) diğer kişilerden eğitim almışlardır. Eğitim alanların %11,9'u (n=14) hijyen eğitimi, %88,1'i (n=104) İş Sağlığı Güvenliği ve %80,6'sı (n=108) ilkyardım eğitimi aldıklarını belirtmişlerdir. Olguların %99,3'ü (n=133) işe girmeden önce sağlık kontrolünden geçtiğini, %96,3'ü (n=129) işveren tarafından yılda iki kez sağlık taramasından geçtiğini belirtmişlerdir. Çalışanların %95,5'i (n=128) yaptığı işin eldiven, bone, galoş, maske ve önlük kullanmayı gerektirdiğini belirtirken, %3,7'si (n=5) bazen gerektirdiğini, %0,7'si (n=1) ise gerektirmediğini belirtmiştir (Tablo 1).

Hijyen Algı Ölçeği puanları ve iç tutarlılıkları incelendiğinde; Besin Hijyeni alt boyutu için $\alpha=0,752$, Personel Hijyeni alt boyutu için $\alpha=0,534$, Mutfak Araç Gereç Hijyeni alt boyutu için $\alpha=0,558$ ve ölçek toplamı için $\alpha=0,861$ olarak saptanmıştır.

Evli olguların Hijyen Algı Ölçeği "Besin Hijyeni" alt boyutundan aldıkları puanlar, bekar olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,026$; $p<0,05$); eğitim durumuna göre olguların Hijyen Algı Ölçeği "Besin Hijyeni" alt boyutundan aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,049$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Games-Howell test sonuçlarına göre; eğitim durumu lise olan olguların ölçek alt boyutundan aldıkları puanlar, eğitim durumu üniversite olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,039$; $p<0,05$). Eğitim durumuna göre çalışanların Hijyen Algı Ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p=0,019$; $p<0,05$) ve farklılığı belirlemek için yapılan Games-Howell testine göre; eğitim durumu lise olan olguların ölçek toplamından aldıkları puanlar, eğitim durumu üniversite olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,019$; $p<0,05$).

Kurumdaki göreve göre, kurumdaki çalışma süresine göre, görevdeki çalışma süresine göre olguların Hijyen Algı Ölçeği "Besin Hijyeni", "Personel Hijyeni", "Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni" alt boyutlarından ve ölçek toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)(Tablo 2).

Hizmet içi eğitim alan ve Besin hijyen eğitmeninden eğitim alan olguların Hijyen Algı Ölçeği "Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni" alt boyutundan aldıkları puanlar, eğitim almayanlara göre ($p=0,009$; $p<0,01$) ve diğer eğitimcilerden eğitim alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$)(Tablo 3).

Tablo 1. Demografik özelliklere göre hijyen algı ölçeği puanlarının değerlendirilmesi

| | | Hijyen Algı Ölçeği | | | | |
|-----------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Besin | Personel | Mutfak | Toplam Puan | |
| | | Hijyeni | Hijyeni | Araç Gereç | Hijyeni | |
| Yaş | ≤25 yaş | Ort±Ss | 55,59±4,56 | 46,26±3,51 | 37,19±2,99 | 147,26±9,31 |
| | (n=27) | Medyan (Min-Maks) | 56 (48-66) | 47 (36-52) | 38 (30-43) | 150 (128-168) |
| 26-35 yaş | Ort±Ss | 55,86±5,84 | 46,00±4,73 | 36,00±3,71 | 146,5±12,46 | |
| | (n=28) | Medyan (Min-Maks) | 57 (38-66) | 47 (37-53) | 37 (30-42) | 148,5 (110-163) |
| 36-45 yaş | Ort±Ss | 55,79±4,85 | 45,02±4,04 | 36,49±3,37 | 145,93±10,7 | |
| | (n=43) | Medyan (Min-Maks) | 57 (38-65) | 45 (35-53) | 37 (29-42) | 145 (120-162) |
| >45 yaş | Ort±Ss | 56,58±5,63 | 46,00±6,17 | 38,22±3,59 | 149,61±12,87 | |
| | (n=36) | Medyan (Min-Maks) | 58 (42-66) | 47 (15-53) | 38 (30-45) | 153 (101-166) |
| | | Test Değeri | F:0,233 | F:0,496 | F:2,656 | F:0,739 |
| | | p | ^a 0,873 | ^a 0,686 | ^a 0,051 | ^a 0,530 |
| Cinsiyet | Kadın | Ort±Ss | 55,59±5,44 | 46,22±3,63 | 37,02±2,81 | 147,22±10,08 |
| | (n=63) | Medyan (Min-Maks) | 56 (38-65) | 47 (36-53) | 37 (30-42) | 148 (120-162) |
| Erkek | Ort±Ss | 56,32±4,96 | 45,31±5,52 | 36,97±4,03 | 147,38±12,56 | |
| | (n=71) | Medyan (Min-Maks) | 58 (38-66) | 46 (15-53) | 38 (29-45) | 150 (101-168) |
| | | Test Değeri | t:-0,820 | t:1,115 | t:0,074 | t:-0,080 |
| | | p | ^a 0,414 | ^a 0,267 | ^a 0,941 | ^a 0,937 |
| Medeni | Evli (n=86) | Ort±Ss | 56,72±4,75 | 45,88±5,15 | 37,21±3,62 | 148,48±11,45 |
| Durum | | Medyan (Min-Maks) | 57 (38-66) | 47 (15-53) | 38 (29-45) | 151 (101-166) |
| | Bekar | Ort±Ss | 54,65±5,69 | 45,48±3,9 | 36,6±3,27 | 145,21±11,18 |
| (n=48) | Medyan (Min-Maks) | 55,5 (38-66) | 46 (36-52) | 37 (30-43) | 146,5 (110-168) | |
| | | Test Değeri | t:2,255 | t:0,473 | t:0,960 | t:1,598 |
| | | p | ^a 0,026* | ^a 0,637 | ^a 0,339 | ^a 0,112 |

| Eğitim Durumu | İlköğretim ve altı (n=81) | Ort±Ss | 56,09±5,78 | 45,69±5,21 | 37,32±3,66 | 147,83±12,78 |
|---------------|---------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | | Medyan (Min-Maks) | 57 (38-66) | 47 (15-53) | 38 (29-45) | 151 (101-168) |
| | Lise (n=33) | Ort±Ss | 54,82±4,43 | 44,85±4,07 | 36±3,5 | 144,12±9,72 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 55 (48-66) | 45 (36-52) | 37 (30-44) | 145 (123-163) |
| | Üniversite (n=20) | Ort±Ss | 57,45±3,14 | 47,4±3,17 | 37,3±2,52 | 150,45±6,03 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 58 (50-63) | 47 (41-53) | 37 (33-43) | 151,5 (137-159) |
| | | Test Değeri | F:3,176 | F:1,844 | F:1,784 | F:4,236 |
| | | p | ^a 0,049* | ^b 0,162 | ^b 0,172 | ^b 0,019* |

^aStudent-t Test ^bOneway ANOVA Test *p<0,05

Tablo 2. Mesleki özelliklere göre hijyen algı ölçeği puanlarının değerlendirilmesi.

| | | | Hijyen Algı Ölçeği | | | |
|------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|------------------|---------------------------|---------------|
| | | | Besin Hijyeni | Personel Hijyeni | Mutfak Araç Gereç Hijyeni | Toplam Puan |
| Kurumdaki Görevi | Aşçıbaşı (n=9) | Ort±Ss | 57,11±3,86 | 46,33±3,28 | 36,44±3,21 | 148,78±7,26 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 58 (52-65) | 47 (42-51) | 37 (31-42) | 145 (136-157) |
| | Aşçı (n=27) | Ort±Ss | 57,7±4,09 | 46,78±3,42 | 37,41±3,2 | 151,11±8,42 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 58 (50-66) | 47 (37-52) | 38 (29-43) | 152 (128-163) |
| | Aşçı yardımcısı (n=19) | Ort±Ss | 57,63±3,53 | 46,74±4,12 | 37,37±2,79 | 150,58±8,9 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 57 (50-66) | 47 (35-53) | 37 (31-42) | 151 (127-168) |
| | Şef garson - garson (n=34) | Ort±Ss | 55,24±4,83 | 45,38±6,76 | 37,29±3,76 | 146,32±12,78 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 54 (48-66) | 46 (15-53) | 38 (30-45) | 147 (101-166) |
| | Bulaşıkçı (n=25) | Ort±Ss | 53,8±7,68 | 44,8±4,12 | 37,12±4,28 | 143,88±14,98 |
| | | Medyan (Min-Maks) | 55 (38-62) | 46 (36-51) | 38 (30-44) | 147 (110-161) |

| | | | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Depocu, kasiyer, şoför (n=9) | <i>Ort±Ss</i> | 53,89±4,54 | 43,44±4,5 | 34,89±3,66 | 140,33±11,41 | |
| | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 55 (46-59) | 43 (37-52) | 35 (30-40) | 141 (123-159) | |
| Yönetim birimi (n=11) | <i>Ort±Ss</i> | 56,91±3,39 | 46,09±2,81 | 36,27±2,57 | 147,64±6,7 | |
| | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (50-63) | 47 (41-49) | 36 (33-42) | 149 (137-158) | |
| Test Değeri | | $\chi^2:9,388$ | $\chi^2:7,737$ | $\chi^2:5,564$ | $\chi^2:8,577$ | |
| p | | °0,153 | °0,258 | °0,474 | °0,199 | |
| Kurumda Çalışma Süresi | <1 yıl (n=44) | <i>Ort±Ss</i> | 54,84±5,85 | 46,41±4,31 | 37,05±3,21 | 146,32±11,67 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 56 (38-65) | 46,5 (35-53) | 38 (30-44) | 148,5 (110-162) |
| | 1-3 yıl (n=37) | <i>Ort±Ss</i> | 55,43±5,18 | 44,46±6,38 | 36,32±3,9 | 145,05±13,25 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 56 (42-66) | 45 (15-53) | 36 (30-45) | 148 (101-166) |
| | 4-6 yıl (n=27) | <i>Ort±Ss</i> | 57,48±4,39 | 45,89±2,78 | 37,93±3,63 | 150,48±8,14 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (46-65) | 46 (39-50) | 38 (29-43) | 149 (133-161) |
| | | <i>(Min-Maks)</i> | | | | |
| | 7-9 yıl (n=11) | <i>Ort±Ss</i> | 56,82±5,56 | 46±5 | 36,45±3,11 | 147,09±13,51 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (49-66) | 47 (37-52) | 38 (30-40) | 150 (123-168) |
| | ≥10 yıl (n=15) | <i>Ort±Ss</i> | 57,33±3,39 | 46,47±3,52 | 37,2±3,3 | 150,2±8,41 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 58 (50-62) | 47 (37-51) | 38 (32-42) | 151 (128-160) |
| Test Değeri | | $\chi^2:5,740$ | $\chi^2:3,700$ | $\chi^2:3,723$ | $\chi^2:3,569$ | |
| p | | °0,219 | °0,448 | °0,445 | °0,467 | |
| Görevde Çalışma Süresi | ≤1 yıl (n=47) | <i>Ort±Ss</i> | 54,74±5,04 | 45,28±4,22 | 36,87±3,27 | 144,96±10,86 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 55 (38-65) | 46 (35-53) | 37 (30-44) | 147 (110-162) |
| | 1-4 yıl (n=40) | <i>Ort±Ss</i> | 56,35±6,02 | 45,93±6,48 | 36,9±4,16 | 147,95±14,32 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 58 (38-66) | 47 (15-53) | 37 (30-44) | 153 (101-168) |
| | 5-8 yıl (n=10) | <i>Ort±Ss</i> | 54,8±4,52 | 46,2±3,94 | 37,6±1,51 | 147,7±8,88 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 56 (46-61) | 47 (39-50) | 37,5 (35-40) | 151,5 (133-157) |

| | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 9-10 yıl (n=15) | <i>Ort±Ss</i> | 57,67±4,53 | 45,2±3,55 | 36,6±3,09 | 148,13±9,2 |
| | <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i> | 58 (50-66) | 46 (37-50) | 38 (32-42) | 150 (128-163) |
| ≥11 yıl (n=22) | <i>Ort±Ss</i> | 57,32±4,06 | 46,55±2,86 | 37,41±3,76 | 150,41±8,52 |
| | <i>Medyan</i> <i>(Min-Maks)</i> | 58 (50-66) | 46,5 (42-52) | 37,5 (29-45) | 150 (137-166) |
| Test Değeri | | χ^2 :7,819 | χ^2 :3,991 | χ^2 :0,696 | χ^2 :5,278 |
| p | | ^c 0,098 | ^c 0,407 | ^c 0,952 | ^c 0,260 |

^cKruskal Wallis Test

Tablo 3. Hizmet içi eğitim alma durumuna göre hijyen algı ölçeği puanlarının değerlendirilmesi.

| | | Hijyen Algı Ölçeği | | | | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | Besin | Personel | Mutfak | Toplam Puan | |
| | | Hijyeni | Hijyeni | Araç Gereç | | |
| | | | | Hijyeni | | |
| Hizmet İçer Eğitim Alma | Evet (n=118) | <i>Ort±Ss</i> | 55,97±5,29 | 45,83±4,88 | 37,28±3,48 | 147,69±11,78 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (38-66) | 46,5 (15-53) | 38 (29-45) | 151 (101-168) |
| | Hayır (n=16) | <i>Ort±Ss</i> | 56,06±4,46 | 45,06±3,55 | 34,88±2,96 | 144,5±8,05 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 56,5 (47-65) | 45 (37-50) | 35 (30-39) | 145 (128-157) |
| | | Test Değeri | t:-0,070 | t:0,608 | t:2,638 | t:1,048 |
| | | p | ^a 0,945 | ^a 0,544 | ^a 0,009** | ^a 0,297 |
| Eğitim Alınan Kişi | Gıda | <i>Ort±Ss</i> | 56,17±5,34 | 45,51±5,17 | 37,36±3,55 | 147,68±12,1 |
| | mühendisi | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (38-66) | 46 (15-53) | 37,5 (30-45) | 150,5 (101-168) |
| | Diğer (n=30) | <i>Ort±Ss</i> | 55,37±5,18 | 46,77±3,81 | 37,03±3,29 | 147,7±10,95 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 56,5 (38-65) | 47 (38-53) | 38 (29-42) | 151 (110-162) |
| | | Test Değeri | t:-0,717 | t:1,221 | t:-0,448 | t:0,007 |
| | | p | ^a 0,475 | ^a 0,225 | ^a 0,655 | ^a 0,994 |
| Diyetisyen (n=16) | | <i>Ort±Ss</i> | 56,5±3,81 | 46,94±3,17 | 37,25±3,59 | 149,81±8,52 |
| | | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 58 (50-65) | 47 (41-52) | 37,5 (29-42) | 151,5 (137-162) |

| | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Diğer | <i>Ort±Ss</i> | 55,88±5,5 | 45,66±5,08 | 37,28±3,48 | 147,35±12,21 |
| (n=102) | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (38-66) | 46 (15-53) | 38 (30-45) | 151 (101-168) |
| | Test Değeri | t:-0,433 | t:-0,977 | t:0,037 | t:-0,775 |
| | p | ^a 0,666 | ^a 0,331 | ^a 0,971 | ^a 0,440 |
| Besin hijyen eğitimcisi | <i>Ort±Ss</i> | 55,75±5,07 | 47,79±4,07 | 36,71±2,95 | 148,86±11,21 |
| | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (38-66) | 49 (38-53) | 37,5 (30-44) | 151,5 (110-168) |
| (n=28) | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | | | | 168) |
| Diğer (n=90) | <i>Ort±Ss</i> | 56,03±5,38 | 45,22±4,96 | 37,46±3,62 | 147,32±11,98 |
| | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 57 (38-66) | 46 (15-53) | 38 (29-45) | 149,5 (101-166) |
| | Test Değeri | t:0,246 | t:-2,483 | t:0,985 | t:-0,601 |
| | p | ^a 0,806 | ^a 0,014* | ^a 0,327 | ^a 0,549 |

^aStudent-t Test^aKruskal Wallis Test *p<0,05

**p<0,01

4. Tartışma

Bu çalışma; İstanbul’ da toplu beslenme yapılan kuruluşların mutfaklarında çalışan 134 personelin (aşçıbaşı, aşçı, aşçı yardımcısı, garson, bulaşıkçı, depocu, kasiyer ve yönetim ekibi) hijyen ve sanitasyon açısından yeterliliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Eğitim durumuna göre olguların Hijyen Algı Ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019; p<0,05). Ankara’ da yiyecek ve içecek bölümünde çalışan 522 otel personelinin katıldığı bir çalışmada; personelin eğitim düzeyine göre mutfak araç-gereç hijyen puanı ile toplam hijyen puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır (p<0.05) (11).

Bir araştırmada; personelin gıda güvenliği testinden aldığı puanlar öğrenim durumu ile karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan fark bulmuştur. Yüksekokul ve lise mezunlarının aldıkları puanlar, ilk ve ortaokul mezunlarının aldıkları puanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Cinsiyetlere göre olguların Hijyen Algı Ölçeği “Besin Hijyeni”, “Personel Hijyeni”, “Mutfak Araç Gereç Hijyeni” alt boyut ve ölçek toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Yapılan bir çalışmada da cinsiyet ile personelin hijyen sanitasyon

algı düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (13). Sani ve Siow (2014); erkeklerin mutfaklarda daha yoğun olmasının nedeni iş yoğunluğunun fazla olması ve ekipmanların ağır olmasına bağlı olarak kas gücüne ihtiyaç duyulmasıyla olduğunu açıklamıştır (14). İyigün (2007); Ankara’ da bulunan ve toplu beslenmede verimliliğin ölçülmesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yaptığı çalışmada, hastane mutfaklarında çalışanların %83,8’ inin erkek olduğunu bildirmiştir(15).

Çalışmaya katılanların eğitim düzeylerine bakıldığında kişilerin %0,7 ‘sinin okuryazar olmadığı, %0,7’sinin okuryazar olduğu, %41’ inin ilkokul, %17,9’ unun ortaokul, %24,6’ sının lise, %4,5’ inin yüksekokul ve %10,4 ‘ünün üniversite mezunu olduğu görülmektedir (Tablo 1). Bir çalışmada personellerin %62,7’ inin ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu, %47,3’ ünün ise ortaokul ve üstü olduğu belirtilmiştir (16). Gıda sektöründe çalışan personelin hijyen algısını ölçmek için yapılan diğer çalışmada da çoğunluğun %64.7 ile ilk ve ortaokul mezunu, %27,8 ile lise, %4,8 ile üniversite mezunu olduğu bildirilmiştir (17).

Çalışmaya katılanların %6,7’ si aşçıbaşı, %20,1’ i aşçı, %14,2’ si aşçı yardımcısı, %25,4’ü şef garson-garson, %18,7’ si bulaşıkçı, %6,7’ si depocu, kasiyer, şoför ve %8,2 si yönetim biriminde görev almaktadır. Yani çalışmaya katılan kişilerin % 40,9’ u üretimde yer alırken, %18,7’ si servis ve %14,9’ u diğer görevlerde yer almaktadır. Kurumdaki göreve göre olguların Hijyen Algı Ölçeği “Besin Hijyeni”, “Personel Hijyeni”, “Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni” alt boyutlarından ve ölçek toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Hacet (2017)’in yaptığı çalışmada benzer olarak personelin buldukları pozisyona göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (5).

Çalışanların %60,4’ ü 4 yıl ve daha az süreyle kurum mutfağında görev aldığını belirlenirken, %39,6’ sının 4 yıl ve üzerinde kurum mutfağında görev aldığı görülmektedir. Kurumda çalışan personellerin %35,1’i şu anda sorumlu oldukları görevlerinde 5 yıl ve daha az süredir çalışmaktadır. Kurumdaki ve görevdeki çalışma süresine göre olguların Hijyen Algı Ölçeği “Besin Hijyeni”, “Personel Hijyeni”, “Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni” alt boyutlarından ve ölçek toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak

anlamli farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ünlüöner ve Cömert' in yaptıkları çalışmalarda çalışma süreleri ile hijyen algı puanları arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(18).

Akbulut'(2010) un 52 personelle yapmış olduğu çalışmada 1-5 yıl arası çalışan personelin hijyen puanının 34,75; 6-10 yıl arası çalışanın 46,67 ve 11-15 yıl arası çalışanın 60 puan alması çalışma süresi arttıkça hijyen puanının da arttığı şeklinde sonuç elde edilmesini sağlamıştır (19). Çin' de 473 yemekhane personeliyle gerçekleştirilen bir çalışmada çalışanların % 50' sinin daha önceden de mutfak alanında 1-3 yıl arasında çalıştığı belirtilmiştir (20).

Çalışmaya katılanların %59,7'si daha önce çalıştığı işinde aynı iş olduğunu bildirmiştir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti' nde yapılan benzer bir çalışmada çalışmaya katılan personellerin büyük çoğunluğunun (%66,7) daha önce toplu beslenme alanında çalıştığı fakat farklı pozisyonda çalıştığını bildirmiştir (5). Benzer bir çalışmada çalışanların %69,1' inin şu anda yapmakta olduğu işte çalışmadığı; %12,7' sinin ise önceden de bu alanda farklı bir pozisyonda çalıştığı bildirilmiştir (21).

Çalışmaya katılanların %88,1'i hizmet içi eğitim aldığını belirtirken, eğitim alan kişilerin %74,6'sı gıda mühendisinden, %13,6'sı diyetisyenden, %23,7'si besin hijyen eğitimcisinden, %3,4' ü mikrobiyologdan ve %2,5'i diğer kişilerden eğitim aldığını belirtmiştir. Eğitim seviyesindeki artışa bağlı olarak bilgiyi kavrama ve görev bilincindeki artış sebebiyle hijyen eğitiminin etkisi daha yüksek olabilmektedir. Bununla birlikte besin hijyeni, mutfak araç-gereç hijyeni ve personel hijyeni bilgi düzeylerinde artış görülebilmektedir (17). Hizmet içi eğitim alan olguların Hijyen Algı Ölçeği "Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni" alt boyutundan aldıkları puanlar, eğitim almayanlara göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). Besin hijyen eğitmeninden eğitim alan olguların Hijyen Algı Ölçeği "Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni" alt boyutundan aldıkları puanlar, diğer eğitimcilerden eğitim alanlara göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$).

Yapılan diğer bir çalışmada, personelin eğitim öncesi ve sonrası yapılan hijyen testinde hizmet içi eğitimi kimden aldıklarına göre hijyen

puanlarına bakıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Yine aynı çalışmanın sonunda eğitim öncesi besin hijyen puanının 52; personel hijyen puanının 53,5; mutfak araç gereç puanının 42 ve toplam hijyen puanının 147 olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında eğitim sonrası puanların sırasıyla 58, 59, 45, 160,5 olarak artış gösterdiği de görülmektedir. Bu çalışma ile beraber verilen eğitimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$)(5). Bu artış eğitimin ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada ise personellerin %46,9 mutfak ile ilgili hijyen eğitimi almadığı, %17' sinin ise gıda güvenliği ve hijyen eğitimi aldığı vurgulanmıştır (22). Şanlıer ve Yaman' ın yaptığı çalışmada personele sürekli ve etkin eğitimin verilmesi ve uzmanlar tarafından eğitim planlamasının yapılması ve denetlenmesinin faydalı olacağı konusuna vurgu yapılmıştır(23). Kabacık (2006) tarafından yapılan benzer bir çalışmada personellerin %88,3' ünün hizmet içi eğitim aldığı ve %61' inin bu eğitimi özel firma yetkilisi tarafından aldığı, %9,6' sının ise iş yeri sahibi tarafından verildiği belirtilmiştir (12). Toplu beslenme alanında hizmet içi eğitime gereken önem verildiği yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Bir başka çalışmada personelin %57' sinin hijyen eğitimi aldığı belirlenmiş ve bunun %36,7' sinin diyetisyenden, %28' ünün diğer bir firmadan ve %16,7' sini işletmeden aldığı bildirilmiştir (25). Yapılan başka bir çalışmada, toplu beslenme alanında çalışan personele verilen eğitimle personel hijyen bilgi düzeylerinde artış sağlanabileceği vurgulanmıştır (25). Çalışmaya katılanların %6,7' si aşçıbaşı, %20,1' i aşçı, %14,2' si aşçı yardımcısı, %25,4' ü şef garson-garson, %18,7' si bulaşıkçı, %6,7' si depocu, kasiyer, şoför ve %8,2 si yönetim biriminde görev almaktadır. Yani çalışmaya katılan kişilerin % 40,9' u üretimde yer alırken, %18,7' si servis ve %14,9' u diğer görevlerde yer almaktadır. Kurumdaki göreve göre olguların Hijyen Algı Ölçeği “Besin Hijyeni”, “Personel Hijyeni”, “Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni” alt boyutlarından ve ölçek toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Hacet (2017)'in yaptığı çalışmada benzer olarak personelin buldukları pozisyona göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (5).

Çalışanların %60,4' ü 4 yıl ve daha az süreyle kurum mutfağında görev aldığını belirlenirken, %39,6' sının 4 yıl ve üzerinde kurum mutfağında

görev aldığı görülmektedir. Kurumda çalışan personellerin %35,1'i şu anda sorumlu oldukları görevlerinde 5 yıl ve daha az süredir çalışmaktadır. Kurumdaki ve görevdeki çalışma süresine göre olguların Hijyen Algı Ölçeği "Besin Hijyeni", "Personel Hijyeni", "Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni" alt boyutlarından ve ölçek toplamından aldıkları puanlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ünlüönen ve Cömert' in yaptıkları çalışmalarda çalışma süreleri ile hijyen algı puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(18).

Akbulut'(2010) un 52 personelle yapmış olduğu çalışmada 1-5 yıl arası çalışan personelin hijyen puanının 34,75; 6-10 yıl arası çalışanın 46,67 ve 11-15 yıl arası çalışanın 60 puan alması çalışma süresi arttıkça hijyen puanının da arttığı şeklinde sonuç elde edilmesini sağlamıştır (19). Çin' de 473 yemekhane personeliyle gerçekleştirilen bir çalışmada çalışanların % 50' sinin daha önceden de mutfak alanında 1-3 yıl arasında çalıştığı belirtilmiştir (20).

Çalışmaya katılanların %59,7'si daha önce çalıştığı işinde aynı iş olduğunu bildirmiştir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti' nde yapılan benzer bir çalışmada çalışmaya katılan personellerin büyük çoğunluğunun (%66,7) daha önce toplu beslenme alanında çalıştığı fakat farklı pozisyonda çalıştığını bildirmiştir (5). Benzer bir çalışmada çalışanların %69,1' inin şu anda yapmakta olduğu işte çalışmadığı; %12,7' sinin ise önceden de bu alanda farklı bir pozisyonda çalıştığı bildirilmiştir (21).

Çalışmaya katılanların %88,1'i hizmet içi eğitim aldığını belirtirken, eğitim alan kişilerin %74,6'sı gıda mühendisinden, %13,6'sı diyetisyenden, %23,7'si besin hijyen eğitimcisinden, %3,4'ü mikrobiyologdan ve %2,5'i diğer kişilerden eğitim aldığını belirtmiştir. Eğitim seviyesindeki artışa bağlı olarak bilgiyi kavrama ve görev bilincindeki artış sebebiyle hijyen eğitiminin etkisi daha yüksek olabilmektedir. Bununla birlikte besin hijyeni, mutfak araç-gereç hijyeni ve personel hijyeni bilgi düzeylerinde artış görülebilmektedir (17). Hizmet içi eğitim alan olguların Hijyen Algı Ölçeği "Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni" alt boyutundan aldıkları puanlar, eğitim almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). Besin hijyen eğitmeninden eğitim

alan olguların Hijyen Algı Ölçeği “Mutfaktaki Araç Gereç Hijyeni” alt boyutundan aldıkları puanlar, diğer eğitimcilerden eğitim alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$).

Hacet’in yaptığı çalışmada da personelin eğitim öncesi ve sonrası yapılan hijyen testinde hizmet içi eğitimi kimden aldıklarına göre hijyen puanlarına bakıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine aynı çalışmanın sonunda eğitim öncesi besin hijyen puanının 52; personel hijyen puanının 53,5; mutfak araç gereç puanının 42 ve toplam hijyen puanının 147 olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında eğitim sonrası puanların sırasıyla 58, 59, 45, 160,5 olarak artış gösterdiği de görülmektedir. Bu çalışma ile beraber verilen eğitimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$)(5). Bu artış eğitimin ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada ise personellerin %46,9 mutfak ile ilgili hijyen eğitimi almadığı, %17’sinin ise gıda güvenliği ve hijyen eğitimi aldığı vurgulanmıştır (22). Şanlıer ve Yaman’ın yaptığı çalışmada personele sürekli ve etkin eğitimin verilmesi ve uzmanlar tarafından eğitim planlamasının yapılması ve denetlenmesinin faydalı olacağı konusuna vurgu yapılmıştır(23). Kabacık (2006) tarafından yapılan benzer bir çalışmada personellerin %88,3’ünün hizmet içi eğitim aldığı ve %61’inin bu eğitimi özel firma yetkilisi tarafından aldığı, %9,6’sının ise iş yeri sahibi tarafından verildiği belirtilmiştir (12). Toplu beslenme alanında hizmet içi eğitime gereken önem verildiği yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Bir başka çalışmada personelin %57’sinin hijyen eğitimi aldığı belirlenmiş ve bunun %36,7’sinin diyetisyenden, %28’ünün diğer bir firmadan ve %16,7’sini işletmeden aldığı bildirilmiştir (25). Yapılan başka bir çalışmada, toplu beslenme alanında çalışan personele verilen eğitimle personel hijyen bilgi düzeylerinde artış sağlanabileceği vurgulanmıştır (25). Çalışmaya katılanların %95,5’i yaptığı işte eldiven, bone, galoş, maske ve önlük kullanmayı gerektirdiğini; %3’ü bazen gerektirdiğini; %0,7’si ise gerektirmediğini belirtmiştir. Toplu beslenme yapılan kurum mutfaklarında; besine herhangi bir mikrobiyolojik kirleticinin bulaşmaması için koruyucu giysilerin kullanılması önemlidir. Sargın’(2005) çalışan personellerin %16,7’sinin bone-kep taktığı, %2,8’inin galoş giydiği, %5,6’sının eldiven giydiği ve hiçbirisinin maske takmadığını belirtmiştir

(26). Çalışmaya katılanların %85,2' sinin hastalığı yok, %14,8' inin doktor tarafından tanısı konulmuş en az bir kronik hastalığı bulunduğunu belirtmiştir. Sağlık Bakanlığı' nın yayınladığı tüzüğe göre, gaita kültürü yılda en az bir kez; dışkının incelenmesi altı ayda bir; boğaz ve burun kültürünün yılda bir; akciğer grafisinin yılda 1 olarak periyodik portör taraması şeklinde yapılması gerekmektedir (27). Çalışmaya katılanların %99,3' işe girmeden önce sağlık kontrolünden geçtiğini ve %96,3' ünün işveren tarafından yılda 2 kez sağlık taramasından geçtiğini belirtmiştir.

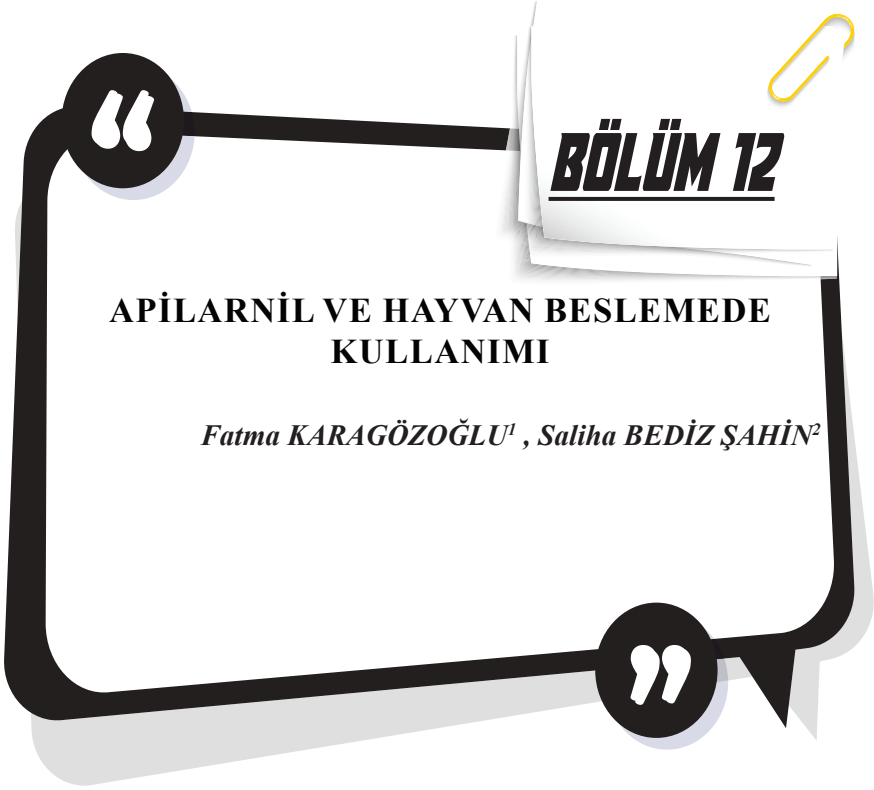
5. Sonuç ve neriler

Toplu Beslenme Sistemi (TBS) nin zorlu ve karmaşık yapısından dolayı, hijyen ve sanitasyonun sağlanamaması toplum sağlığı açısından risk taşımaktadır. Bunun önüne geçebilmek için gerekli önlemlerin alınması ve besin güvenliğinin sağlanması gerekmektedir. TBS' de verilen eğitimlerin sıklığı arttırılmalı, eğitim planı oluşturulmalı ve sürekliliği sağlanmalıdır.. Sağlık kontrollerinin ve portör denetimlerinin sıklաřtırılması gerekirse üç ayda bir yapılması önerilmektedir. Hem kurum içi hem de kurum dışı devlete bağlı-özel kuruluşlar tarafından denetimlerin sıklաřtırılması ve halk sağlığı politikası olarak benimsenmesi gerekmektedir.

6. Kaynaklar

1. Merdol T. K. Sanitasyon / Hijyen Eğitim Rehberi. 2003. Ankara : Hatipoğlu Yayınları.
2. Sezgin A.C., Artık N. Toplu Tüketim Yerlerinde Gıda Güvenliği ve HACCP Uygulamaları. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*. 2015; 3(2), 56-62.
3. Ural Z. F. Koruyucu Hekimlik. Ankara Üniversitesi Basımevi V Baskı,1992; 25-92.
4. Sökmen A. Yiyecek İçecek Hizmetleri Yönetimi ve İşletmeciliği. Detay Yayıncılık,2020;358.
5. Hacet F. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti' nde Toplu Beslenme Hizmeti Veren Hastanelerin Kurum Mutfaklarında Çalışan Personelin Hijyen ve Sanitasyon Yönünden Değerlendirilmesi. Yakındoğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. 2017. Lefkoşa, Kıbrıs.
6. Griffith, C. HACCP and The Management of Healthcare Associated Infections. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 2000, 19(4), 351-360.
7. Nazan A., Cebirbay, M.A., Demir G. Otellerde Çalışan Yiyecek İçecek Personelinin Hijyen Uygulamaları ve Hijyen Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. *Sağlık ve Toplum*. 2008. 52, 4-13.
8. Gülegül H., Sunar İ. F., Uygur F. Toplu Beslenme Sektörü Araştırması (Merkezî Mutfaklar), Meryem Eraslan (Koordinatör), Milli Eğitim Basımevi. 2003. Ankara, S. 1-168.
9. Sanlier N., Turkmen F. Perceptions of Hygiene Among Staff Working in Food Companies. *Research J of Medical Sciences*. 2010, 4(3), 231-237
10. Koç.A.A., Bölük G., Aşçı S. Gıda Güvenliği ve Kalite Standardlarının Gıda İmalat Sanayinde Yoğunlaşmaya Etkisi. *Akdeniz İİBF Dergisi*. 2008, 16, 83-115
11. Çetin M, Özkaya, F.D. Medyada Gıda Zehirlenmeleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2019,79(3), 285-296
12. Kabacık, M. Dört ve Beş Yıldızlı Otel Mutfaklarında Çalışan Personelin Gıda Güvenliği Konusundaki Bilgilerinin Saptanması. *Ordu Üniversitesi Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*.2013,4(7),112-120
13. Cömert M., Özer H. İşletmelerinde Hijyen ve Sanitasyon Kurallarının Mutfak Personeli Tarafından Bilinirlik ve Uygulanma Düzeyi. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2015, 3(16); 310-322.
14. Sani, N. A., Siow, O.N. Knowledge, Attitudes and Practices of Food Handlers on Food Safety in Food Service Operations at the University Kebangsaan Malaysia. 2014, *Food Control*, 37(1), 210-217.

15. İyigün, Sezen (2007). Hastanelerin Toplu beslenme Servislerinde İş Verimliliğinin Ölçülmesi ve Bunu Etkileyen Bazı Etmenlerin Ölçülmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
16. Köksal Ş, Soysal A, Ergör G, Kaner G. İzmir’de Sağlık Kurumlarına Yemek Üretim ve Dağıtım Hizmeti Veren bir Firmada Çalışanların Gıda Hijyeni ile İlgili Bilgi ve Davranışları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(2): 139-48.
17. Çakıroğlu F.P., Uçar A. Employees’ perception of hygiene in the catering industry in Ankara (Turkey) Food Control. 2008.19(1):9-15
18. Ünlüönen K, Cömert M. Otel İşletmelerinde Mutfak Çalışanlarının Personel Hijyeni Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. Journal Of Tourism and Gastronomy Studies, 2013, 1(1), 3-12.
19. Akbulut, P. Yalova İlinde Faaliyet Gösteren Hazır Yemek Üretim Yerlerinde Çalışan Personelin Hijyen Bilgi Düzeyi İle Üretilen Yemeklerin Mikrobiyolojik Kalitesi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. s.l. : Namık Kemal Üniversitesi, 2010.
20. Ko, W. Food Sanitation Knowledge Attitude and Behavior For The University Restaurants Employees. Food and Nutrition Sciences, 2011,2, 744-750.
21. Koç, F. Toplu Beslenmede Mutfak Çalışanlarının İş Kazaları Risklerinin Değerlendirilmesi . Yüksek Lisans Tezi. Ankara : Hacettepe Üniversitesi, 2005.
22. Sormaz Ü, Şanlıer N. Zorunlu Hijyen Eğitiminin Yiyecek İçecek Hizmetleri Personelinde Hijyen Alışkanlıklarına, Davranışlarına ve Bilgi Düzeylerine Etkisi. Journal of Human Sciences. 2017;14(2):1356-1369.
23. Şanlıer, N., Yaman, M. Ankara’da Bulunan Anaokulları ve Kreşlerde Çalışan Personel, Mutfak ve Araç-Gerecin Hijyen Durumunun Saptanması. Mesleki Eğitim Dergisi. 1999, 1(1), 30-41.
24. Dağ, A. Kutluay M.T. Toplu Beslenme Servislerinde Çalışan Personel İçin Geliştirilen Hijyen Eğitim Programının Bilgi Tutum ve Davranışlara Etkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi .1999, 28 (1), 47-51
25. Onyeneho S. N., Hedberg C.W. An Assessment of Food Safety Needs of Restaurants in Owerri. 8, Nigeria : International Journal of Enviromental Research and Public Health, 2013,10(8), 3296-3309.
26. Sargın, Y. Ankaradaki Dört ve Beş Yıldızlı Otellerde Çalışan Yiyecek ve İçecek Personelinin Hijyen Bilgileri ve Uygulamalarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, 2005, Ankara Üniversitesi, Ankara.
27. Saraçoğlu, G. V., Kaya A.D., Aydın M. Gıda Çalışanlarında Mikrobiyolojik Tetkikleri Düzenleyen Mevzuatın İncelenmesi. SDÜ Tıp Fak Dergisi, 2016, 23(2)68-74.



1 Dr. Öğr., Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Bingöl, Türkiye, ORCID: 0000-0001-7970-0306
2 Veteriner Hekim, ORCID: 0000-0002-1963-8958

GİRİŞ

Dünyadaki 37 fitocoğrafya bölgesinden üçüne sahip olan Türkiye, 3506'sı endemik olmak üzere yaklaşık 10000 bitki türünü barındırmaktadır. Türkiye'de 7.991.072 koloni bulunmakla birlikte arıcılık ile geçimini sağlayan aile sayısı 150000'den fazladır. Türkiye 56000 profesyonel arıcı, 93.99 adet işletme başına düşen kovan sayısı, kovan başına 14.32 kg bal ve yılda toplam 114471 ton bal üretimi ile arıcılıkta en yüksek potansiyeline sahip olan Çin'den sonraki ikinci ülkedir (Çakmak ve Seven Çakmak, 2016; Türkiye İstatistik Kurumu, 2019; Jegede, 2022). Dolayısı ile apiterapik ürünler bakımından dünyada söz sahibi olabilecek bir potansiyele de sahiptir. Doğal beslenme bilincindeki artışla birlikte son yıllarda arı ürünlerinin popülaritesi giderek artmıştır ve bu amaçla arı ürünlerinin gıda, ziraat ve hayvancılıkta kullanımına yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmektedir. 2006 yılında Avrupa Birliği tarafından hayvan yemlerinde antibiyotiklerin ve büyümeyi teşvik eden yem katkı maddelerinin kullanımının yasaklanmasının ardından araştırmacılar, hayvancılık sektöründe büyüme parametreleri, yem kullanımı, et kalitesi, bağışıklık sistemine etkileri ve hayvan sağlığını koruma bakımından büyük bir öneme sahip doğal ürünlerin kullanımı üzerine çalışmalar yapmışlardır (Anonim, 2022; Yavuz ve ark., 2020). Bu doğal ürünlerden olan bal, polen, arı sütü, arı zehiri, propolis, arı ekmeği ve apilarnil gibi arı ürünleri hayvanların beslenmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinin yanında hayvanların performansını ve bağışıklık sistemlerini güçlendirmek için sentetik kimyasallar yerine kullanılmaktadır (Topal ve ark., 2015; Silici, 2019; Suleiman ve ark., 2021). Bal ve polen gibi geleneksel bal arısı ürünlerinin yanı sıra son zamanlarda yeni nesil arı ürünlerinden biri olan erkek arı larvası yani diğer adıyla apilarnil dikkat çeken arı ürünlerinden biridir. Apilarnil; proteinler, yağ asitleri, karbonhidratlar, lipitler, vitaminler, mineraller, seks hormonlarından testosteron, progesteron, prolaktin ve estradiol ve androjenik etkiye sahip metil palmitat ve metil oleat adı verilen iki yağ asidi esterini içermektedir (Seres ve ark., 2013; Bogdanov, 2016; Hroshovyi ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar incelendiğinde; apilarnilin androjenik, anabolik, üretrotropik, hepatoprotektif, renoprotektif, nöroprotektif, hipolipidemik, antiaterosklerotik, antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-anemik, anti-lösemik, iştahı, vücudun enerjisini, canlılığını, rejeneratif gücünü artırıcı ve besleyici özellikleri bulunmaktadır (Vasilenko ve ark.,2002; Seres ve ark., 2013; Altan ve ark., 2013; Sawczuk ve ark., 2019; Hamamcı ve ark., 2020; Sidor ve D'zугan, 2020; Hroshovyi ve ark., 2021; Sidor ve ark., 2021; Inandiklioglu ve ark., 2021). Bu kadar değerli bir besin madde içeriğine sahip apilarnilin fizyolojik etkilerine yönelik araştırmaların sayısı sınırlı düzeydedir. Bu çalışmada, bir arı ürünü olan apilarnilin kimyasal içeriği, biyoaktif özellikleri ve hayvan beslemede

ve hayvan sağlığını koruma ve tedavide kullanımı üzerine yapılmış olan bilimsel çalışmalar incelenmiştir.

APILARNİL

Sağlıklı yaşam için doğal çözümlere yönelen insanların apiterapiye ilgileri artmış ve arı ürünleri araştırılarak çeşitlendirilmiştir (Altınkurt, 2017). Arı ürünlerinden olan apilarnil üretim potansiyeli çok yüksek olan, ancak değeri pek bilinmeyen bir arı ürünüdür. Erkek arının temel görevi ana arı ile çiftleşmektir ve bu sebeple genelde ilkbahar mevsiminde kolonide fazla sayıda yer alırlar. Kolonideki işçi arılar görevi tamamlanan erkek arıları kovanda hazır yiyici olarak gördüklerinden istemezler ve kovan dışına atılmasını sağlarlar. Aynı zamanda erkek arı gözleri, arılar için önemli bir zararlı olan *Varroa*'nın gelişmesi için en ideal yer olarak belirledikleri alanlardır ve bu sebeple arıcılar erkek arı larvalarını *Varroa* zararlısı ile biyolojik mücadele yöntemi olarak kovandan uzaklaştırırlar (Yücel ve ark., 2011; Yücel ve Kösoğlu, 2015). Atılan erkek arı larvaları, aslında apiterapide altın kıymetinde olan bir arı ürünüdür. Atık madde olarak görülen apilarnilin üretimi ve işlenmesi sağlanıp üretim döngüsüne katılabilir ekonomik kazanç yardımcı olabilir ve apiterapide kullanım olanakları incelenebilir (Yücel ve ark., 2011; Yücel ve Kösoğlu, 2015).

Apilarnil, 3-7 günlük erkek arı larvalarından elde edilmektedir (Bärnuțiu ve ark., 2013). Apilarnil homojen, sütümsü, boza kıvamında, sarımsı gri renkte ve acımsı bir tada sahip olup kolayca tağşiş edilebilir özelliğindedir ve bu yüzden ham formda soğuk zincirde muhafazası gerekmektedir (Bärnuțiu ve ark., 2013; Yücel ve Kösoğlu, 2015). Taze apilarnil hasat sonrası -15 °C'de 1 yıl güvenle muhafaza edilebilmektedir (Bruneau, 2015). Apilarnilin biyolojik aktivitesini stabilize etmek için, örneğin bal ile karıştırma, dondurma veya laktöz üzerinde adsorbe etme gibi farklı yöntemler kullanılır, ancak en etkili yöntem, aktif biyolojik maddelerin uzun bir süre korunmasına izin veren liyofilizasyondur (Bärnuțiu ve ark., 2013; Sidor ve ark., 2021).

Apilarnil proteinleri, karbonhidratları, yağları, polifenoller, amino asitleri, vitaminleri (A vitamini, betakaroten, B1, B6, PP ve kolin), mineralleri (kalsiyum, fosfor, sodyum, çinko, manganez, demir, bakır ve potasyum), hormonlar, doymamış bileşikler (decenoik asitler ve sülfhidril bileşikler), antiviral maddeler ve şekerleri içeren oldukça konsantre besleyici bir arı ürünüdür (Hrassnigg ve Crailsheim, 2005; Morara, 2010; Bärnuțiu ve ark., 2013; Ram ve ark., 2014; Bolatovna ve ark., 2015; Yücel ve Kösoğlu, 2015; Hroshovyi ve ark., 2021). Apilarnil arı larvalarının temel yapı taşının bütün esansiyel amino asitlerini içerdiğinden tam gıda olarak kabul edilir ve insan ve hayvan diyetlerinde yaygın olarak

kullanılabilir (Krell, 1996; Hu ve Li, 2001; Bogdanov, 2016). Apilarnilin içeriği ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Margaoan ve ark.,'nın (2017) çalışmasında apilarnilin %73.25 su, %9.47 proteinler, %8.38 lipitler, %3.55 glikoz, %0.38 fruktoz, %0.9 maltoz, %0.25 trehaloz ve 1830.07 mg/100g serbest yağ asitlerinden meydana geldiği bildirilmiştir. Silici'nin (2020) çalışmasında apilarnilin enerji 472 kcal/100 g, nem 4.43 g/100 g, kül 4.07 g/100 g, protein 48.75 g/100 g (Nx6,25), karbonhidrat 21.62 g/100 g ve yağ (asit hidrolizi) 21.13 g/100 g içerdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada apilarnilin toplam fenolik madde içeriğinin 834.05 (mg GAE/100 g), antioksidan aktivitesinin 90.91 mg AAE/g ve antiradikal aktivite inhibisyon düzeyinin %81.61 olduğu tespit edilmiştir. Bärnuțiu ve ark., (2013) taze apilarnil örneklerinde ortalama olarak %72.06 nem, %7.23 total protein, %3.8 lipid, %0.94 kül ve %2.32 asidite, şeker içeriği ortalama 0.6 fruktoz (g/100g), 3.61 glikoz (g/100g), 0.14 sükroz (g/100g), 0.33 maltoz (g/100g), 0.44 trehaloz (g/100g) ve 0.11 izomaltoz (g/100g); Erdem'in (2021) yaptığı çalışmada ham apilarnilinin pH 6.50, kül %1.09, ham yağ %2.22, nem %71.22, kuru madde %28.78 ve protein 13.74±0.40 iken liyofilize apilarnilde ise pH 6.53, kül %3.27, ham yağ %22.68, nem %0.01-0.04, protein %34.01±0.52; Isidorov ve ark., (2016) yaptığı çalışmada apilarnilin kimyasal analizinde ham örneklerin %12.2 karbonhidrat, %73.6 su, %3.5 yağ, %10 protein, %0.7 kül ve 120.3 kcal/100 g enerji, liyofilize örneklerin ise %24.2 lipid, %32 protein, %3 su, %2.7 kül, %38.9 karbonhidrat ve 501.4 kcal/100g enerji; Yücel ve ark.,'nın (2019) apilarnilin bileşimi ile ilgili yaptıkları çalışmada nem, toplam lipid, toplam protein, kül ve kolesterol yüzdesi sırasıyla; 73.00, 5.68, 13.25, 1.04 ve 2.28; Sönmez'in (2019) çalışmasında enerji 472 kcal/100g, nem 4.43 g/100g, kül 4.07 g/100 g, protein 48.75 g/100 g, karbonhidrat 21.62g/100g, yağ (asit hidrolizi) 21.13 g/100g, fenolik madde içeriği 834,05 (mg GAE/100 g), antiradikal aktivite inhibisyon düzeyi %81.61, antioksidan aktivite 90,91 (mg AAE/g), fruktoz 0.28, glukoz 6.62, maltoz 0.72 g/100g ve 16 amino asit tespit edilmiştir. Apilarnilin kimyasal bileşimi üretim dönemi, larvanın yaşı, koloninin bulunduğu flora gibi birçok faktörün etkisine göre değişiklik göstermektedir (Aoşan, 2016).

Apilarnildeki yağ asitleri %52 oranında doymuş (palmitik ve stearik asitler), %46 oranında tekli doymamış, %2 oranında çoklu doymamış asitlerden meydana gelmektedir (Hu ve Li, 2001; Lazaryan, 2002; Bogdanov, 2016). Yapılan bir çalışmada lipid 5.68 olarak bulunmuştur ve yağ asitlerinden en yüksek yüzde ile konjuge linoleik asit % 52.62 olarak analiz edilmiştir (Yücel ve ark., 2019). Apilarnilin sahip olduğu proteinin büyük kısmının amino asitlerden oluşması onun kaliteli bir protein kaynağı olduğunu göstermektedir (Lazaryan, 2002; Bogdanov, 2016; Margaoan ve ark., 2017). Arı larvası homojenatlarındaki toplam amino asit içeriğinin

erkek larvaları için %37.57-40.57, kraliçe larvaları için %35.06-38.42 ve işçi larvaları için %35.61-35.71 olduğu görülmüştür. Hatta arı sütündeki amino asitlerin toplam içeriğinin (%41.0-47.2) arı larvalarındaki ile yaklaşık olarak aynı olduğu ve her tür arı larvasının (erkek, kraliçe ve işçi arı larvaları dahil) arı sütü ile aynı 20 amino asit grubuna sahip olduğu gösterilmiştir (Lazaryan, 2002). Apilarnil lizin, histidin, arjinin, serin, glutamik asit, alanin, valin, metiyonin, izolöysin, löysin, tirozin, fenilalanin gibi çeşitli amino asitlere sahip olup toplam esansiyel amino asit 655.86 mg/100g olarak tespit edilmiştir (Margaoan ve ark., 2017). Silici'nin (2019) çalışmasında, 16 amino asit belirlenmiştir ancak esansiyel amino asitlerden yalnızca triptofan bulunamamıştır. Lizin 7198 mg/100g ile en yüksek amino asit miktarı iken metiyonin 500 mg/100g ile en düşük amino asit miktarı olarak tespit edilmiştir (Silici, 2019). Ayrıca apilarnildeki sistein ve metiyonin gibi kükürlü amino asitlerin içeriğinin arı sütünden 2-3 kat daha fazla içermesi apilarnilin yüksek antioksidan özelliğine sahip olmasını sağlayan etkenlerden biri olarak değerlendirilebilir (Lazaryan ve Sotnikova, 2003; Atmaca, 2004; Margaoan ve ark., 2017). Yağda çözünen A, D ve E vitaminleri bakımından yetersiz olan apilarnilin C vitamini, kolin, inositol ve B vitaminlerinin (B12 ve folik asit hariç) kaynağı olduğu bildirilmektedir (Finke, 2005; Bogdanov, 2016). Vitamin C ve selenyum seviyeleri bakımından değerlendirme yapıldığında apilarnilin de diğer arı larvaları gibi arı sütüne göre üstün olduğu görülmektedir (Finke, 2005; Bogdanov, 2016). Apilarnil popüler sebze ve meyvelerde görülen seviyelerle karşılaştırılabilir yüksek düzeyde bir C (ortalama 1.68 mg/g) vitaminine sahip olmasının yanında zengin bir α - tokoferol (ortalama 5.63 μ g/g), all-trans-retinol (ortalama 4.27 μ g/g) ve koenzim Q10 (ortalama 26.18 μ g/g) içermektedir (Sawczuk ve ark., 2022). Yapılan başka bir çalışmada da apilarnil koenzim Q10 20 ± 2 μ g/g ve alfa-tokoferol 8 ± 1 μ g/g olarak tespit edilmiştir. Apilarnildeki koenzim Q10 içeriğinin antioksidan ajan olarak tanımlanan arı sütü ve arı ekmeğinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Koenzim Q-10 yağda çözünmekte olup, hücresel enerji üretimi ve antioksidan mekanizmalarında rol oynamaktadır (Hryniewicka ve ark., 2016). Apilarnil, GAE (ortalama 0.88mg/g) açısından hayvansal bir ürün olmasına rağmen yüksek fenol içeriğine sahiptir (Sawczuk ve ark., 2022). Apilarnil zengin bir mineral kaynağı olarak değerlendirilebilir. Kalsiyum ve sodyum hariç fosfor, potasyum, klor ve magnezyum gibi makro mineraller bakımından zengin olduğu ve selenyum başta olmak üzere yüksek oranda çinko, demir, bakır gibi iz mineraller içerdiği bildirilmektedir (Finke, 2005; Bogdanov, 2016). Buna ek olarak apilarnilin arı sütü ile aynı 20 amino asit grubunu (10 esansiyel amino asit dahil) ve arı sütünden daha yüksek yağ asidi, dikarboksilik asitler, mono-, di- ve trioksi asitler, yağ asidi esterleri, gliseritler, fosfogliseritler, steroller, su ve yağda çözünen vitaminler ve çeşitli eser elementler (demir, çinko, bakır, kobalt, mangan)

vb. dahil) içerdiği gösterilmiştir (Vasilenko ve ark., 2002). Flavonoidlerin varlığı nedeniyle, apilarnil, kılcal güçlendirici, analjezik, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler göstermektedir. Flavonoidler ayrıca ağır metal iyonlarını bağlayarak onların katalitik etkilerini ortadan kaldırmaktadırlar. (Finke, 2005; Sidor ve D'zagan, 2020; Hroshovyi ve ark., 2021). Ayrıca bölgesel bitki florasına bağlı olarak şekillenen polifenoller, apilarnilin yüksek düzeydeki antioksidan özelliğini büyük oranda etkilemektedir ve buna ek olarak apilarnilin polifenol içeriği arı sütünden daha yüksektir (Bärnuțiu, 2013). Buna ilave olarak yine antioksidan maddelerden biri olan ve memeli canlılarda sentezlenemeyen trehaloz disakkaridinin (Luyckx ve Baudouin, 2011) apilarnildeki miktarı arı sütünden 8-14 kat, ana arı larvasından 2 kat daha fazladır (Bärnuțiu ve ark., 2013; Margaoan ve ark., 2017). Apilarnilin değerli bir bileşeni, tüm dekanolik yağ asitleri arasında ilk sırada yer alan 10-oksi-dekanolik asittir. Dekanolik asit, antioksidan özellikler göstermektedir. Bu etkisini de metabolizma sırasında oluşan, genellikle vücudun temizlenmesine, gençleşmesine yardımcı olan peroksit bileşiklerini bağlayarak gerçekleştirmektedir. Flavonoid bileşikleriyle kombinasyon halinde dekanolik asit, aktif koruyucu özellikler sergiler ve vücudun performansı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Hem dekanolik asit yüzdesi, hem de enzimlerin aktivitesi larvanın gelişim aşamasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Hroshovyi ve ark., 2021). Çalışmalarda, dekanolik asidin kanser hücrelerinin büyümesinin yanı sıra meme tümörleri ve lösemide tümör oluşumunu engellediği gözlenmiştir. Bunun yanında dekanolik asidin belirgin bir antiviral ve ülser önleyici, cilt üzerinde beyazlatıcı bir etkiye sahip olduğu, diyabet, hipertansiyon ve immün yetmezlik hastalıklarının (AIDS) tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Izuta ve ark., 2009; Hroshovyi ve ark., 2021).

Apilarnil hormonal bozukluklara neden olmayan doğal hormonlar (fitosteroidler) içerir ve endokrin sistem üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir. Bunun yanında androjen üretiminin merkezi düzenleme mekanizmalarının bir uyarıcısı olarak hareket ederek testislerin biyokimyasal ve morfofonksiyonel özelliklerini geri kazanmaya yardımcı olmaktadır (Sidor ve D'zagan, 2020; Sawczuk ve ark., 2019; Hroshovyi ve ark., 2021). Apilarnil içeriğindeki androjenik hormonlar sayesinde büyümeyi ve cinsel gelişimi uyarmanın yanında kaslı vücut ağırlığının artışına etkisi nedeniyle erkeklerde doğal bir anabolizma uyarıcısı olarak kullanılabilir (Yücel ve ark., 2019). Bu yüzden erkeklerde spermatogenezisi uyarabilir. Dolayısı ile cinsel gelişmeyi ve performansı teşvik etmenin yanında cinsel hastalıkların tedavisi için de sentetik ilaçlara doğal bir alternatif olarak kullanılabilir (Altan ve ark., 2013; Erdem and Özkök, 2017). Yücel ve ark.,'nın (2019) apilarnilin bileşimi ile ilgili yaptıkları çalışmada; hormonlardan testosteron, progesteron, E2 (estradiol) ve PRL (prolaktin) seviyesi

sırasıyla 14.80 ± 0.05 ng/g, 14.40 ± 0.05 ng/g, 4.12 ± 0.02 ng/g ve 1.20 ± 0.01 ng/g olarak analiz edilmiştir. Taze arı sütü ve taze erkek larvalarındaki hormonların karşılaştırıldığı bir çalışmada sırasıyla; testosteron 0.20 ± 0.03 ve 0.31 ± 0.015 , progesteron 4.61 ± 0.26 ve 51.32 ± 8.69 , prolaktin 70.8 ± 20.0 ve 410.0 ± 65.4 , östradiol 52.0 ± 6.0 ve 677.6 ± 170.3 nmol/100 g olarak gözlenmiştir (Bogdanov, 2016). Yapılan başka bir çalışma da apılarnildeki testosteron seviyesinin 5.76 nmol/100 g olduğu bildirilmiştir (Bolatovna ve ark., 2015).

APILARNİLİN HAYVAN BESLEMEDE KULLANIMI

Apılarnil içerdiği yüksek protein, vitamin ve hormon seviyeleri gibi yapısındaki bileşikler sayesinde androjenik, anabolik, hepatoprotektif, renoprotektif, nöroprotektif, hipolipidemik, anti-anemik, anti-lösemik, antiaterosklerotik, üretrotropik, biyolojik uyarıcı, immünmodülatör, enerji verici ve hücre yenilenmesini uyarıcı etkilerinden faydalanarak hayvan beslemede hayvan sağlığını koruma ve tedavide kullanılabilir (Vasilenkove ark., 2002; Seres ve ark., 2013; Sawczuk ve ark., 2019; Sidor ve D'zagan, 2020; Hamamcı ve ark., 2020; Inandiklioglu ve ark., 2021; Hroshovyi ve ark., 2021; Sidor ve ark., 2021).

Apılarnilin besin madde bileşimi ve yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde hayvancılıkta özellikle androjenik özelliği üzerinde kullanımını görmekteyiz. Apılarnil androjenik hormonlar açısından çok zengin olduğundan hem androjenik hem de anabolik etkileri olacağı beklenebilir. (Altan ve ark., 2013; Erdem and Özkök, 2017). Memelilerde sentetik veya doğal androjenlerin kas gelişimi yanında üreme performansı, seksüel davranışlar ve ikincil eşeyssel özellikleri de stimüle ettiği bildirilmiştir (Lawrence ve Fowler, 2002; Yücel ve ark., 2011). Bu yüzden erkeklerde spermatogenezisi uyabilir. Dolayısı ile cinsel gelişmeyi ve performansı teşvik etmenin yanında cinsel hastalıkların tedavisi için de sentetik ilaçlara doğal bir alternatif olarak kullanılabilir (Altan ve ark., 2013; Erdem and Özkök, 2017).

Apılarnilin sıçan, domuz, koç ve kanatlı gibi farklı hayvanlara verildiği çalışmalarda kan testosteron miktarını yükselttiği, ikincil eşeyssel karakterlerin gelişimini artırdığı, eşeyssel organların ağırlıklarını yükselttiği, sperm kalitesi ve miktarında iyileşme sağladığı ve üreme güçlüğü gidirdiği tespit edilmiştir (Yücel ve ark., 2011; Altan ve ark., 2013; Seres ve ark., 2014; Bolatovna ve ark., 2015; Shoinbayeva ve ark., 2017). Apılarnil erkeklerde testosteron salgılanmasını uyaran yüksek düzeyde protein ve aktif bileşenler içermesi sebebi ile hayvansal üretimde bir yem takviyesi olarak kullanılabilir. Aynı zamanda spermin miktarı ve kalitesi üzerinde doğrudan bir etki yaratarak damızlık erkek hayvanların daha uzun süre kullanılmasına imkan verebilmektedir. Apılarnil, erkeklerde androjenik

hormonların varlığı nedeniyle spermatogenezin uyarılmasını sağlar. Bu yüzden apilarnilin hem androjenik hem de anabolik etkilere sahip olması ve büyümeyi ve cinsel gelişimi teşvik etmek için ilaçlara ve kimyasallara doğal bir alternatif olarak kullanılabilir (Yücel ve ark., 2011).

Apilarnil, androjenik reseptörlerin uyarımı ile androjenik organların ağırlıklarını arttırarak etki göstermektedir (Seres ve ark., 2014). Apilarnil (110 mg/kg/gün), testosteron, flutamid (steroidal olmayan antiandrojen) ve kombinasyonları kastre edilmiş sıçanlara uygulandığında apilarnilin plazma testosteron seviyesini arttırması testis dışı dokularda da testosteron sentezini arttırdığını göstermektedir. Apilarnilin lipid porsiyonunda bulunan metil palmitat ve metil oleat adındaki iki yağ asidi esteri, apilarnildeki androjenik etkiye sahip muhtemel aktif maddeler olarak ifade edilmektedir. Ayrıca, apilarnil sıçanlarda testosteron seviyesini artırmasının yanında glans penis ve seminal vezikülün nispi organ ağırlıklarını da arttırmaktadır. Gözlenen bu etkiyi hücresel etki mekanizmasında prostatta Spot14 benzeri androjene bağlı proteinin (Slap) hem protein hem de mRNA düzeyinde ekspresyonunu arttırarak yapmaktadır (Seres ve ark., 2014). Doğanyığıt ve ark. (2019b) sıçanlarda lipopolisakkarite bağlı testis toksitesine karşı artan dozlarda uygulanan apilarnilin lümendeki sperm miktarını arttırdığı ve seminifer tübüllerdeki hücreler arası bağlantı yerlerindeki ayrılmaları azalttığını tespit etmişlerdir. Testislerde toksite oluşturulan grupta, kuyruk DNA yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti artarken apilarnil takviyesinin ise DNA hasarında azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Yani apilarnilin artan dozlarda uygulanmasının, LPS'nin neden olduğu testiküler hasarı azalttığı gösterilmiş ve bu etkinin de apilarnilin antioksidan kapasitesinden ileri geldiğini bildirmişlerdir (Doğanyığıt ve ark., 2019b). Genç domuzlara apilarnil uygulaması sonucunda seminal salgı bezleri ağırlığını %20 .1-21.9, epididimis ağırlığını %21.8-25.8 artırırken domuzların seksüel disfonksiyon parametrelerini %83.3 oranında iyileştirmiştir. Ayrıca ejakülat hacmi %54.3, germ hücre yoğunluğu %27.1 ve yaşama oranı %51.2 ve mobilitesi %14.2 artırmıştır. Hasar görmüş spermatozoa akrozomları 2.1 kez azalmış ve fertilitite %76.4 artmıştır. Bunun nedeni, apilarnilde vitaminlerin, sınırlayıcı amino asitlerin ve hormonların (testosteron, progesteron, prolaktin, östradiol) bulunmasıdır. Sonuç olarak apilarnil gonad koruyucusu olarak hayvanlar için kullanılabilir. Bu araştırmalar ayrıca apilarnilin testosteron eksikliği için bir tedavi olarak kullanılması fikrini de desteklemektedir (Bolatovna ve ark., 2015). Apistimul adı verilen geliştirilmiş apilarnil ve sodyum klorür preparatının damızlık koçların üretkenliği ve üreme işlevi üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada; apilarnil (günde bir kez 15 mg/kg) koçların kanındaki hemoglobin ve eritrosit miktarını arttırmıştır, ejakülat hacmini %30.4'e, ejakülattaki sperm konsantrasyonunu %14.3'e, sperm hareketliliğini arttırarak 9.2

puana, ilk tohumlama sonrası spermilerin dölleme kapasitesini ise %82.5'e yükseltmiştir ve üreme fonksiyonu üzerinde uyarıcı bir etki göstermiştir. Apilarnil kullanımından sonra, sağlıklı damızlık koçlarda yüksek kaliteli ejakülatlar oluşarak üreme fonksiyonunun beklenen etkileri elde edilmiştir ve hayvanlarda direnç artmıştır. Apilarnil kullanımı, uzun süreli çiftleşmeyi reddetme, düşük kaliteli spermin ejakülasyonu, saldırganlık, pasif davranış ve halsiz hareketlerin ortadan kaldırılması için bir tıbbi ve profilaktik ürün kaynağı olarak etkinliğini göstermiştir (Shoinbayeva ve ark., 2017). Apilarnilin domuzlara uygulanması sonucunda kontrol hayvanlarına kıyasla lökosit sayısı %9.5, kan serumundaki protein miktarı %12.4, albümin içeriği ise %18.8 artmıştır. Deney grubundaki hayvanlarda toplam kolesterol konsantrasyonu, kontrol grubuna göre %11.5 daha düşük iken HDL %20.7 daha yüksek tespit edilmiştir. Apilarnilin anabolik etkisi, deney hayvanlarının günlük ağırlık artışında kontrol hayvanlara kıyasla %6.8 oranında bir artışla kendini göstermiştir (Kistanova ve ark., 2016; Mitrofanov and Budnikova, 2021). Apilarnil cinsel olarak olgun domuzlar üzerinde androjenik bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Apilarnilin bağışıklık sistemini uyarma yeteneği, özellikle antikör üretimini arttırdığı ve T-lenfositlerin tepkisini arttırdığı gösterilmiştir (Mitrofanov and Budnikova, 2021). Kontrol hayvanlarına kıyasla 25 mg/kg dozunda apilarnil alan domuzların ağırlığında bir artış tespit edilmiştir. Bununla birlikte, deri altı yağ dokusunun kalınlığı ve kas dokusundaki yağ içeriği azalmıştır, bu da apilarnilin anabolik etkisini göstermiştir (Boryayev ve ark., 2017). Şeremet Tuğalay ve Altan (2020) kalori kısıtlaması ve diyet arı ürünleri (apilarnil artı arı sütü) takviyesinin üreme ve oksidatif tepkiler üzerindeki etkilerini araştırmak ve bu uygulamaların broyler damızlık erkeklerin üreme yaşlanmasını geciktirmede kullanılabileceği olasılıklarını belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada; uzun süreli orta düzeyde yem kısıtlaması, sperm üretiminde yaşa bağlı düşüşleri engelleyememiştir. Buna karşın diyet arı ürünleri takviyesi veya dört haftalık bir süre için kalori kısıtlaması semen özelliklerini olumlu etkilemiştir ve bu faydalı etkiler 72 haftalık yaşa kadar bir miktar devam edebilmiştir. Kalori kısıtlaması, ilk dört haftalık dönem için antioksidan savunmayı artırmıştır ancak bu etki, deneyin sonuna kadar sürdürülememiştir. Çalışmanın sonucunda semen üretiminde yaşa bağlı bir düşüşü geciktirerek piliç damızlık erkeklerinde yaşlanma sürecini yavaşlatmak ve üreme ömrünü uzatmak için diyet arı ürünlerinin takviyesinin veya kalori kısıtlamasının yapılabileceği kanısına varılmıştır (Şeremet Tuğalay ve Altan, 2020). Yücel ve arkadaşları (2011) tarafından etlik piliçler 22-42. günler arasında kontrol ve apilarnil olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır ve ağız yoluyla 4 g/piliç/gün apilarnil verilmesi performansı etkilemeksizin ikincil eşey karakterlerinin gelişimini stimüle etmiştir. Deneyin 42. gün sonunda apilarnil grubunda 4 gr/gün apilarnilin erkek piliçlere uygulanmasının vücut ağırlığı, yem alımı ve

yemden yararlanma oranı üzerinde etki göstermediğini, buna karşın ibik uzunluğu ve sakal uzunluğu gibi ikincil cinsiyet özellikleri üzerinde gelişimin olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar apilarnilin ağırlıklı olarak androjenik etkiye veya testosteron benzeri bir (anabolik etki=androjenik etki) etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Yücel ve ark., 2011). Başka bir çalışmada; apilarnilin farklı dozlarında (2.5 g/gün ve 7.5 g/gün) oral uygulamasında yine apilarnil uygulamasının etlik piliçlerde büyüme performansı üzerine etkisinin olmadığı, ancak yüksek dozaj apilarnilin (7.5 g/gün) testis büyüklüğü ve testosteron seviyesini anlamlı bir şekilde arttırdığı, ayrıca saldırgan davranışlarda, kan glikozu ve serum total kolesterol seviyelerinde anlamlı azalmaların gözlemlendiği tespit edilmiştir. Erken yaşta apilarnil uygulamasıyla testiküler ağırlık ve testosteron seviyesindeki artış ile erken yaşta cinsel gelişmeyi ve erken sperm üretimini teşvik etmenin mümkün olabileceğini ve apilarnilin etlik piliçler üzerinde çoğunlukla androjenik (testosteron benzeri) etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Altan ve ark., 2013). Çalışma sonuçlarına göre apilarnil uygulaması ile erken cinsel olgunlaşmanın sağlanması, elit damızlık erkeklerde üreme sürecinin uzatılması, üretim süresinin kısaltılması ve böylece kümes hayvanı sektöründeki maliyetlerin azaltılması sağlanabilir (Yücel ve ark.,2017a).

Seres ve ark., (2013) yaptığı çalışmada, apilarnil (570 mg / kg / gün), apilarnil + ICI 182.780 (östrojenik antagonist), 17b-estradiol ve 17b-estradiol + ICI 182.780 kombinasyonlarını uygulaması sonucunda apilarnilin dişi sıçanlarda ürettotropik etkiyi artırdığı gösterilmiştir. C3 protein ekspresyonunun östrojenik aktivitenin moleküler bir markörü olduğu bildirilmiştir ve hem apilarnil hem de 17b-estradiol uygulamasının C3 mRNA seviyesini ve C3 protein verimini önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. Erkek arı larvasının uterusunun nispi organ ağırlığını arttırması östrojenik aktivitenin moleküler işareti olan C3'un hem protein hem de mRNA düzeyinde ifadesinin düzenlenmesiyle açıklanmıştır. Östrojenik etki için apilarnilde aktif madde E-dec-2-enedioik asit olarak belirlenmiştir (Seres ve ark., 2013). Erkek arı larvasının yumurta tavuklarına verildiği başka bir çalışmada, yumurta üretiminde ve yumurta kalitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Muraviev ve Kalatzinskaja, 2014; Sawczuk ve ark., 2019). Apilarnil kastre erkek sıçanlarda androjenik bir aktivite gösterirken dişi sıçanlarda östrojenik etkiye sahiptir (Seres, 2014). Yemlerde apilarnil kullanılarak yumurta üretimi, fertilitite ve çıkımın artması sağlanabilir (Yücel ve ark.,2017b). Cinsel gelişmeyi teşvik etmek için ilaçlara ve kimyasallara doğal bir alternatif olarak düşünülebilir (Altan ve ark.,2013).

Gonadal steroidler (eşey hormonları) doğrudan hücre içi özel reseptörlere bağlanıp protein sentezini artırarak veya dolaylı olarak büyüme

hormonu ve diğer anabolik hormonların salgılanmasını uyarak gelişme üzerinde etki göstermektedirler (Fennell ve ark., 1996; Lawrence ve Fowler, 2002). Geçmişte eşey hormonları memeli hayvanlarda özellikle genç sığırlarda ve koyunlarda et veriminin artırılması amacıyla kullanılmışken (Lawrence ve Fowler, 2002; Yücel ve ark., 2011) günümüzde çiftlik hayvanlarında et verimini artırmak için hormonal anabolik bileşiklerin kullanımına hayvan refahı ve tüketici sağlığını korumak amacıyla yasak veya sınır getirilmiştir. Bu yüzden insan ve hayvan sağlığı için daha güvenli olan doğal ürünlere dayalı yeni alternatiflerin araştırılmasına neden olmuştur. Erkek arı larvasının biyolojik özellikleri, onu yasaklı hormonal anabolikler ve antibiyotikler yerine hayvancılıkta büyümenin desteklenmesi için ideal bir katkı maddesi olarak kullanımını sağlayabilir (Kistanova ve ark., 2020). Bu yüzden hayvanlarda gelişme hızı, yemden yararlanma ve et kalitesi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle anabolik etkilerinden dolayı doğal bir madde olan apilarnil kullanılabilir.

Embriyoların dölleme, implantasyon, plasentasyon ve büyüme ve gelişme süreçlerinin, miktarı prooksidan-antioksidan homeostaz (PAG) durumu tarafından kontrol edilen hormonların ve serbest radikallerin doğrudan katılımıyla gerçekleştiği kanıtlanmıştır. Domuzların üreme süreçlerinde aktif oksijen formlarının bu öncü rolü nedeniyle, domuzlarda prooksidan-antioksidan homeostaz oluşumunun özelliklerini ve modellerini incelemek, onu düzeltmenin yollarını geliştirmek önem taşımaktadır (Yemets, 2020). Ergenlik döneminde domuzlarda apilarnilin pro-oksidan-antioksidan homeostazı üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmanın sonunda apilarnilin domuzlara verilmesinin ergenlik döneminde üreme fonksiyonunun oluşumunu önemli ölçüde olumlu etkilediği ve peroksidasyon süreçlerinin seyrini önemli ölçüde yavaşlatarak antioksidan etkilerinin olduğu bulunmuştur (Shostya ve ark., 2019). Apilarnilin bağışıklık sistemini uyarma yeteneği, özellikle antikör üretimini arttırdığı ve T-lenfositlerin tepkisini arttırdığından kaynaklanmaktadır (Mitrofanov and Budnikova, 2021). Büyük beyaz domuzların iki gruba ayrıldığı çalışmada, büyük beyaz domuzların birinci besleme grubu (n=10) kontrol normal diyetle, ikinci besleme grubu (n=10) ise apilarnil ile günlük 0.5 g katkı maddesi miktarı ile beslemesi yapılmıştır. Apilarnilin büyük beyaz domuzlara verilmesinin, suni tohumlama için ilk kızgınlık döngüsüne kadar geçen süreyi azaltarak ergenlik döneminde üreme fonksiyonunu uyardığı ve böylece domuzlarda doğurganlığı iyileştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum apilarnilin yapısında bulunan biyolojik olarak aktif maddelerden kaynaklı olup antioksidan etkisini de göstermiştir. Apilarnilin yapısında bulunan biyolojik olarak aktif maddeler olan β -karoten, α tokoferol, B1, B2, B3, B4, B5 ve B6) vitaminler, sınırlayıcı amino asitler (lizin, metionin, arginin, trionin) ve hormonlar (testosteron, progesteron,

prolaktin, estradiol) domuzların üreme kapasitesi üzerinde önemli etkileri olmaktadır (Yemets, 2020).

Genç domuzların diyetindeki apilarnilin folikülogenez üzerindeki etkisini ortaya koymak amacıyla 35 günlük büyük beyaz dişi domuzlar rastgele her biri 10 hayvandan oluşan iki gruba ayrılmıştır. İki grupta aynı bazal diyetlerle beslenmiştir ve deney grubu 180 gün boyunca 25 mg/kg apilarnil ile desteklenmiştir. Apilarnil uygulanan grupta 145. günde vücut ağırlığında ve ortalama günlük kazançta önemli bir artış gözlenmiştir. Tedavi edilen hayvanlarda yumurtalıkların uzunluğunun artmasıyla birlikte hayvanların yumurtalıklarında, daha fazla primordial folikül havuzunun yanı sıra daha büyük çaplı birincil ve üçüncül foliküller tespit edilmiştir. Bu durum, oositlerde ve kümülsüs hücrelerinde GDF9 mRNA ekspresyonundaki bir artışa karşılık gelmektedir. Ayrıca tedavi edilen hayvanların graaf foliküllerinde atrezi belirtileri gözlenmiştir ve bu durum domuzlarda folikülogenezin erken aşamalarını uyardır, ancak foliküler gelişimin son aşamasında atreziye sebep olmaktadır. Elde edilen sonuçlar, apilarnilin proteinler, lipidler ve şekerler gibi besin bileşenlerinin ve yağ asitlerinin esterleri, ekdisteroidler ve steroidal hormonlar gibi biyoaktif maddelerin bir kombinasyonundan dolayı yavru domuzlarda anabolik etkisi olduğunu göstermektedir. Bu sayede apilarnil et üretimini artırmak amacıyla hayvancılıkta değerli bir yem katkı maddesi olarak kullanılabilir. Yumurtalıklarda ifade edilen BMP'ler ve GDF'ler birçok türde folikülogenez, oogenez ve yumurtalık fonksiyonlarının çok önemli düzenleyicileridir. Apilarnilin uygun foliküler gelişim ve yumurtlamadan sorumlu olan yumurtalık büyüme faktörleri GDF9 ve BMP15'in ekspresyonunu değiştirme yeteneği nedeniyle üreme amacıyla kullanılan dişi hayvanlarda apilarnilin uygulanması doz ve zaman sınırlı olması gerekmektedir. Ayrıca apilarnilin dişi üreme sistemini etkilediği yolların hala açıklığa kavuşturulması için çalışmalar yapılmalıdır (Kistanova ve ark., 2020).

Bir arı ürünü olan apilarnilin içerdiği polifenoller sayesinde yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve çeşitli hastalıklara karşı olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. (Doğanyığıt ve ark., 2020c). Yapılan çalışmalarla arı ürünlerinin hepatoprotektif etkisi ortaya konmuştur (Andritoiu ve ark., 2014a; Andritoiu ve ark., 2014b). Karbon tetraklorür kaynaklı hepatotoksisite ile Wistar ratlarda altı ile dokuz hafta boyunca uygulanan iki apiterapi diyeti formülasyonları (bal, polen, propolis, apilarnil, arı sütü içeren/içermeyen) ile tedaviden sonra enzimatik, lipid ve protein profillerini, pıhtılaşmayı, mineral parametrelerini ve ayrıca bilirubin seviyelerini iyileştirmede olumlu bir etkiye sahip olduğunu ortaya koyarak hepatoproteksiyon sağladığı bildirilmiştir (Andritoiu ve ark., 2014a). Vasilenko ve ark., (2005) karbon tetraklorür (CCl₄) ile

indüklenen hepatitli farelerde karaciğer fonksiyonlarının metabolik parametreleri ve doğal bağışıklık özellikleri hakkında propolis, apilac ve liyofilize apilarnil etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir çalışma sonucunda apilarnil, serumda alkalın fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) ile karaciğerde kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürürken, glikojen seviyesini arttırdığı tespit edilmiştir. Vasilenko ve ark., (2005) yaptığı çalışma sonunda apilarnilin incelenen arı ürünleri arasında en iyi hepatoprotektör olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak çalışmada apilarnilin immüno-uyarıcı etkilerinin yanında aynı zamanda karaciğer dokusundaki kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürdüğü ve glikojen içeriğini arttırdığı tespit edilmiştir (Vasilenko ve ark., 2005). Vasilenko ve ark.,'nın (2002) diğer çalışmalarında apilarnilin karaciğerde kolesterolün safra asidine dönüşümünü artırarak karaciğerdeki kolesterol ve trigliserit seviyelerinde net bir azalmayla hipolipidemik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Vasilenko ve ark., 2002). LPS kaynaklı endotoksik karaciğer modelinde apilarnilin otofaji mekanizması üzerindeki potansiyel koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmada apilarnilin LPS'nin neden olduğu sepsise karşı olası bir koruyucu etki oluşturduğu tespit edilmiştir. Apilarnil, otofaji yolunun aktivitesini artırarak ve LPS ile arttırılan LC3 ve P62 protein ekspresyonunda önemli bir azalma sağlayarak olumlu etkiler göstermektedir. (Doğanyığıt ve ark., 2020c). Apilarnilin sıçanlarda LPS ile indüklenen karaciğer hasarı üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka çalışmada sadece LPS uygulanan sıçanların karaciğer dokularında genişlemiş kan damarları, piknotik çekirdeklerde hepatosit hasarı ve enflamatuar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Kontrol ve API uygulanan gruplarda karaciğer örneklerinde TUNEL pozitif hücre sayısının LPS grubuna göre azaldığı bulunmuştur. LPS+API uygulanan gruplarda LPS grubuna göre TUNEL pozitif hücrelerin sayısı önemli bir düşüş göstermiştir. SOD ve CAT seviyeleri LPS uygulamasında düşerken XOD, MDA ve TCN 1 seviyelerini artmıştır. DNA hasarının LPS grubunda, LPS + API grubuna göre önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. NF-KB, TNF-a, HMGB-1, IL-1 p, IL-6, iNOS, TLR4 ekspresyonunun LPS uygulamasıyla arttığı, LPS+API uygulamasının ise bu artışı azalttığı bildirilmiştir. Buna göre apilarnil, TLR4/HMGB-1/NF-κB sinyal yolunu inhibe ederek pro inflammatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak LPS'nin neden olduğu karaciğer hasarını önlediği tespit edilmiştir (Doğanyığıt ve ark.,2020a).

Apilarnilin, bağışıklık sistemini (dalak tarafından antikor üretimini ve T lenfositlerin bağışıklık tepkisini uyararak) uyarmasının yanı sıra oksidatif stres parametrelerini ve kardiyovasküler atak nedeniyle ölüm riskini de azaltabileceği ifade edilmiştir (Sawczuk ve ark., 2019). Apilarnilin kimyasal bileşimi incelendiğinde; **içerdiği dengeli** esansiyel amino asit dağılımı, 30 yağ asidi (üç doymamış asit dahil), bir dizi mono-

di- ve trioksi asitler, yağ asidi esterleri, gliseritler, fosfogliseritler, steroller, suda ve yağda çözünen vitaminler ve çeşitli eser elementler (demir, çinko, bakır, kobalt, manganez vb. dahil) (Vasilenko ve ark., 2005) yanında yüksek miktardaki kükürtlü amino asit (Margaoan ve ark., 2017) ve kolin (Finke, 2005) miktarı da apilarnilin hepatoprotektif ve hipolipidemik etkisini sağlamaktadır. Çünkü metiyonin ve kolin, metil grubu (CH₃) vericisi olarak görev yapmakta ve metabolik fonksiyonların sürekliliğini sağlamanın yanında serum lipoprotein döngüsünü düzenleyerek karaciğer yağlanmasını önleyebilmektedirler (Zhang ve ark., 2010). Apilarnil, antioksidan özellik göstererek (Bärnuțiu, 2013) dokularda ve kanda antioksidan bir enzim olan SOD seviyesini arttırırken lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesini azaltabilmektedir (Sawczuk ve ark., 2019). Bu özellik temel olarak yapısındaki zengin polifenollerden kaynaklanmaktadır (Bärnuțiu, 2013). Ayrıca apilarnilde arı sütünden daha fazla bulunan koenzim Q10 en önemli hücresel antioksidanlardan biridir (Hryniewicka ve ark., 2016). Koenzim Q10, elektron taşıyıcı ve hareketli element olarak mitokondriyal solunum zincirinde yer almaktadır. Bunun yanında düşük yoğunluklu lipoproteinleri oksidasyon işlemlerine karşı korumaktadır ve tokoferil radikallerinin yenilenmesinde görev almaktadır (Siemieniuk and Skrzydlewska, 2005).

Apilarnilin böbrekler üzerinde etkisini incelemek için erkek sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, LPS uygulanan grup ile LPS+Apilarnil uygulanan grup kıyaslandığında böbrek hücreleri DNA hasarı LPS uygulanan grupta önemli artış göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre artan apilarnil dozları, sıçanlarda LPS kaynaklı nefrotoksisite ile önemli ölçüde azaltılmıştır, fakat tamamen yok edilememiştir (Doğanyigit ve ark.,2019a). Erkek sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, LPS ile oluşturulan sepsis modelinde apilarnilin, TLR4/NF-κB yolağında inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve böbreklerdeki inflamasyonu azaltmasıyla birlikte apoptoz üzerine anti-apoptotik etkileri olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden apilarnil, sepsis kaynaklı böbrek hasarına karşı nefroprotektif potansiyele sahip terapötik bir hedef olarak kullanılabilir (Inandiklioglu ve ark., 2021).

Apilarnilin (API) LPS ile indüklenmiş akciğer hasarı üzerindeki etkisini araştırmaya yönelik çalışmada, LPS'nin akciğer örneklerinde hiperemi, alveolar içi hiperemi, hücresel infiltrasyon ve artmış hücresel anormal proliferasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. LPS gruplarına 04 g/kg veya 0,8 g/kg apilarnil uygulaması LPS'nin neden olduğu dejeneratif bozuklukları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Hem API hem de API ile tedavi edilen gruplarda TUNEL pozitif hücre sayısında, LPS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş incelenmiştir. Sonuç olarak, sıçanlara uygulanan apilarnilin, LPS'nin neden olduğu

akciğer hasarını önleyebileceği ortaya konmuştur (Doğanyığıt ve ark., 2020b).

Apilarnil ekstraktının, egzersiz sonucu oluşan yorgunluğun azaltılmasına yardımcı olacak fonksiyonel bir gıda özelliği taşıdığı bildirilmektedir (Du Yinggang ve Xiaoqing, 2004; Kogalniceanu ve ark., 2010). Aslavital ve Apilarnil uygulamasının, fiziksel efforta kullanılan glukodik metabolizma üzerindeki etkileri incelenmiştir. Fiziksel aktiviteye maruz bırakılan sıçanlar ile yapılan hayvan deneyleri, apilarnilin enerji üretimi üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu göstermiştir (Kogalniceanu ve ark., 2010). Wistar beyaz sıçanlarda yüzdürme yapılarak gerçekleştirilen bir efor çalışmasında apilarnilin oksidatif prosesleri hızlandırarak enerjinin kullanımını arttırdığı, kas glikojen seviyesi ile birlikte yorgunluğu azalttığı bildirilmiş ve performansı korumak için enerji sağlayan kaynaklarla birlikte verilmesi gerektiği önerilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre apilarnil glikoz metabolizması üzerinde katabolik etkiye sahiptir ve kas glikojen tüketiminde ciddi etkileri olabilmektedir (Kogalniceanu ve ark., 2010). Ayrıca apilarnil anabolik etkisiyle kas yetkinliğini arttırdığı için yarış atlarının diyetlerinde kullanılabilir (Yücel ve ark., 2017b). Apilarnilin homojenat halinde 1 g/kg sıçan dozunda verilmesinin bile egzersiz sonrası karaciğerdeki glikojen miktarını arttırmayı ve kaybedilen glikojenin hızlı bir şekilde depolanmasını sağladığı gösterilmiştir (Du Yinggang ve Xiaoqing, 2004). Apilarnil, esansiyel amino asit içeriği bakımından dengeli bir durumda olmasının yanında ana arı larvası ve arı sütünden daha fazla glutamat içermektedir. Buna bağlı olarak apilarnilin glikojen birikimi sağlama özelliği (Du Yinggang ve Xiaoqing, 2004; Vasilenko ve ark., 2005), dengeli esansiyel amino asit içeriği ve yüksek olan glutamat seviyesi ile de ilgili olabilir (Margaoan ve ark., 2017). Çünkü glutamat karaciğerde protein ve glikojen birikimini arttırabilmektedir (Karaca ve ark., 2018).

Apilarnilin diğer etkilerinden biri de nöroprotektif olmasıdır. Apilarnilin, LPS ile indüklenen sinir hasarına karşı beyindeki SOD ve CAT seviyelerindeki azalmanın önüne geçtiğini bildirmişlerdir. Bunun yanında beyindeki MDA, XOD ve testican-1 seviyelerindeki artışı azalttığı gözlenmiştir. Sepsise bağlı dejenere nöron sayısı ve sepsisin neden olduğu yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri (TNF- α , IL-6, IL-1 β) apilarnilin dozunun artmasıyla azalmıştır. Buna ek olarak apilarnilin artan dozlarının beyinde sepsise bağlı apoptozu engellediği gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre apilarnil beyindeki proinflatuar proteinlerin salgılanmasını azaltır, oksidatif stresi azaltır ve apoptozu azaltarak nöron sayısını korumaktadır. Tüm bu veriler ışığında apilarnilin sepsis modelinde beyin hasarına karşı nöroprotektif potansiyeli ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte apilarnilin beyin ve sinir hasarına karşı etkisi yeni terapötik

hedeflere katkıda bulunma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Hamamcı ve ark.,2020).

Köpeklerin endokrin ve metabolik durumlarının apilarnil yardımıyla düzeltilmesi üzerine yapılan çalışmada; köpeklerin iki ay boyunca 15 mg/kg oranında günlük apilarnil alımının, tiroksin, testosteron, kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, toplam protein, globulinler ve lökositlerin kan seviyelerinin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Efanova ve ark., 2019). Bu olumlu etkileri sayesinde apilarnil, endokrin rahatsızlıklarda ve metabolik süreçlerde kullanılabilir.

Sarı prenses balıklarında anaçların (erkek ve dişi) apilarnil ile beslenmesinin vücut kompozisyonu ve fertilité performansına etkilerinin incelendiği çalışmanın 1. aşamasında (30 gün); kontrol grupları (KD=kontrol dişi ve KE=kontrol erkek) ve apilarnil ile beslenen gruplar (AD=apilarnil dişi ve AE=apilarnil erkek) karşılaştırıldığında boy bakımından apilarnil ile beslenen grupların kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenirken ağırlık artışı bakımından farklılık görülmediği tespit edilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında (60 gün) gruplar arasında ağırlık ve boy bakımından bir fark gözlenmemiştir. Elde edilen bilgiler ışığında apilarnilin büyümeyi ağırlıkça değil, boyca etkilediği söylenebilir. Üreme performansı sonuçları açısından; toplam canlı sayısında KD+AE grubu (198) ilk sırada yer almıştır. Balıkların deneme sonu vücut kompozisyonundaki besin madde içeriği incelendiğinde apilarnil ile beslemede nem ve protein oranlarının değişmediği, kül oranının azaldığı ve yağ oranının ise sadece kontrol grubunda yüksek çıktığı gözlenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilere göre sarı prenses anaç balıkları apilarnili iyi bir şekilde değerlendirebilmektedir. Kovanlarda istenmeyen ve artık madde olarak görülen apilarnil, balıklar için yem kaynağı olarak değerlendirilebilir ve bu şekilde atıl olan besin değeri yüksek apilarnilin balıkların büyüme ve gelişmesinde değerlendirilmesi sağlanabilir. Bu açıdan baktığımızda yem sektöründe sürdürülebilir, dengeli ve ekonomik ham madde sağlama açısından apilarnil balıklar için yem kaynağı olarak kullanılabilir ve balıkların büyüme ve gelişmesinde değerlendirilebilir (Şahin, 2020).

SONUÇ

Apilarnil yapısındaki bileşikler nedeniyle androjenik, anabolik, hepatoprotektif, renoprotektif, nöroprotektif, üretrotropik, hipolipidemik, biyolojik uyarıcı, immünmodülatör, enerji verici ve hücre yenilenmesini uyarıcı ve daha birçok özellikleriyle çok yönlü bir doğal üründür (Sawczuk ve ark., 2019 Sidor ve D' zagan, 2020; Hamamcı ve ark., 2020; Inandiklioglu ve ark., 2021; Hroshovyive ve ark., 2021; Sidor ve ark., 2021). Sonuç olarak, apilarnil besin açısından zengin, az bilinen bir arıcılık ürünü olup hayvan beslemede ve hayvan sağlığını koruma ve hastalıkların

tedavisinde ucuz, güvenli ve etkili bir doğal madde olarak kullanılabilir (Hroshovyi ve ark., 2021). Daha fazla farkındalık yaratmak ve nitelikli apılarnilin üretimini etkilemek için çok değerli bir besin içeriğine sahip apılarnilin hayvan sağlığı ve beslenmesine katkısı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Altan, Ö., Yücel, B., Açıkgöz, Z., Şeremet, Ç., Kösoğlu, M., Turgan, N., Özgönül, A. (2013). Apilarnil reduces fear and advances sexual development in male broilers but has no effect on growth. *British poultry science*, 54(3), 355-361.
- Altinkurt, N. G. (2017). An evaluation on different beekeeping investment models from young beekeeper point of view. Paper presented at the 45th Apimondia International Apicultural Congress, İstanbul, September 29 - October 4.
- Andritoiu, C. V., Andrițoiu, V., Cuciureanu, M., Nica-Badea, D., Bibire, N., Popa, M. (2014a). Effect of apitherapy products against carbon tetrachloride-induced toxicity in Wistar rats. *Romanian journal of morphology and embryology*, 55(3), 835-847.
- Andritoiu, C. V., Ochiuz, L., Andritoiu, V., Popa, M. (2014b). Effect of apitherapy formulations against carbon tetrachloride-induced toxicity in Wistar rats after three weeks of treatment. *Molecules*, 19(9), 13374-13391.
- Anonim. (2022). Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_05_1687 Erişim Tarihi:14.01.2022.
- Aoşan, C. (2016). Apitherapy in the daily practice clinical applications. *Apimedita and Apiquality Forum Rome*, Page: 42. November 22-24.
- Atmaca, G. (2004). Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*, 45(5), 776-788.
- Bărnuțiu, L.-I. (2013). Biological properties evaluation of the quality markers from royal jelly and apilarnil. *Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca*, Kaloşvar.
- Bărnuțiu, L.I., Mărghitaş, L., Dezmiorean, D., Bobiş, O., Mihai, C., Pavel, C. (2013). Physicochemical composition of Apilarnil (bee drone larvae). *Lucrări Ştiinţifice-Seria Zootehnie*, 59, 199-202.
- Bogdanov, S. (2016). Royal jelly, bee brood: composition, nutrition, health. *The Royal Jelly Book*. Editör: Bogdanov, S. Muehlethurnen, Switzerland: Blackburn Beekeepers.
- Bolatovna, K., Rustenov, A., Eleuqaliev, N., Omirzak, T., Akhanov, U. (2015). Improving reproductive qualities of pigs using the drone brood homogenate. *Biol Med (Aligarh)*, 7(2), 1-3.
- Boryayev, G., Kistanova, Y., Zdrovyeva, Y., Nosov., A. (2017). Influence of homogenate of drone brood on biochemical parameters of blood and productivity of growing pigs. *The 3rd Int. Symp. on EuroAsian Biodiversity (Minsk)*.
- Bruneau, E. (2015). First steps for good beekeeping practices-guide for apitherapy products. *Apitherapy Symposium Book of Abstracts* Page:40.

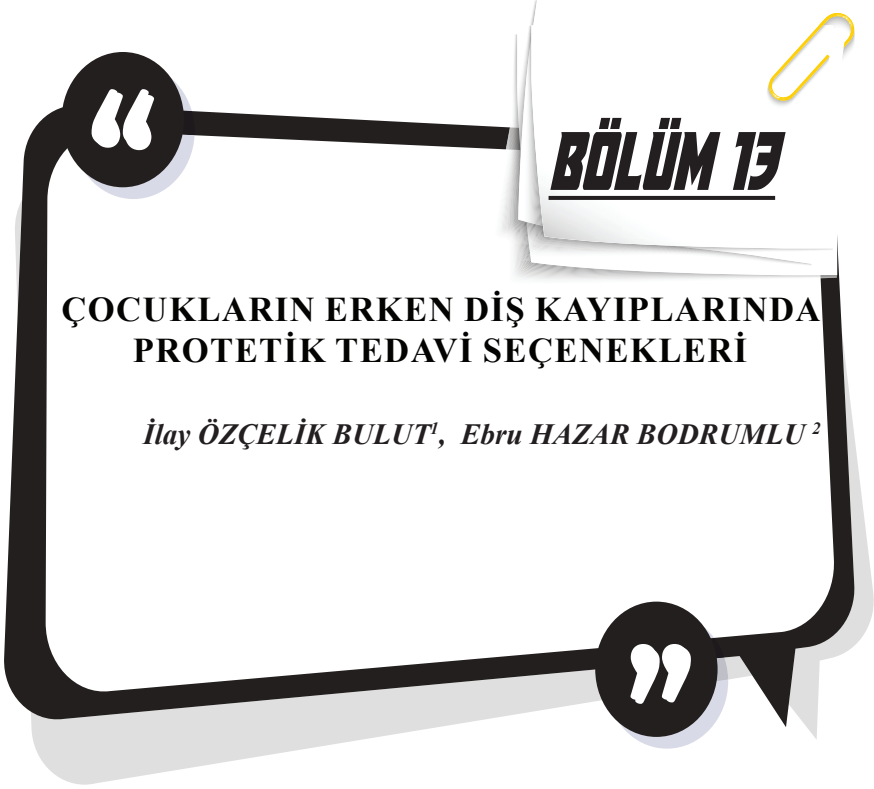
- Çakmak, İ., Seven Çakmak, S. (2016). Beekeeping and recent colony losses In Turkey. *Uludag Bee Journal*, 16(1).
- Doğanyığıt, Z., Silici, S., Kaymak, E., Okan, A., Pandır, D., (2019a). LPS'nin böbrek DNA'sı üzerine akut toksik etkisi ve apilarnilin koruyucu rolü. *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences*, 2: 111-114.
- Doğanyığıt, Z., Silici, S., Kaymak, E., Aslı, O., Akın, A. T., Pandır, D. (2019b). Apilarnilin'in erkek sıçanlarda lipopolisakkarite (lps) bağlı testis toksisitesine karşı koruyucu rolünün belirlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, 9(2), 146-154.
- Doğanyığıt, Z., Okan, A., Kaymak, E., Pandır, D., Silici, S. (2020a). Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/ HMGB1/ NF- κ B pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 125: 1099672. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109967>.
- Doğanyığıt, Z., Kaymak, E., Okan, A., Pandır, D., Silici, S. (2020b). Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced lung injury in rats. *Mellifera*, 20(1), 3-15.
- Doğanyığıt, Z., Köklü, B., Üner, A., Okan, A., Kaymak, E., Silici, S. (2020c). The effect of apilarnil on the autophagia against lipolysaccarite-based sepsis in liver. *New Trend Med Sci*, 1(2), 84-89.
- Du Yinggang, Z. Q. W. Z., Xiaoqing, C. C. M. (2004). A study of anti-fatigue function with drone larvae. *Apiculture of China*, 5, 002.
- Efanova, N., Osintseva, L. A., Osina, L. M., Batalova, S.V., Mikhailova, D. S. (2019). Correction of endocrine and metabolic status of dogs with the help of drone homogenate. *2(24)*, 64-68.
- Erdem, B. and Özkök, A. (2017). Can food supplement produced from apilarnil be an alternative to testosterone replacement therapy?. *Hacettepe J. Biol. & Chem.*, 45(4), 635–638.
- Erdem, S. (2021). Bingöl ilinde elde edilen ham ve liyofilize apilarnilin biyoaktif özelliklerinin belirlenmesi. *Arı Ve Arı Ürünleri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Bingöl*.
- Fennell, M. J., Radeckl, S. V., Proudman, J. A. and Scanes, C. G. (1996). The suppressive effects of testosterone on growth in young chickens appears to be mediated via a peripheral androgen receptor; studies of the antiandrogen ICI 176,334. *Poultry Science*, 75, 763-766.
- Finke, M. D. (2005). Nutrient composition of bee brood and its potential as human food. *Ecology of food and nutrition*, 44(4), 257-270.
- Hamamcı, M., Doganyığıt, Z., Silici, S., Okan, A., Kaymak, E., Yılmaz, S., Tokpınar, A., Inan, L. E. (2020). Apilarnil: a novel neuroprotective candidate. *Acta Neurologica Taiwanica*, 29(2), 33-45.

- Hrassnigg, N., and Crailsheim, K. (2005). Differences in drone and worker physiology in honeybees (*Apis mellifera*). *Apidologie*, 36(2), 255-277.
- Hroshovyi, T., Dobrynchuk, M., Pavliuk, B., Chubka, M. (2021). Drone brood—As a raw material for the manufacture of medicines and dietary supplements. *Sciences of Europe*, 63, 36-39.
- Hryniewicka, M., Karpinska, A., Kijewska, M., Turkowicz, M. J., Karpinska, J. (2016). LC/MS/MS analysis of α -tocopherol and coenzyme Q10 content in lyophilized royal jelly, beebread and drone homogenate. *Journal of Mass Spectrometry*, 51(11), 1023-1029.
- Hu, F., Li, Y. (2001). Nutritive value and pharmacological actions of Italian worker bee larvae and pupae. Paper presented at the Proc.37th Int. Apic. Congr., Durban, South Africa., 28 Oct-1 Nov 2001.
- Inandiklioglu, N., Doganyigit, Z., Okan, A., Kaymak, E., Silici, S. (2021). Nephroprotective effect of apilarnil in lipopolysaccharide-induced sepsis through TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Life Sciences*, 284, 119875.
- Isidorov, V. A., Bakier, S., Stocki, M. (2016). GC-MS investigation of the chemical composition of honeybee drone and queen larvae homogenate. *Journal of Apicultural Science*, 60(1), 111-120.
- Izuta, H., Chikaraishi, Y., Shimazawa, M., Mi-shima, S., Hara, H. (2009). 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a major fatty acid from royal jelly, inhibits VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 6(4), 489-494. doi:10.1093/ecam/nem152.
- Jegede, A. (2022). Top 10 largest honey producing countries in the world. <https://www.trendrr.net/6124/top-10-largest-honey-producing-countries-world-famous-best/>. Son erişim tarihi: 10.01.2022.
- Karaca, M., Martin-Levilain, J., Grimaldi, M., Li, L., Dizin, E., Emre, Y., Maechler, P. (2018). Liver glutamate dehydrogenase controls whole-body energy partitioning through amino acid-derived gluconeogenesis and ammonia homeostasis. *Diabetes*, 67(10), 1949-1961.
- Kistanova, E., Zdoroveva, E., Nevitov, M., Nosov, A., Vysokikh, M., Sukhanova, I., Vishnyakova, P., Abadjieva, D., Ankova, D., Rashev, P., Boryaev, G. (2020). Drone brood fed supplement impacts on the folliculogenesis in growing gilts. *Veterinarski Arhiv*, 90 (6), 583-592.
- Kogalniceanu, S., Lancrajan, I., Ardelean, G. (2010). Changes of the glucidic metabolism determined by the physical effort of the treatment with the aslavital and apilarnil. *Jurnal Medical Aradean (Arad Medical Journal)*, 13(3), 33-41.
- Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping (1. Basım). Rome: Food & Agriculture Org.

- Lawrence, T. L. J. and Fowler, V. R. (2002). Growth of farm animals. Second edition. CABI Publishing, Wallingford, Oxon, OX10 8 DE UK. ISBN 0 85199 484 9. pp.120-145.
- Lazaryan, D. (2002). Comparative amino acid analysis of bee brood. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 36(12), 680-682.
- Lazaryan, D. S., Sotnikova, E. M. (2003). Determining the content of sulfohydryl groups in bee brood proteins. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 37(12), 681-682.
- Luyckx, J., Baudouin, C. (2011). Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 5, 577-581.
- Margaon, R., Marghițaș, L. A., Dezmirean, D. S., Bobiș, O., Bonta, V., Catana, C., Urcan, A., Mureșan, C. I., Margin, M. G. (2017). Comparative study on quality parameters of royal jelly, apilarnil and queen bee larvae triturate. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science & Biotechnologies*, 74(1).
- Mitrofanov, D. V., and Budnikova, N. V. (2021). Influence of technology on the quality indicators of the composition of drone brood and royal jelly. *International Conference on Agricultural Science and Engineering*, 845, 1-6, doi:10.1088/1755-1315/845/1/012060.
- Morara, I. (2010). Apitherapy with drone larvae. Paper presented at the Apimondia: First World Conference on Organic Beekeeping, Sunny Beach, Bulgaria, 27 – 29 August 2010.
- Muraviev, D. W., Kalatzinskaja, A. M. (2014). Drone homogenate and hens productivity. *Viestnik Kazanskovo GAU*, 1, 132-134.
- Ram, S. K. M., Jayapal, N., Nanaiah, P., Aswal, G. S., Ramnarayan, B., Taher, S. M. (2014). The therapeutic benefits of bee venom. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 3, 377-381.
- Sawczuk, R., Karpinska, J., Miltyk, W. (2019). What do we need to know about drone brood homogenate and what is known. *Journal of Ethnopharmacology*, 245, 111581.
- Sawczuk, R., Karpinska, J., Filipowska, D., Bajguz, A., Hryniewicka, M. (2022). Evaluation of total phenols content, anti-DPPH activity and the content of selected antioxidants in the honeybee drone brood homogenate. *Food Chemistry*, 368, 130745.
- Seres, A. (2014). Sexual hormone effects of honeybee (*Apis mellifera*) drone milk in male and female rats. University of Szeged, University of Szeged, Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy.
- Seres, A. B., Ducza, E., Bathori, M., Hunyadi, A., Beni, Z., Dekany, M., Gaspar, R., (2013). Raw drone milk of honeybees elicits uterotrophic effect in rats: evidence for estrogenic activity. *J. Med. Food*, 16(5), 404-409.

- Seres, A., Ducza, E., Báthori, M., Hunyadi, A., Béni, Z., Dékány, M., Haja-gos-Tóth, J., Verli, J., Gáspár, R. (2014). Androgenic effect of honeybee drone milk in castrated rats: Roles of methyl palmitate and methyl oleate. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(2), 446-453.
- Shoinbayeva, K. B., Omirzak, T., Bigara, T., Abubakirova, A., Dauylbay, A. (2017). Biologically active preparation and reproductive function of stud rams. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (3), 184-191.
- Shostya, A. M., Yemets, Y. M., Kuzmenko, L. M., Moroz, O. G., Stupar, I. I. (2019). The influence of drone larvae homogenate on prooxidant-antioxidant homeostasis in gilts in the period of puberty. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, 4, 134-140.
- Sidor, E., D'zukan, M. (2020). Drone brood homogenate as a natural remedy for treating health care problem: A scientific and practical approach. *Molecules*, 25, 5699; doi:10.3390/molecules25235699.
- Sidor, E., Miłek, M., Tomczyk, M., and D'zukan, M. (2021). Antioxidant activity of frozen and freeze-dried drone brood homogenate regarding the stage of larval development. *Antioxidants*, 10, 639. <https://doi.org/10.3390/antiox10050639>.
- Siemieniuk, E. and Skrzydlewska, E. (2005). Coenzyme Q10: its biosynthesis and biological significance in animal organisms and in humans. *Adv. Hyg. Experim. Med.*, 59, 150-159.
- Silici, S. (2019). Chemical content and bioactive properties of drone larvae (apilarnil). *Mellifera 2019*, 19(2), 14-22.
- Silici, S. (2020). Bilimsel gerçeklerle apiterapi. 1.baskı. Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2020.
- Sönmez, M. (2019). Apilarnil, işçi arı larvası ve kraliçe arı larvasının biyokimyasal karşılaştırılması. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Suleiman, J. B., Bakar, A. B. A., and Mohamed, M. (2021). Review on bee products as potential protective and therapeutic agents in male reproductive impairment. *Molecules*, 26, 3421.
- Şahin, P. (2020). Sarı prenses balığı (*Labidochromis Caeruleus* Fryer, 1956) anaçlarının erkek bal arısı larvası (apilarnil) ile beslenmesinin üreme performansı ve vücut kompozisyonuna etkilerinin araştırılması. Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkçılık Teknolojisi Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- Şeremet Tuğalay, Ç., Altan, Ö. (2020). Anti-ageing effects of dietary bee products and calorie restriction on semen production and oxidative damage in older broiler breeder males. *Slov Vet Res*, 57 (4), 149–57. DOI 10.26873/SVR-954-2020.

- Topal, E., Yücel, B., Kösoğlu, M. (2015). Arı ürünlerinin hayvancılık sektöründe kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 56(2), 48-53.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2019). Arıcılık. TÜİK. http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1002. Son erişim tarihi: 04.03.2019.
- Vasilenko, Y. K., Klimova, O., Lazaryan, D. (2002). Biological effect of drone brood under chronic hyperlipidemia conditions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 36(8), 434-436.
- Vasilenko, Y. K., Klishina, I., Lazaryan, D. (2005). A comparative study of the immunotropic and hepatotropic action of beekeeping products in rats with drug-induced hepatitis. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 39(6), 319-322.
- Yavuz, A., Azar, İ., Özcan, A., Çetin, V. (2020). Hayvansal gıdalarda antibiyotik kalıntıları. *Gıda ve Yem Bilimi - Teknolojisi Dergisi*, 24, 8-15.
- Yemets, Y. M. (2020). Dietary effects of drone larvae homogenate on the homeostatic constants and the reproductive capacity of Large White gilts. *Translational Research in Veterinary Science*, 3(2), 27-39.
- Yücel, B., Acikgoz, Z., Bayraktar, H., Seremet, C. (2011). The effects of Apilarnil (Drone bee larvae) administration on growth performance and secondary sex characteristics of male broilers. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10(17), 2263-2266.
- Yücel, B., Kösoğlu, M. (2015). Apiterapi'de Apilarnil. Arı ürünleri ve sağlık apiterapi. Editör: Akçiçek, E. & Yücel, B. İzmir: SİDAS.
- Yücel, B., Açıkgöz, Z., Altan, Ö., Bayraktar, H. (2017a). The efficacy of apilarnil administration on sex characteristics of male broilers. 45th APIMONDIA INTERNATIONAL APICULTURAL CONGRESS Septembe 29 - October 4, 2017a / Istanbul – TURKEY.
- Yücel, B., Kandemir, Ç., Taskın, T., Kosum, N. (2017b). Using facilities of apilarnil (bee drone larvae) in animal breeding. 45th Apimondia International Apicultural Congress September 29 - October 4, 2017/ Istanbul – TURKEY.
- Yücel, B., Sahin, H., Yıldız, O., Kolaylı, S. (2019). Bioactive components and effect mechanism of apilarnil. *J. Anim. Prod.*, 60 (2), 125-130.
- Zhang, Y.-K. J., Yeager, R. L., Tanaka, Y., Klaassen, C. D. (2010). Enhanced expression of Nrf2 in mice attenuates the fatty liver produced by a methionine- and choline-deficient diet. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 245(3), 326-334.



1 Araş Gör. Dt., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-9706-4868

2 Doç. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-3474-5583

Giriş

Çocuklarda süt ve daimi dişlerin erken kaybının nedenleri arasında erken çocukluk çürükleri, travma, çeşitli genetik hastalıklar (Ektodermal displazi (ED), Papillon-Lefèvre sendromu, amelo/dentinogenesis imperfecta, vb.), çoklu çürükler ve komplikasyonları bulunmaktadır. Erken diş kayıpları konuşma ve çiğneme fonksiyonunu, estetik ve orofasiyal yapıların normal gelişimini büyük ölçüde etkileyerek; duygusal bozukluklara, sosyal uyumda zorluklara ve çocuğun genel refahı, özgüveni üzerine olumsuz etkilere neden olabilir (Dimova-Gabrovska, Dimitrova, ve Mitronin, 2018; Vulićević vd., 2017). Yapılan araştırmalar dişleriyle ilgili ciddi problemleri olan, gülümsemesinden dolayı üzgün veya utanan çocukların sosyal ilişkiden kaçınmak için önemli ölçüde daha sınırlı olduğunu, okula gitmeme olasılıklarının daha yüksek olduğunu, uyku problemleri olduğunu ve eğitim faaliyetlerinde diğer çocuklara göre daha az başarılı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çocuklara yapılacak olan protetik tedavilerin anatomik gereksinimleri, fizyolojik ve psikolojik özellikleri karşılaması gerekmektedir (Dimova-Gabrovska vd., 2018).

Protez rehabilitasyonu hastanın görünümünü, çiğneme ve kas fonksiyonunu eski haline getirmek, fonetiği korumak ve geliştirmek, zararlı oral alışkanlıkların gelişmesini önlemek, olası psikolojik rahatsızlıkları en aza indirmek için gereklidir (Hugar, Shigli, Ravindranath Reddy ve Roshan, 2011).

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, oral hijyen alışkanlıkları, mevcut dişlerin durumu ve sayısı, tedaviden beklentisi ve sosyoekonomik durumu değerlendirilmelidir. Seçenekler arasında tam veya bölümlü hareketli protezler, sabit bölümlü protezler, overdenture protezler ve implant tedavileri yer almaktadır.

Hareketli Bölümlü Protezler

Hareketli bölümlü protezler mukozadan ve/veya doğal dişlerden destek alan, diş kayıplarını ve bu bölgede bulunan ilişkili dokuları yerine koymayı amaçlayan apareylerdir (Dean, 2016). Akrilik protezler estetik ve doku dostu olmalı, destek, tutuculuk ve stabilite gibi mekanik özellikler elde etmek için mevcut tüm anatomik ve fizyolojik faktörler kullanılmalıdır (Walmsley, 2003). Farklı ölçü tekniklerinin kullanılması, uygun kroşelerin seçilmesi, protezlerin uygun şekilde uzatılması ve uyumlu bir oklüzyonun sağlanması, yeterli bir akrilik bölümlü protez yapmak için anahtar faktörlerdir (Holmes, 2001).

Doku destekli kısmi protezler, uzun süre dişsiz kalınması durumunda, çekim veya travmatik diş kaybının hemen ardından kemik rezorpsiyonu ve remodellingi beklendiğinde, şiddetli hipodonti vakalarında, kalıtsal

durumlarda veya kist/tümör ameliyatları sonrası endikedirler (Bhalla vd., 2013). Hareketli bölümlü protezler kolay, kısa sürede ve düşük maliyet ile üretilebilmektedir. Dayanak olarak kullanılan dişlerde invaziv bir hazırlık yapılması gerekmemektedir. Bu protezleri hastanın kendisinin takıp çıkarması kolaydır (Walmsley, 2003). Uyumlu renk, boyut ve formdaki yapay dişlerin doğala yakın dizilmesiyle, iyi bir estetik sağlamaktadırlar (Dean, 2016). Bunun yanı sıra hareketli bölümlü protezler kötü retansiyon ve stabilite, progresif alveolar kemik rezorpsiyonu gibi protez sonucunu tehlikeye atan faktörlere sahip olabilir (Bidra, Martin ve Feldman, 2010; Vergo, 2001). Uygun şekilde üretilmezse, altta yatan dokularda daha fazla hasar oluşarak destek dişlerde periodontitis ve çürüklere neden olur. Mukavemet de önemli bir sorundur ve protezin kırılma ihtimali vardır (Walmsley, 2003). Kist ve tümör ameliyatları sonrasında kullanılan diş destekli protezler, çeşitli komplikasyonlarla birlikte ülserasyon ve enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle bu protezler yumuşak mukoza ve kemik dokulara baskı uygulamayacak şekilde, retansiyonu kroşe ve okluzal restlerle sağlanarak hazırlanmalıdır (Vulićević vd., 2017)

Poliamid esaslı protezler, yüksek uyurlanabilirlikleri ve esneklikleri sayesinde özellikle süt ve karışık dişlenme döneminde günümüzde daha sık kullanılmaya başlanmıştır (Vulićević vd., 2017). Güçlü ve esnek yapısı sayesinde ağızdaki çeşitli koşullara iyi uyum sağlayabilmekte, stres kırıcı görevi görerek protez de oluşabilecek gerilimin dağılımını sağlamaktadır (Kalaskar ve Kalaskar, 2013). Bükülme olması halinde bile eski şekline ve konumuna geri dönebilmektedir. Yarı saydam özellikteki bu materyaller, alttaki dokunun rengini yansıttıkları ve metal kroşe bulundurmadıkları için iyi estetik özellik sağlamaktadır. Metal kroşeli protezlerde olduğu gibi kalan dişlerin oklüzal yüzeylerinde modifikasyona ihtiyaç duyulmamaktadır. Ayrıca monomer ve metal içermedikleri için biyouyumludurlar ve alerjik olaylara yol açmamaktadırlar (Jain, 2015; Thakral, Aeran, Yadav ve Thakral, 2012). Esnek protezler genellikle geçici uygulamalar için dizayn edilmektedir. Su absorbe ederek renk değiştirmeleri; kırılma olasılığı nedeniyle metal gibi ince kesitler haline getirilememesi; daha hacimli üretilmeleri gerektiği için proteze alışılmasının daha uzun sürebilmesi; metal gibi sıcak ve soğuğu iletmemesi; maliyetinin daha yüksek olması; daha uzun koltuk süresi gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Kırılan esnek protezin tamiri zordur ve üzerine herhangi bir ekleme yapılması mümkün değildir, bu durumda röbazaj önerilmektedir (Jain, 2015; Thakral vd., 2012).

Erken çocukluk çürüklerinde ve diş kayıplarında veya düzensiz şekilli dişlerin varlığında hipo ve oligodonti ile kombinasyon durumunda metal, teleskopik, kompozit kronların da kullanıldığı kombine protez vakaları tanımlamaktadır (Dimova-Gabrovska vd., 2018). Teleskopik

kuron sistemlerinin, oklüzal yüklemeyi dayanak dişin uzun eksenine iletmeleri sayesinde geleneksel kroşeli sisteme göre protezlerde daha etkili tutuculuk sağladığı kanıtlanmıştır. Bu sistemin daha karışık laboratuvar prosedürlerinin olması ve maliyeti dezavantajdır (Akagawa, Seo, Ohkawa, Tsuru, 1993).

Çocuklarda protetik tedaviye karar verme sürecinde posterior dişlerin varlığı, yüz estetiği, dudak desteği, mevcut doğal dişlerin sayısı ve boyutu ve oklüzal dikey boyutun etkili olduğu belirtilmiştir (Maroulakos, Artopoulou, Angelopoulou, ve Emmanouil, 2016). Çocuklarda protezler, dişler sürdüğünde veya yer değiştirdiğinde modifikasyona izin verecek şekilde büyüme paterni göz önünde bulundurularak tasarlanmalıdır (Jepson vd., 2003). Maksiller protezler tüm damağı kaplamalıdır. Süt kanin dişlerin etrafında kroşe kullanıldığında, süren daimi kesici dişlerin yerleşmesi için uygun zamanda çıkarılmalıdır. Lingual barlı mandibular protezde, diş arkındaki değişiklikleri karşılayabilmesi için bar yumuşak dokudan 2 mm uzakta dizayn edilmelidir. Gerekliğinde protezler diş çekilmeden önce yapılarak immedat protez ve yer tutucu olarak kullanılabilir. Dişler boşluklarla ve yetişkin protezlere göre daha dikey bir eksende yerleştirilmelidir. Çocuk büyüdükçe, daimi diş germlerinin sürmesine izin vermek için gerektiğinde apareyin bir kısmı aşındırılabilir (Gupta, 2014).

Diş hekiminin, çocuğu tedavi sürecinde iş birliği yapmaya teşvik etmesi için “söyle, göster, yap” tekniğiyle davranış yönlendirilmesi önerilmektedir (Dimova-Gabrovska vd., 2018) Bhargava ve ark., iş birliği sağlanamayan çocuklarda mevcut düzensiz şekilli, ancak sağlam süt dişlerinin restore edilmemesini, doğrudan overdenture protezlerle kapatılmasını önermektedir (Bhargava, Sharma, Popli ve Bhargava, 2010). Erken yaşlarda kullanılan protez ile çocuklarda Sınıf III çene ilişkisinin gelişmesinin önlenilebileceği ve çocuklar büyüdükçe normal iskelet gelişimini kolaylaştırabileceği belirtilmiştir (Ou-Yang, Li ve Tsai, 2019). Yapılan bir çalışmada doku destekli protezlerin maksiller veya mandibular büyümeyi engellemediği gösterilmiştir (Bhalla vd., 2013). Çiğneme gücü üzerine yapılmış bir yıllık çalışmanın sonuçları, ilk üç ay boyunca çiğneme gücü değerlerinde bir artış olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, eksik süt dişlerinin restorasyonu için bu protetik tedavinin uygun olduğunu göstermektedir (Dimova-Gabrovska vd., 2018).

Komplikasyonları azaltmak için hastalar ve ebeveynleri, protezlerin bakımı ve olası sorunlar için bilgilendirilmelidirler (Maroulakos vd., 2016). Kalan dişlerin ve destekleyici dokuların korunması yönündeki hedefe ancak yeterli ağız hazırlığı, doğru protez tasarımı ve imalatı, periyodik hekim takibi ve hasta tarafından yapılacak uygun evde bakım ile ulaşılabilmektedir (Dean, 2016). Büyümekte olan bir hastada her 2-4

yılda bir ağız içi protezin yeniden astarlanmasını ve 4-6 yıl sonra yeni bir protezin yeniden yapılmasını öneren bir kılavuz vardır (Vergo, 2001).

Hareketli Tam Protezler

Çocukta tam diş eksikliği, biberon çürüğüne bağlı olarak, konjenital olarak diş foliküllerinin oluşmaması veya cerrahi müdahalelere bağlı tüm dişlerin çekimi sonucunda oluşabilir (Nalbant, 1998).

Tam diş eksikliğinde kraniyofasiyal büyüme-gelişim sırasında sagittal ve vertikal iskelet ilişkisini iyileştirmek için protetik rehabilitasyon önerilmektedir (Tarjan, Gabris ve Rozsa, 2005). Erken müdahale çocuğa normal yüz desteği ve temporomandibular eklem işlevi geliştirme fırsatı verir (Imirzalioglu, Uckan ve Haydar, 2002; Tarjan vd., 2005). Oklüzal stopların yokluğu, yüzün alt 1/3 yüksekliğinde azalma ile mandibulanın anterorotasyonuna ve Cl III maloklüzyon eğilimine neden olur. Böyle bir durumda kullanılan protezler çenenin doğru konumlandırılmasında yardımcı olur (Tarjan vd., 2005). Bunlar çocuğun normal fiziksel gelişimi için çok önemlidir ve tam dişsizlik durumunda çıkarılabilir tam protezi uygun bir tedavi seçeneği haline getirir (Dimova-Gabrovska vd., 2018). Hareketli diş protezleri pratik, kabul edilebilir ve ekonomik bir çözümdür (Dilber, Savaş ve Aykent, 2015).

Çocuk ne kadar küçükse, proteze uyum o kadar kolay olmaktadır, diğer yandan çocuk hastaları tedavi ederken pek çok zorluk yaşanmaktadır (Dalkız ve Beydemir, 2002; Walsh, 1976). Ölçü alma sırasında yaşanan zorlukları aşmak için ilk randevuda hastaya, eve götürüp ebeveyn gözetiminde pratik yapması için üst ölçü kaşığı verilerek işlemsel koşullandırma yöntemi kullanılabilir (Dalkız ve Beydemir, 2002). Çoğu araştırmacı tarafından, daha hızlı sertleşerek ölçü materyalinin aspirasyonunu önlemeye yardımcı olması ve hasta konforunun artmasını sağlaması ile yüksek viskoziteye sahip irreversibl hidrokolloid materyali birincil ölçüler için önerilmiştir (Tarjan vd., 2005). Bazı araştırmacılar ise hoş tadı ve kabul edilebilir kokusu nedeniyle ilk izlenim için silikon esaslı ölçü malzemesi kullanılmasını tavsiye etmektedir. Üst arka tıkanmaya sık rastlandığından ölçü alma işleminin önce alt çenede yapılmasını önermektedir (Hugar vd., 2011). Ayrıca ölçü alımı sırasında, tutuculuğu arttırmak için tüm vestibüler sulkusun kaydedilmesine dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Tarjan vd., 2005).

Çocuklarda kas, TME işlevleri veya büyüme olgunluğu yetişkinlerden farklı olduğu için oklüzal dikey boyut ve sentrik ilişki kaydı almak zordur. Boyutları ve şekilleri nedeniyle protezlerin ve dişlerin imalatındaki bazı teknik zorluklar nedeniyle, sıfır derece dişler düz oklüzal düzlemde düzenlenmektedir (Gupta, 2014; Nalbant, 1998). Protez yapımında yapay dişlerin seçiminde Ladda ve ark.ve Bani ve ark. karma dişlenme

dönemindeki çocuklarda kalıcı diş olarak şekillendirilen yapay dişlerin kullanılmasını önermektedir. Bunun daha iyi statik ve dinamik denge ve çiğneme sisteminin dikey boyutlarının orantılı restorasyonunu sağladığı varsayılmaktadır. 3-7 yaş arası çocuklarda yaşa uygun bir görünüm ve işlev oluşturmak amacıyla süt dişleri olarak şekillendirilen yapay dişlerin kullanımı önerilmiştir (Bani, Tezkirecioglu, Akal ve Tuzuner, 2010; Ladda, Gangadhar, Kasat ve Bhandari, 2013). Gelişmemiş alveolar çıkıntılar nedeniyle, temporomandibular eklem / maksiller / mandibular ilişkilerin dengesini ve yüz profilini yeniden sağlamak için dikey boyutun yaklaşık 1 mm artırılması önerilir (Dimova-Gabrovska vd., 2018). Çeneler arası sentrik ilişkiyi kaydederken ısıtılmış aletlerden veya ısı prosedürlerinden kaçınılması veya ısı kaynağının çocuğun görüş alanı dışında olması önerilir (Dalkız ve Beydemir, 2002; Dimova-Gabrovska vd., 2018).

Tam protezler kabul edilebilir estetik ve fonksiyonel sonuç sağlasa da anodonti vakalarında dişsiz alveolar kretlerin az gelişmiş olması protez tutuculuğunu ve stabilitesini etkileyebilir ve protez uyumlaması özel dikkat gerektirir (Nalbant, 1998; Shigli, Reddy, Hugar ve Deshpande, 2005). Protez kaide plağı, mümkün olduğu kadar geniş tutulup oklüzal kuvvetler yayılmalı ve kemik rezorbsiyon riski en aza indirilmelidir (Nalbant, 1998). Hareketli protezle ilgili diğer sorunlar konuşma güçlükleri, beslenme kısıtlamaları, hasta-ebeveyn iş birliği ve protezin kaybolması durumudur (Trivedi ve Bhatia, 2013). Ağız hijyeni önlemleri dikkatlice uygulanmalıdır; aksi takdirde protez plak birikimine, diş eti iltihabına neden olabilir (Maatouk, Afia, Masmoudi, Laribi ve Ghedira, 2015).

Çocuk hastalarda immedat restorasyonlardan da yararlanılmaktadır. Avantajlardan bazıları görünümün korunması, kas fonksiyonunda istenmeyen alışkanlıklardan kaçınılması, çekim yaralarının travmadan korunması ve protezin çekim sonrası kanamayı kontrol etmeye yardımcı olmasıdır. En önemli husus bu tedavi için seçilen çocukların iyi disiplinli ve işbirliğine yatkın olmasıdır. Genellikle tek bir çenede bulunan süt dişlerinin tamamı çekilebilir ve protez tek bir randevuda takılabilir. Hem üst hem alt protez yapılacaksa, önce üst protez yapılması önerilmektedir. Üst protezle iyi bir tutuş ve stabilite sağlandığında proteze alışması kolay olur; sonrasında alt protez de güvenle kabul edilir. Ameliyat sonrası protezler çıkarılmadan önce en az üç günlük bir süre geçmelidir. Böylelikle, postoperatif ödemde bir miktar azalma gerçekleşmiş olur ve protezin çıkarılması ve yeniden takılması sırasında daha az ağrı olacaktır. Çocuk protezi reddederse ilerleyen dönemde geleneksel bir protez yapılabileceği önerisinde bulunmaktadır (Laird, 1970).

Son zamanlarda, intraoral tarama (IOS) ve bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli üretim(CAD-CAM), çıkarılabilir tam protezler ile immedat tam protezlerin üretiminde kullanılmaktadır (Bilgin, Baytaroğlu,

Erdem ve Dilber, 2016). Genç hastalar için, konforu artırması ve öğürme refleksini tetiklemekten kaçınması; diş hekimi-hasta ilişkisini geliştirmesi; laboratuvar üretim süresini azaltması gibi avantajları bulunmaktadır. Tamamen dijital bir yaklaşım başarılı bir işbirliği ile özel ihtiyaçları olan genç hastaların yönetimini olumlu yönde etkilemektedir. Bununla birlikte vestibüler alanların yetersiz kaydı, eksik alanları yakalamak için ikinci bir kayıt gerektirmesi; tarama sırasında yanakların ve dudakların çekilmesi gerektiğinden, periferik sınırın bazı bölgelerde yorumlanmasının zor olması; intraoral işaretlerin olmaması ve hareketli dokuları kaydetme zorluğu gibi olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Tam protezlerin üretimi için IOS kullanımına ilişkin raporlar yeterli görülmemektedir (Millet, Virard, Lienhart ve Ducret, 2020).

Protezlerin 3 ila 14 yaş arası çocuklar tarafından zayıf bir şekilde tolere edildiği, ancak yaklaşık 1-3 aylık bir adaptasyon süresinden sonra çocukların toleransında önemli bir gelişme olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, çiğneme etkinliği (et ve pirinç krakerlerini çiğneme yeteneği) ve konuşma işlevi (ıslık seslerini telaffuz etme yeteneği) açısından çocukların tam protezlerden önemli ölçüde memnun oldukları belirtilmiştir (Dimova-Gabrovska vd., 2018). Imirzalioglu ve ark. (2002), tam protez takıldıktan 1 yıl sonra, maksiller yatay gelişimin yanı sıra, gelişmiş dikey boyutla ilişkili mandibulada kondiler yeniden şekillenme ve posterior rotasyon gösteren bir pediatrik klinik vaka tanımlamışlardır.

Hareketli protezlerin değişim süreleri değerlendirildiğinde; 3 yaş ile daimi anterior dişler sürene kadar geçen zaman aralığında bir interfasiyal büyüme olmadığı için; bu dönemde protezlere küçük birtakım düzeltmelerle birlikte vertikal yöndeki büyümeye uyum amacıyla 12-18 ayda bir astarlama yapılmasının gerekli olabileceği belirtilmiştir (Nalbant, 1998). Astarlama yapılırken, silikon gibi yumuşak bir ölçü malzemesi kullanılması ve çinko oksit öjenol pastaları ve kauçuk bazlı malzemelerden kaçınılması önerilmiştir (Walsh, 1976). Hareketli protezlerin rahatlığını ve uyumunu kontrol etmek ve kalıcı dişlenme geliştiğinde düzenli diş bakımı alışkanlığı oluşturmak için 2-5 yaş arası çocuklarda 6 aylık aralıklarla; 5 yaş ve üstü çocuklar için 3 aylık aralıklarla kontrol randevuları düzenlenmesi önerilmiştir (Walsh, 1976). Genel olarak, hemen bütün araştırmacılar, dikey boyutun veya maksilla/mandibula ilişkisinin ayarlanmasına izin vererek, büyümenin erken aşamalarında (3-5 yıl) hareketli protez kullanımını fonksiyonel, fonasyonel, psikolojik ve estetik ihtiyaçlar nedeniyle tavsiye etme konusunda hemfikir oldukları görülmüştür (Teixeira Marques vd., 2013; Trivedi ve Bhatia, 2013).

Sunulan veriler ışığında çocukluk çağına hareketli protez tedavileriyle karşılanması gereken temel gereksinimler şu şekilde özetlenebilir: Komşu ve/veya karşıt dişlere zarar vermeden çiğneme işlevini ve etkinliğini normal

aralık içinde eski haline getirmelidir. Oklüzyon-artikülasyon dengesinin sağlanmasına izin vermeli ve alttaki diş foliküllerinin yaranmasını önlemelidir (Vulićević, 2017) . Doğru ses telaffuzu için uygun koşulları yaratmalıdır. Ebeveynlerin ve çocukların estetik gereksinimlerini karşılamalıdır. Protezlerin periyodik olarak modifikasyonu ve düzeltimi sağlanarak, yüz ve çene kemiklerinin büyümesine ve uygun diş sürmesine izin vermelidir. Ortodontik deformasyonlar açısından yer tutucu olarak işlev görmelidir. Kullanılan malzemeler biyouyumlu, hipoalerjenik olmalı ve minimum düzeyde invaziv olmalıdır (Dimova-Gabrovska vd., 2018).

Çocuklarda, yeme ve konuşma konusunda proteze uyum hızı oldukça fazla olsa da ilk birkaç gün yumuşak diyet verilmelidir. Çocuk hastalarda protezin teslim aşaması ebeveyninin eşliğinde gerçekleştirilmeli ve ayna yardımı ile hasta ve ebeveyni protez takma çıkarma yönleri ve şekli konusunda iyice bilgilendirilmelidir. Şayet ebeveynlerin tedavinin aciliyeti ve önemi konusunda şüpheleri mevcut ise veya çocuk ailesinin ısrarı ile bu tedaviyi kabul etmişse tedavinin başarısız olacağı unutulmamalıdır. Hastaya protez teslimini takip eden 1 gün ve 1 hafta kullanım sonucunda ağız içi kontrol randevusu verilerek, protezde gerekli düzeltmeler yapılmalıdır (Nalbant, 1998). Protezin kullanımı konusunda hasta ve yakınları sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmelidir: Uyurken protez hastanı ağızda olmamalı , protez çıkarıldığı zaman nemli bir ortamda saklanmalıdır. Spor aktiviteleri sırasında protezler çıkarılmalıdır. İlk uygulandığında, çocuğa hoşlandığı türden ancak yapışkan olmayan yiyecekler verilmelidir. Çocuğa protez kullanımı konusunda motivasyonda bulunulmalıdır. Protez süt dişlenme döneminde yapıldıysa, süren dişlerin durumu ve yumuşak dokularda irritasyon olup olmadığı sıklıkla kontrol edilmelidir. Protezlerin temizliği günlük olarak ertelenmeden yapılmalı ve kontrolü ebeveynler tarafından sağlanmalıdır. Hasta oluşabilecek değişiklikler adına önerilen sürede mutlaka kontrole gitmelidir (Dalkız ve Beydemir, 2002; Nalbant, 1998)

Sabit Bölümlü Protezler

Genç hastalarda büyük pulpa odasına sahip bir dişte aşındırma aşırı duyarlılığa veya pulpa hasarına neden olabilir. Dişeti seviyesinde beklenen geçiş ve yaş faktörü de dikkate alındığında konvansiyonel sabit protezin tercih edilmemesi önerilmektedir (Pigno, Blackman, Cronin Jr ve Cavazos, 1996). Bu nedenle, minimum hazırlıklı bir teknik yani rezin bağlı köprülerin kullanılması önerilen tedavi yöntemidir (Prabhakar, Khan ve Kansal, 2015). Rezin bağlı köprüler, diş dokusunda ve destek metal yapıda oluşturulan retantif ve mikro retantif yüzeylere kompozit rezin yardımı ile tutuculuğun sağlandığı, eksik diş boşluğunun çeşitli materyaller ile tamamlandığı sabit protez tipidir (Akgül ve Gül, 2012). Bu restorasyonlar ilk olarak 1970'lerde tanımlanmıştır. İlk rezin bağlı köprü tipi, delikli

metal tutucu ve rezin siman bağlantısı aracılığıyla oluşturulan Rochette Köprüsü'dür (Howe ve Denehy, 1977). Bir başka teknik de Maryland Köprüsü'dür ve ilk olarak Maryland Üniversitesi'nde geliştirilmiştir. Bu köprüler elektrokimyasal olarak aşındırılma prensibine sahiptir ve Rochette Köprüsü'nden daha üstün tutma yeteneği sergilemiştir (Holt ve Drake, 2008; Prabhakar vd., 2015) Konjenital eksik olan, travma veya çürük nedeniyle kaybedilen anterior dişlerin estetik restorasyonu için daha kısa süre ve düşük maliyetle bir prosedürün uygulanabilmesi ve normal erüpsiyon sürecine müdahale etmeden ardışık dişlerin sürmesinin hemen öncesine kadar yerinde kalacak uzun ömürlü bir malzeme tecih edilmek istendiğinde rezin bağlı köprü restorasyonları uygulanabilmektedir (Gupta, 2014; Marwaha, Bhat ve Singh Nanda, 2012). Sert konnektörlü sabit kısmi protezin orta hattı geçmesi durumunda, çene büyümesini etkileme ihtimali olduğu için kullanımı önerilmemektedir (Pigno vd., 1996). Aynı zamanda derin kapanış, kötü ağız hijyeni, destek dişte büyük çürük lezyonu olduğu durumlarda da uygulanmamalıdır (Gupta, 2014).

Bu restorasyonların temel avantajı, geleneksel köprü yöntemlerine kıyasla diş yapısını koruyabilmeleridir. Bir rezin bağlı köprü kullanarak, eksik dişler için esasen geri dönüşümlü olan ve dayanak dişte preparasyon yapmadan sabit bir restorasyon sağlamak mümkündür (Edelhoff ve Sorensen, 2002). Daha geleneksel ve kesin bir restorasyon üretilmeden önce diş ve yumuşak dokuların olgunlaşmasına izin verecek konservatif yapısı nedeniyle ideal kabul edilmişlerdir (Prathyusha, 2011). Yapılan çalışmalarda kaybedilen dişin meziodistal çapını koruduğu, karşıt dişlerin aşırı sürmesini önlediği ve normal büyüme ve gelişmeyi kısıtlamadığı belirtilmiştir (Prabhakar vd., 2015). Bu restorasyonlar mukoza ve alveolar kemikteki basıncı (doku destekli kısmi protezin aksine) kaldırma eğilimindedirler, bu sayede alveolar kemik rezorpsiyonu riskini ve gelecekteki implant tedavisiyle ilgili olası komplikasyonları azaltma avantajlarına sahiplerdir (Vallittu ve Sevelius, 2000). Resin bağlı köprünün yetersiz bakımı periodontal sorunlara ve restorasyonun başarısızlığına yol açabilmektedir. Hastalar yeterli ağız sağlığı ve hijyeninin önemi hakkında uygun şekilde bilgilendirilmeli ve motive edilmelidirler (Vallittu ve Sevelius, 2000).

Son yıllarda, yeni malzemelerin gelişmesiyle birlikte modern fiber takviyeli kompozitler tercih edilmeye başlanmıştır (Dyer, Lassila, Jokinen ve Vallittu, 2004). Fiberle güçlendirilmiş kompozit(FGK) rezinle sabitlenmiş kısmi protezler geçici uzun vadeli restorasyonlar olarak değerlendirilmeye değer görülmüşlerdir (Spinas, Aresu ve Canargiu, 2013). İlk olarak 1992 yılında piyasaya sürülen Ribbond, güçlendirilmiş ultra yüksek mukavemetli polietilen liflerden oluşur ve kompozit malzemelere iyi bir kimyasal bağ sağlar. Şerit şeklinde ve çeşitli genişliklerde bulunan

Ribbon, biyouyumlu, estetik, yarı saydam, renksiz, aşınmaya dirençli ve düşük sürtünme katsayısına sahiptir (Ellakwa, Shortall ve Marquis, 2002; Ganesh ve Tandon, 2006). Polietilen lifler, reçineli bir matriste neredeyse görünmezdir ve darbe dayanımı, modül esnekliği ve eğilme dayanımını geliştirerek kompozit malzemelerin en uygun ve estetik güçlendiricileri gibi görünmektedirler (Uzun, hersek ve Tinçer, 1999). Pediyatrik hastalarda travmatik diş kaybını takiben sabit diş replasmanı için bir FGK rezinle sabitlenmiş kısmi protez kullanılabilir. Geleneksel sabit bölümlü protezlerden daha konservatif ve diğer metal içermeyen seçeneklere göre daha uygun maliyetli olabilir (Tuloğlu, Bayrak ve Tunc, 2009). Doğrudan hasta başında uygulama ve tek seansta tamamlanabilme imkanı sağlar (Vallittu ve Sevelius, 2000; van Wijlen, 2000). Metal altyapı içeren geleneksel rezin bağlı köprülere kıyasla, rezin yapıştırma maddesinin iskelete daha iyi yapışması, renk değişimine neden olan metal desteğin olmamasıyla geliştirilmiş estetik potansiyeli ve iskelet malzemesinin fizyolojik sertliği gibi bazı avantajları vardır: (Gupta, 2014; van Wijlen, 2000). Destek dişlere zarar verecek nitelikte yük uygulamaması, tamir gerektiğinde komplike bir teknik ya da materyal gerektirmemesi, ilerideki dönemlerde implant uygulanması durumunda istendiğinde geriye döndürülebilir olması gibi olumlu özellikleri de mevcuttur (van Wijlen, 2000). FGK köprüler, metal içeren köprülerden daha az sağlam ve genellikle biraz daha kalın, özellikle bağlantı bölgelerinde daha kırılğan kalırlar (Chafaie, Dahan ve Le Gall, 2013). Sınırlı yük taşıma kapasitesi ve titiz bir çalışma gerektirmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Gönülol, Kalyoncuoğlu ve Bulucu, 2010). Ayrıca destek dişlerinden biri rezorbe veya eksfoliye olursa restorasyon kaybedilir (Marwaha vd., 2012).

Sabit bölümlü protezlerde pontik için avülse, porselen kaplamalı veya yapay bir plastik diş kullanılabilir (Marwaha vd., 2012). Doğal dişlerin pontik olarak kullanılması, akrilik veya kompozit dişlere kıyasla daha iyi estetik ve sağlamlık elde edilmesine yardımcı olur. Ayrıca doğal dişler, fiber takviyeli kompozitin yapıştırılması için daha uygun bir yüzey sağlamaktadır (Goel ve Goel, 2013). Tek bir abutment tarafından desteklenen tek bir pontik taşıyan bir kantilever tasarımı giderek daha fazla tercih edilmektedir. Özellikle genç hastalarda eksik maksiller lateral kesici dişlerin restorasyonunda tek dayanak olarak kaninin kullanılması, santral dişin ince, yarı saydam minesini boyunca metal kanatların yansımalarının neden olduğu grileşme etkisini önleyebilir. Rezin bağlı kantilever köprüler için çift abutmentlerin kullanımı genellikle tavsiye edilmez (Jepson vd., 2003).

Rezin bağlı protezlerle ilişkili en yaygın üç komplikasyon debonding (%21), dişte renklenme (% 18) ve çürük olarak belirtilmiştir (% 7) (Goodacre, Bernal, Rungcharassaeng ve Kan, 2003). Fiberle güçlendirilmiş

köprülerde protezin geleceği boşluğun uzunluğu 15mm'yi geçmemelidir. Bu mesafenin fazla olması tedavinin başarı oranını azaltacaktır ve bu oran alt çenede 3 kat daha fazladır (Piovesan, Demarco ve Piva, 2006). Derin bir overbite ilişkisinde yerleştirildiklerinde de daha yüksek bir başarısızlık insidansına sahip olduğu gösterilmiştir (Kinzer ve Kokich Jr, 2015). Anterior restorasyonların posterior restorasyonlara göre daha uzun süre kullanılabilmesi, ayrıca rezinle bağlanmış köprülerin maksillada hayatta kalma oranının mandibulaya göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2,5 yıl sonra %81'e karşı %56) (Wolff vd., 2011). FGK vakalarının sınırlı yük taşıma kapasitesinden dolayı premolar ve molar bölgede kullanımı uygun bulunmamıştır (Gönüloğlu vd., 2010). FGK köprülerin ortalama 3 yıllık bir klinik takip süresi boyunca yeterli performansı gösterdiği sonucuna varılmıştır (Tuloğlu vd., 2009). Çalışmalar, FGK protezlerin, metal çerçeveli sabit parsiyel protezlerden daha yüksek sağkalım oranı (yaklaşık 5 yıl sonra %75) ile önemli bir klinik performansını göstermiştir (Arghode, Babaji and Shashibhushan, 2020). Yeterli kron yüksekliği ve genişliğine sahip sağlam dişlerle sınırlı, dar dişsiz alanları olan hastalarda yüksek derecede tatmin edici sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (Prathyusha vd., 2011). 358 hastayı içeren bir çalışma, rezin bağlı sabit kısmi protez memnuniyet derecesinin yüksek olduğu ve başarısızlığın meydana gelmesinden etkilenmediği sonucuna varmıştır (Creugers ve De Kanter, 2000).

Araştırmacılar tarafından da önerildiği gibi, avülse olmuş dişlerde form ve fonksiyonun yeniden kurulmasında sabit protezlerin etkili, estetik ve işlevsel olduğu kanıtlanmıştır (Bonanato, Ramos-Jorge, Marques, Novaes-Júnior ve Paiva, 2008).

Overdenture Protezler

Overdenture protezler prepare edilerek ya da edilmeden ağızda tutulan dişler, kökler veya implantlardan destek ve retansiyon elde etmek için hazırlanan diş destekli tam veya kısmi hareketli protezlerdir (Lord ve Teel, 1974). Konjenital anomali ve kalıtsal hastalıklara bağlı diş eksikliği durumlarında; hareketli bölümlü protezde destek almak için kullanılacak dayanak dişlerde konik form gibi şekil bozukluğu kaynaklı retansiyon problemi olacak hastalarda; sürekli ve/veya süt dişlerinde ileri düzeyde aşınmaya sahip çocukların protetik tedavisinde; kemik rezorbsiyonunu engellemek amacıyla kök seviyesine kadar madde kaybı olan ama sağlıklı daimi diş köklerinin ağızda tutulmasına karar verildiği durumlarda daimi protez yapılarına kadar geçici amaçlı kullanılması belirlendiği durumlarında overdenture protezlerin endikasyonu belirtilmiştir (Schneidman, Wilson ve Spuller, 1988; Licht ve Leveton, 1980; Vergo, 2001). Kalan doğal dişler, hareketli veya sabit kısmi protez planlaması için yeterli olduğunda ve plak kontrolü yapılamayan hastalarda overdenture tekniği kontrendike olarak belirtilmiştir (Lord ve Teel, 1974).

Bu protezlerin avantajları; çiğneme, konuşma ve estetiği geliştirmesi; dişler kaybedilmediği için alveol kemiğin korunmuş olması; tam protezlere kıyasla daha iyi retansiyon ve stabiliteye sahip olması ve dişler periodontal ligamentleri ile ağızda bulunması nedeniyle artmış propriyosepsiyonun söz konusu olması; çocuğa psikolojik destek sağlayarak kendisine güven ve öz saygısını geliştirmesi şeklinde sıralanabilir (Schneidman vd., 1988; Vergo, 2001). Cerrahi müdahaleye alternatif konservatif, basit ve ekonomik bir tedavi seçeneği sağlamaktadır. Overdenturelar uzun süreli bakım için uygundur ve hasta yetişkinliğe doğru ilerledikçe protezde aşamalı değişikliklerin yapılmasına olanak sağlamaktadır. Mevcut diş yapısının değiştirilmesi gerekmediği için tamamen geri dönüşümlüdür (Vergo, 2001). Overdenture'ların uzun ve dikkatli bir yapım aşaması gerektirmesi, maliyetinin yüksek olması ve ağız içinde çok yer kaplaması dezavantajları olarak belirtilmektedir (Eser, 1991). Overdenture, protezin kapladığı destek dişlerini normal tükürük temasından izole etme eğilimindedir, bu durum tükürüğün koruyucu etkisini ve remineralize etme kapasitesini azaltır. Bunun sonucunda potansiyel olarak çürük oranı, diş eti iltihabı ve periodontal yıkım artabilir. Çürüklerin, hasta popülasyonlarında yumuşak doku sorunlarından daha önemli görüldüğü sonucuna varılmıştır. Maksiller arka bu duruma daha çok rastlanıldığı ifade edilmiştir (Toolson ve Smith, 1983; Toolson ve Taylor, 1989).

Yüksek çürük eğilimi olan çocuklarda, protezin doku yüzeyine florür jel uygulaması önerilmektedir. Protez modifikasyonları, dişlerin çıktığı bölgeye akrilik eklenerek veya sürmekte olan dişlere uyum sağlamak için protezlerde aşındırma yapılarak sağlanabilmektedir. Uzun süreli protez kullanımında çocuğun büyümesi ve gelişmesiyle birlikte alveolar sırta meydana gelen değişiklikler nedeniyle protezin beslenmesi veya yeniden yapılması gerekebilmektedir (Schneidman vd., 1988).

Overlay denture, diş veya kökler üzerine protezle arayüz oluşturmak için coping hazırlanmadan yapılan tam veya parsiyel çıkarılabilir protezlerdir. Overdenture proteze göre daha ucuzdur, daha az koltuk süresi gerektirir ve herhangi bir diş hazırlığı gerektirmez. Uygun imal edildiğinde, overlayin mükemmel bir tutuş ve stabiliteye sahip olacağı bildirilmiştir (Schneidman vd., 1988). Dişleri aşırı aşınmış hastalarda, tedaviye başlamadan önce oklüzal dikey boyutun doğru bir şekilde değerlendirilmesi her zaman tavsiye edilmektedir. Daha sonra dikey boyutun arttırılacağı kapsamlı sabit protez tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda overlay protezlerin kullanılmasının faydalı olduğu belirtilmiştir (Fayz ve Eslami, 1988).

Dişlerin preparasyonu çürük insidansı, diş sayısı, lokalizasyonu ve klinik kuron boylarına göre yapılır. Yeterli klinik kuron boyu varlığında diş kesimi preparasyon kurallarına göre yapılır. Kısa klinik kuron boyu olması durumunda diş kesimi mezial, distal, vestibül ve lingual yüzeylerden

yapılır. Klinik kuron boyunun aşırı kısa olduğu dişler ve doğal diş kökleri için iki yöntemle kesim yapılır: Ya dişlere kanal tedavisi uygulanır ya da dişlerin vitalitesi kaybedilmeden az miktarda diş preparasyonu yapılır (Eser, 1991). Küçük çocuklarda, bukkal ve labial vestibül nispeten yüzeyseldir ve kaidenin, dokulara uygun şekilde oturmasını sağlamak için bu bölgelerin ölçü alımı sırasında dikkatlice kaydedilmesi önerilir. Protez diş seçimi, hastanın süt veya karma diş yapısı nedeniyle zor olabilir ve ebeveynler ve hasta ile görüşülerek seçim yapılmalıdır (Fayz, Eslami ve Graser, 1987).

Hareketli tam overdenture protez (HTOP) yapımında karşılıklı dişler arasındaki boşluğun yetersiz olduğu durumlarda; daha ince protezler, monolitik HTOP'lar kullanılarak elde edilebilir, ancak bu yaklaşım, geleneksel yöntemlerle kolayca gerçekleştirilemez. CAD/CAM teknolojisini kullanan alternatif bir yöntem, ED ve oligodonti hastalarında tedavide başarıyla kullanılmıştır (Alsayed vd., 2018; Cooper, Culp ve Luedin, 2016). Bu yöntem, daha iyi mekanik özellikler ve polimerizasyon büzülmesinde azalma gibi geleneksel işlemlere göre çeşitli avantajlar sunar (Bidra, Taylor ve Agar, 2013; Goodacre, Goodacre, Baba ve Kattdiyil, 2016). Oklüzal hataları büyük ölçüde en aza indirir (Millet, 2018). Gerekli hasta ziyareti sayısını azaltır ve böylece tedaviyi basitleştirir. Ancak, CAD/CAM HTOP'ların maliyeti geleneksel HTOP'lardan daha yüksektir ve bu durumun da uygulamasının sınırlı olmasına neden olduğu belirtilmektedir (Bidra vd., 2013).

Protezler büyüme oranına bağlı olarak her 2-4 yılda bir yeniden astarlanmamış/beslenmemiş veya her 4-6 yılda bir yeniden yapılmamışsa, kronik doku tahrişi görülebileceği ve/veya maksiller protez altında papiller hiperplazi ve epulis oluşumu gibi patoloji gelişebileceği ifade edilmektedir. Uzun süreli takip edilen bu hastalarda (10-25 yıl) protez kaidesinin altındaki dişeti dokularının görünürdeki stimülasyon eksikliğinin, yapışık diş eti kaybına katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Uyku saatlerinde destek yapılarını dinlendirmeyen ve protezlerini sadece temizlemek için çıkaran hastalarda gerileme insidansının çok daha fazla olduğu görülmüştür (Vergo, 2001). Vaka raporlarından alınan klinik gözlemlerde, overdenture protez tedavisinin büyüme kısıtlamalarına dair hiçbir kanıt ortaya koymadığı ve bu protezlerin kalıcı dişlenme döneminde erüpsiyona engel teşkil etmediği belirtilmiştir (Bonilla, Guerra ve Luna, 1997).

İmplant

Travma veya ageneziye bağlı diş eksiklikleri olan adölesanlarda implantların uzun vadeli başarı oranını gösteren çalışmalar klinisyenleri uygulama alanını genişletmeye teşvik etmiştir. Çocuklarda ve ergenlerde, tedavi planlaması, başarı oranı ve implant yerleştirme uygulamasına ilişkin araştırma miktarı hala geliştirme aşamasındadır. Büyüyen bir

çocukta implantların kapsamı, erken kullanımlarının yararları ve endişeleri arasındaki dengeye bağlıdır (Kearns vd., 1999). Dental implantların, ED'li pediatrik hastalarda; kemik grefti ile kombine dental implantlar kullanılacak alveol ve damak yarığı olan hastalarda; anodonti, konjenital diş eksikliği, travma nedeniyle kaybedilmiş dişlere sahip çocuklarda; ortodontik ankraj amacıyla, hareketli protez kullanamayan, iş birliği yapmayan çocuklarda endike olması önerilmiştir (Kramer, Baethge, ve Tschernitschek, 2007; Shah vd., 2013). Maksiller ve mandibular tümöral bölgelerde kemik çıkarılmış çocuklarda ve ayrıca palatal yarıқта uzun süreli kemik restorasyonunda implant kullanımı tatmin edici bulunmuştur (Nedumgottil, Sam ve Abraham, 2020). Williams-Beuren sendromu, diş agenezisi ve hemifasiyal mikrozomi gibi doğuştan hastalıklarla ilişkili diş problemlerini ele alan tedavi modalitelerinden, diş hekimliğinde implant kullanımının ortaya çıkmasıyla çoğu zaman iyi bir şekilde yararlandığı öne sürülmektedir (Nedumgottil vd., 2020).

İmplantın prepubertal dönem ve pubertal büyüme atılım döneminde olan bireyler ile yetersiz meziodistal alana sahip hastalarda kontrendike olduğu belirtilmiştir (Cronin, Oesterle ve Ranly, 1994; Thilander, Odman, Gröndahl ve Friberg, 1994). İmplant tedavi yöntemiyle ilgili iki temel endişe vardır: İlki, kraniofasiyal yapıların büyüme gelişimi sırasında implantların gömülme, yer değişimi, deplase duruma gelme riski veya çevre diş germlerine etkisi; ikincisi ise yapılacak protezin büyüme gelişim üzerine etkisidir (Brahim, 2005). Pediyatrik hastalara yerleştirilen implantların, kraniyofasiyal iskeletin düzenli büyüme sürecini takip etmedikleri ve ankilozlu dişlere benzer davranışları bilinmektedir. Bu durumun da gelişen dişlere kıyasla bir infraoklüzyona ve çok boyutlu dislokasyona neden olarak hem fonksiyonel hem de estetik dezavantajlara neden olduğu bildirilmektedir (Op Heij, Opdebeeck, van Steenberghe ve Quirynen, 2003; Sennerby, Odman, Lekholm ve Thilander, 1993). Bunun yanı sıra minimum alveolar kemik ile doğuştan parsiyel anodonti durumunda, dental implant yerleştirilmesi kemiğe yük mekanizmasını kontrol ederek alveolar kemik rezorpsiyonunu geciktirmesi de, uzun vadeli çalışma eksikliği dezavantajına karşı göz önünde bulundurulmalıdır (Dietschi ve Schatz, 1997).

İmplant destekli protezler için tedavi planlamasında büyümenin tamamlandığının belirlenmesi önemlidir. Bunun için kesin bir gösterge yoktur; ancak 6 aylık periyotlarla çekilen seri sefalometrik radyografların üst üste bindirilmesiyle izlenen ortodontik traseler kullanılabilir. 1 yıllık süre boyunca değişiklik göstermezse, büyümenin tamamlandığı varsayılabilir (Brahim, 2005). Ön maksiller bölge dikey büyümesi, bu kadrandaki büyümenin diğer tüm boyutlarını aşar; bu nedenle erken implant yerleştirilmesi durumunda infraoklüzyonda

kalacağından, ilerleyen dönemde protezin değiştirilmesi gerekebilmekte; fakat değiştirilse bile kötü implant-protez oranına sahip olarak proteze fazla yük gelmesine neden olabilmektedir (Cronin vd., 1994; Nedumgottil vd., 2020). Burun tabanında ve maksilla anterior yüzeyinde maksiller büyümenin rezorptif yönleri nedeniyle, dikey ve anteroposterior yönde öngörülemeyen implant kayıpları meydana gelebilmektedir. Çenenin enine büyümesi çoğunlukla midpalatal sütürde gerçekleşir ve midpalatal sütürü geçen sabit implant yapıları, maksillada enine büyüme kısıtlamasıyla sonuçlanabilmektedir (Kramer vd., 2007). Komşuluğunda doğal diş bulunan vakalar ve doğal diş-implant kombinasyonlarının, en kötü klinik senaryoyu teşkil edeceği bildirilmektedir (Bhalla vd., 2013; Jepson vd., 2003). Posterior maksillada anteroposterior ve vertikal büyümedeki çeşitlilik, orta palatal sütürde büyüme, rotasyonel gelişim, molarların mesiyal ve rotasyonel yer değiştirmesi, nazal tabanın rezorpsiyon aktivitesi, implant üzerindeki çiğneme yükünün artması, anteriora göre üç kat artmış transvers büyüme gibi implant yerleştirmeyi geciktiren faktörler söz konusudur (Bhalla vd., 2013; Walmsley vd., 2003). Sonuç olarak, implantların büyüyen maksillaya yerleştirilmesinden yetişkinliğin erken dönemlerine kadar kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (Kramer vd., 2007).

Mandibula posteriorda enine, ön-arka ve kondilin rotasyonel büyümesi ile birlikte dikey yönde büyüme gerçekleşir. Bu bölgede implant konumlandırma tedavisi endişesi, esasen dinamik üç boyutlu büyüme ve lingual alanda rezorpsiyon ile alveolar sınırdaki aktif apozisyonel büyüme gibi gelişimsel değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Nedumgottil vd., 2020). Hem alt hem de üst çenenin, kaninlerden sonraki bölgelerine implant yerleştirilmesinin oldukça riskli olduğu ve apozisyonel büyüme nedeni ile bu bölgede dikey kemik yüksekliğinin daha fazla arttığı belirtilmektedir (Björk ve Skieller, 1977). Mandibular anterior kadran, iskelet olgunlaşmasından önce osseointegre bir implantın yerleştirilmesi için en iyi bölge olduğu belirtilmiştir. Mandibular simfizyal sütürün kapanması yaşamın ilk 2 yılında gerçekleşmektedir (Kramer vd., 2007). Anterior mandibulanın enine büyümesi, yan kesici dişler tipik olarak 6 yaş civarında sürdüğünde tamamlanır (Maroulakos vd., 2016). Ayrıca diş yokluğunda dikey büyüme meydana gelmez. Enine büyümenin erken kesilmesi ve dikey büyümenin olmaması, ön mandibulaya erken implant yerleştirilmesinden kaynaklanan komplikasyon potansiyelini en aza indirdiği ifade edilmektedir (Bhargava vd., 2010). Anterior mandibulada protezin, anteroposterior büyümenin yanı sıra ortalama 5-6 mm diş yüksekliği artışı ile tekrarlanan modifikasyonu destekleyen geri kazanılabilir bir tasarımda olması gerektiği belirtilmiştir (Bergendal, 2002).

Çocuk hastalara implant yerleştirirken bazı öneriler göz önünde bulundurulmalıdır: Mümkünse implant yerleştirme kızlarda 15, erkeklerde

18 yaşına kadar ertelenmelidir. Diş implantı ile tedavi edilen büyümekte olan hasta yeterli sefalometrik takipten geçmelidir. İmplantın yeri, hastanın cinsiyeti ve iskelet olgunlaşma düzeyi, implantın ne zaman yerleştirileceğine dair nihai kararda en önemli faktörlerdir. Şiddetli ektodermal displazi vakaları dışında, diş ve iskelet büyümesinin tamamlanmasının beklenmesi tavsiye edilir. Büyüyen çocuklarda implant alanında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Brahim, 2005; Mackie ve Quayle, 1993; Mishra, Chowdhary ve Chowdhary, 2013; Kramer vd., 2007).

Çocuklarda **Protetik Diş Tedavisinin Yararları:**

1- Yapılacak protez, dişlerin erken kaybına eşlik eden çenelerin bazal kısımlarıyla ilgili anomali varlığı durumunda, sadece diş eksikliğini gidermenin yanı sıra gerekli bir tedavi apereyi olarak da fonksiyon görür. Konjenital veya kazanılmış oro-fasiyal yapı defektlerinin onarımı sağlanabilir (yarık damak gibi)

2- Tam dişsizlik durumunda hastalar alt çenesini çoğunlukla sınıf III kapanışa getirme eğilimindedirler. Bu koşulda planlanacak bir tam protez ile çeneler arası ve temporomandibular eklemde oluşabilecek doğru olmayan ilişkiler düzeltilbilir.

3- Diş eksikliği durumunda oluşan boşluk, uygulanacak protetik tedavi ile doldurulmadığında; yanaklar, dil ve dudaklar gibi çevre dokuların boşluğa yayılarak, anormal yanak, dil ve dudak pozisyonları oluşabilir. Mevcut tam dişsizlik durumu yalnız süt dişlerini içeriyor ise, planlanan protezin daimi dişlenme dönemine kadar işlevini sürdürmesi istenir.

4- Protez yapımı ile çocukta estetik ve fizyolojik düzelme sağlanabilir.

5- Çiğneme fonksiyonunun yeniden sağlanması ile çocuğun beslenmesi desteklenebilir.

6- Konuşma problemlerinin önlenilme veya düzeltilbilmesine katkı sağlayabilir.

7- Çocuk üzerinde psikolojik açıdan oluşabilecek olumsuz hissiyata karşı motivasyonuna yardımcı olabilir (Nalbant, 1998).

Kaynaklar

- Akagawa, Y., Seo, T., Ohkawa, S. ve Tsuru, H. (1993). A new telescopic crown system using a soldered horizontal pin for removable partial dentures. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 69(2), 228-231. Doi: 10.1016/0022-3913(93)90145-e.
- Akgül, N., Gül, P. (2012). Direkt fiber adeziv köprü uygulamaları (iki olgu sunumu). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(2), 175-179.
- Alsayed, H. D., Alqahtani, N. M., Alzayer, Y. M., Morton, D., Levon, J. A., ve Baba, N. Z. (2018). Prosthodontic rehabilitation with monolithic, multichromatic, CAD-CAM complete overdentures in an adolescent patient with ectodermal dysplasia: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(6), 873-878. doi: 10.1016/j.prosdent.2017.08.010.
- Arghode P, Babaji P and Shashibhushan KK. (2020). Maryland Bridge - A Treatment Option in Children. *Interventions In Pediatric Dentistry: Open Access Journal*, 3(5), 253-255. Doi:10.32474/IPDOAJ.2020.03.000172
- Bani, M., Tezkirecioglu, A. M., Akal, N. ve Tuzuner, T. (2010). Ectodermal dysplasia with anodontia: a report of two cases. *European Journal of Dentistry*, 4(2), 215-222.
- Bergendal, B. (2002). Children with ectodermal dysplasia need early treatment. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 22(6), 212-213. doi: 10.1111/j.1754-4505.2002.tb00273.x
- Bhalla, G., Agrawal, K. K., Chand, P., Singh, K., Singh, B. P., Goel, P. ve Alvi, H. A. (2013). Effect of complete dentures on craniofacial growth of an ectodermal dysplasia patient: a clinical report. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*, 22(6), 495-500. doi: 10.1111/jopr.12026.
- Bhargava, A., Sharma, A., Popli, S. ve Bhargava, R. (2010). Prosthodontic management of a child with ectodermal dysplasia: a case report. *Journal of Indian Prosthodontic Society*, 10(2), 137-140. Doi: 10.1007/s13191-010-0026-9
- Bidra, A. S., Martin, J. W. ve Feldman, E. (2010). Complete denture prosthodontics in children with ectodermal dysplasia: review of principles and techniques. *Compendium of continuing education in dentistry*, 31(6), 426-444.
- Bidra, A. S., Taylor, T. D. ve Agar, J. R. (2013). Computer-aided technology for fabricating complete dentures: systematic review of historical background, current status, and future perspectives. *The Journal of prosthetic dentistry*, 109(6), 361-366. doi: 10.1016/S0022-3913(13)60318-2.
- Bilgin, M. S., Baytaroğlu, E. N., Erdem, A. ve Dilber, E. (2016). A review of computer-aided design/computer-aided manufacture techniques for remo-

- vable denture fabrication. *European journal of dentistry*, 10(2), 286-291. doi: 10.4103/1305-7456.178304.
- Björk, A. ve Skieller, V. (1977). Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method. *British journal of orthodontics*, 4(2), 53-64. doi:10.1179/bjo.4.2.53
- Bonanato, K., Ramos-Jorge, M. L., Marques, L. S., Novaes-Júnior, J. B., Paiva, S. M. (2008), Avulsion of permanent lower central incisors: esthetic-functional solution. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*, 24(4), 479-481. doi: 10.1111/j.1600-9657.2008.00630.x.
- Bonilla, E. D., Guerra, L. ve Luna, O. (1997). Overdenture prosthesis for oral rehabilitation of hypohidrotic ectodermal dysplasia: a case report. *Quintessence international*, 28(10), 657-665.
- Brahim, J. S. (2005). Dental implants in children. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 17(4), 375- 381. doi: 10.1016/j.coms.2005.06.003
- Chafaie, A., Dahan, S. ve Le Gall, M. (2013). Fiber-reinforced composite anterior bridge in pediatric traumatology: clinical considerations. *International Orthodontics*, 11(4), 445-456. doi:10.1016/j.ortho.2013.09.003
- Cooper, L. F., Culp, L. ve Luedin, N. (2016). A digital approach to improved overdentures for the adolescent oligodontia patient. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 28(3), 144-156. doi: 10.1111/jerd.12217
- Creugers, N. H. J. ve De Kanter, R. (2000). Patients' satisfaction in two long-term clinical studies on resin-bonded bridges. *Journal of Oral Rehabilitation*, 27(7), 602-607. doi: 10.1046/j.1365-2842.2000.00553.x.
- Cronin, R. J., Jr., Oesterle, L. J. ve Ranly, D. M. (1994). Mandibular implants and the growing patient. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 9(1), 55-62.
- Dalkız, M. ve Beydemir, B. (2002). Pedodontic complete dentures. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 32(3), 277-281.
- Dean, J. A. (2016). Prosthodontic Treatment of the Adolescent Patient. *McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent*(10. baskı) içinde (s.498-512). Chaina:Elsevier.
- Dietschi, D. ve Schatz, J. P. (1997). Current restorative modalities for young patients with missing anterior teeth. *Quintessence International*, 28(4), 231-240.
- Dilber, E., Yılmaz Savaş, T. ve Aykent, F. (2015). Prosthodontic treatment of an adolescent patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia: Case report. *Selcuk Dental Journal*, 2, 76-78.
- Dimova-Gabrovska, M., Dimitrova, D. ve Mitronin, V.A. (2018). Removable prosthetic treatment in children - literature review. *Journal of IMAB -*

Annual Proceeding (Scientific Papers), 24(3):2172-2176. Doi: 10.5272/jimab.2018243.2172

- Dyer, S. R., Lassila, L. V., Jokinen, M. ve Vallittu, P. K. (2004). Effect of fiber position and orientation on fracture load of fiber-reinforced composite. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, 20(10), 947-955. doi:10.1016/j.dental.2003.12.003.
- Edelhoff, D. ve Sorensen, J. A. (2002). Tooth structure removal associated with various preparation designs for anterior teeth. *The Journal of prosthetic dentistry*, 87(5), 503-507. doi:10.1067/mp.2002.124094.
- Ellakwa, A. E., Shortall, A. C. ve Marquis, P. M. (2002). Influence of fiber type and wetting agent on the flexural properties of an indirect fiber reinforced composite. *Journal of prosthetic dentistry*, 88(5), 485-490. doi: 10.1067/mp.2002.129303.
- Eser K, B. B. (1991). Overdenture Yapım Teknikleri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 8, 159-169.
- Fayz, F., & Eslami, A. (1988). Determination of occlusal vertical dimension: a literature review. *Journal of prosthetic dentistry*, 59(3), 321-323. doi: 10.1016/0022-3913(88)90182-5.
- Fayz, F., Eslami, A. ve Graser, G. N. (1987). Use of anterior teeth measurements in determining occlusal vertical dimension. *Journal of prosthetic dentistry*, 58(3), 317-322. doi:10.1016/0022-3913(87)90048-5.
- Ganesh, M. ve Tandon, S. (2006). Versatility of ribbond in contemporary dental practice. *Trends in biomaterials & artificial organs*, 20(1), 53-58.
- Goel, D. ve Goel, G. K. (2013). Restoring esthetics after anterior tooth loss for a five-year-old child: natural tooth pontic fiber reinforced prosthesis. *Case reports in dentistry*, 215816. <https://doi.org/10.1155/2013/215816>
- Goodacre, B. J., Goodacre, C. J., Baba, N. Z. ve Kattadiyil, M. T. (2016). Comparison of denture base adaptation between CAD-CAM and conventional fabrication techniques. *The Journal of prosthetic dentistry*, 116(2), 249-256. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.02.017
- Goodacre, C. J., Bernal, G., f, K. ve Kan, J. Y. (2003). Clinical complications in fixed prosthodontics. *The Journal of prosthetic dentistry*, 90(1), 31-41. doi: 10.1016/s0022-3913(03)00214-2.
- Gönüloğlu, N., Kalyoncuoğlu, E., & Bulucu, B. (2010). Fiberle güçlendirilmiş kompozit ile adeziv köprü uygulamaları (Üç olgu sunumu). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 20(1), 43-48.
- Gupta, S. K. (2014). Prosthetic Rehabilitation Of Pediatric Patients. *Indian Journal of Dental Sciences*, 6(1), 117-122.
- Holmes, J. B. (2001). Influence of impression procedures and occlusal loading on partial denture movement. *The Journal of prosthetic dentistry*, 86(4), 335-341.

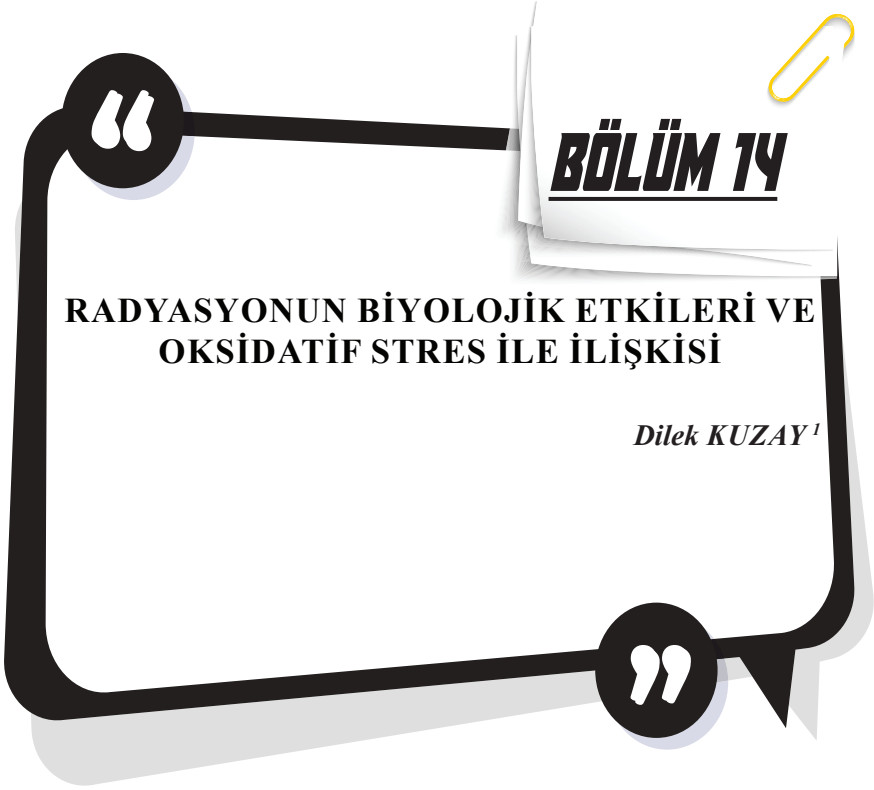
- Holt, L. R. ve Drake, B. (2008). The Procera Maryland Bridge: a case report. *Journal of esthetic and restorative dentistry*, 20(3), 165-171.
- Howe, D. F. ve Denehy, G. E. (1977). Anterior fixed partial dentures utilizing the acid-etch technique and a cast metal framework. *The Journal of prosthetic dentistry*, 37(1), 28-31.
- Hugar, S. M., Shigli, A. L., Ravindranath Reddy, P. V. ve Roshan, N. M. (2011). Prosthetic rehabilitation of a preschooler with induced anodontia - A clinical report. *Contemporary clinical dentistry*, 2(3), 207-210. doi:10.4103/0976-237x.86462
- Imirzalioglu, P., Uckan, S. ve Haydar, S. G. (2002). Surgical and prosthodontic treatment alternatives for children and adolescents with ectodermal dysplasia: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, 88(6), 569-572. doi:10.1067/mpr.2002.130146
- Jain, A. R. (2015). Flexible denture for partially edentulous arches—Case reports. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research*, 2(1), 182-186.
- Jepson, N. J., Nohl, F. S., Carter, N. E., Gillgrass, T. J., Meechan, J. G., Hobson, R. S. ve Nunn, J. H. (2003). The interdisciplinary management of hypodontia: restorative dentistry. *British Dental Journal*, 194(6), 299-304. doi:10.1038/sj.bdj.4809940
- Johnson, E. L., Roberts, M. W., Guckes, A. D., Bailey, L. J., Phillips, C. L. ve Wright, J. T. (2002). Analysis of craniofacial development in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *American journal of medical genetics*, 112(4), 327-334. doi:10.1002/ajmg.10654
- Kalaskar, R. ve Kalaskar, A. (2013). Functional esthetic rehabilitation of a 7-year-female patient with hereditary ectodermal dysplasia using flexible denture. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 79(6), 826-827. doi:10.4103/0378-6323.120744
- Kearns, G., Sharma, A., Perrott, D., Schmidt, B., Kaban, L. ve Vargervik, K. (1999). Placement of endosseous implants in children and adolescents with hereditary ectodermal dysplasia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 88(1), 5-10. doi:10.1016/s1079-2104(99)70185-x
- Kinzer, G. A. ve Kokich Jr, V. O. (2005). Managing congenitally missing lateral incisors. Part II: tooth-supported restorations. *Journal of esthetic and restorative dentistry*, 17(2), 76-84.
- Kramer, F. J., Baethge, C. ve Tschernitschek, H. (2007). Implants in children with ectodermal dysplasia: a case report and literature review. *Clinical oral implants research*, 18(1), 140-146. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01180.x
- Nalbant, L. (1998). Total Protezin Tüm Diş Noksanlığı Olan Çocuk Hastalarda Uygulanması. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 1(2), 84-87.

- Ladda, R., Gangadhar, S., Kasat, V. ve Bhandari, A. (2013). Prosthodontic management of hypohidrotic ectodermal dysplasia with anodontia: a case report in pediatric patient and review of literature. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 3(2), 277-281. doi:10.4103/2141-9248.113679
- Laird, W. R. (1970). Immediate dentures for children. *The Journal of prosthetic dentistry*, 24(4), 358-361. doi:10.1016/0022-3913(70)90074-0
- Licht, W. S. ve Leveton, E. E. (1980). Overdentures for treatment of severe attrition. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 43(5), 497-500.
- Lord, J. L. ve Teel, S. (1974). The overdenture: patient selection, use of copings, and follow-up evaluation. *The Journal of prosthetic dentistry*, 32(1), 41-51. doi:10.1016/0022-3913(74)90097-3
- Maatouk, F., Afia, I., Masmoudi, F., Laribi, W. ve Ghedira, H. (2015). Prosthodontic Management of Children with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Case Reports and a Review of the Literature. *The Journal of Dentist*, 3(2), 34-40
- Mackie, I. C. ve Quayle, A. A. (1993). Implants in children: a case report. *Endodontics & dental traumatology*, 9(3), 124-126. doi:10.1111/j.1600-9657.1993.tb00264.x
- Maroulakos, G., Artopoulou, I. I., Angelopoulou, M. V. ve Emmanouil, D. (2016). Removable partial dentures vs overdentures in children with ectodermal dysplasia: two case reports. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 17(3), 205-210. doi:10.1007/s40368-015-0212-x
- Marwaha, M., Bhat, M. ve Singh Nanda, K. D. (2012). Building-up a Smile in a 5-Year-Old Child: A Case Report. *International Journal Of Clinical Pediatric Dentistry*, 5(2), 151-154. doi:10.5005/jp-journals-10005-1156
- Millet, C., Virard, F., Lienhart, G. ve Ducret, M. (2020). Digital prosthodontic management of a young patient with Papillon-Lefèvre syndrome: A clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, 123(4), 548-552. doi:10.1016/j.prosdent.2019.03.013
- Millet, C. (2018). Management of an edentulous patient with temporomandibular disorders by using CAD-CAM prostheses: A clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry* 120(5), 635-641. doi: 10.1016/j.prosdent.2018.02.007.
- Mishra, S., Chowdhary, N. ve Chowdhary, R. (2013). Dental implants in growing children. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 31(1), 3-9. doi:10.4103/0970-4388.112392
- Nedumgottil, B. M., Sam, S. ve Abraham, S. (2020). Dental implants in children. *International Journal of Oral Care and Research*, 8(3), 57. doi: 10.4103/INJO.INJO_41_20

- Op Heij, D. G., Opdebeeck, H., van Steenberghe, D. ve Quirynen, M. J. P. (2003). Age as compromising factor for implant insertion. *Periodontology 2000*, 33(1), 172-184. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03314.x
- Ou-Yang, L. W., Li, T. Y. ve Tsai, A. I. (2019). Early prosthodontic intervention on two three-year-old twin girls with ectodermal dysplasia. *European journal of paediatric dentistry*, 20(2), 139-142. doi:10.23804/ejpd.2019.20.02.11
- Pigno, M. A., Blackman, R. B., Cronin, R. J., Jr, & Cavazos, E. (1996). Prosthodontic management of ectodermal dysplasia: a review of the literature. *The Journal of prosthetic dentistry*, 76(5), 541-545. doi: 10.1016/s0022-3913(96)90015-3
- Piovesan, E. M., Demarco, F. F. ve Piva, E. (2006). Fiber-reinforced fixed partial dentures: a preliminary retrospective clinical study. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 14(2), 100-104. doi:10.1590/s1678-77572006000200007
- Prabhakar, M., Khan, A. ve Kansal, K. (2015). Replacement Of Early Loss Of Permanent Teeth In Children-A Direct Bonded Interim Treatment Modality. *Indian Journal of Dental Sciences*, 4(7), 34-36.
- Prathyusha, P., Jyoti, S., Kaul, R. B., & Sethi, N. (2011). Maryland Bridge: An Interim Prosthesis for Tooth Replacement in Adolescents. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 4, 135-138. doi:10.5005/jp-journals-10005-1097
- Schneidman, E., Wilson, S. ve Spuller, R. L. (1988). Complete overlay dentures for the pediatric patient: case reports. *Pediatric dentistry*, 10(3), 222-225.
- Sennerby, L., Odman, J., Lekholm, U. ve Thilander, B. (1993). Tissue reactions towards titanium implants inserted in growing jaws. A histological study in the pig. *Clinical oral implants research*, 4(2), 65-75. doi:10.1034/j.1600-0501.1993.040202.x
- Shah, R. A., Mitra, D. K., Rodrigues, S. V., Pathare, P. N., Podar, R. S. ve Vijayakar, H. N. (2013). Implants in adolescents. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 546. doi: 10.4103/0972-124X.118335
- Shigli, A., Reddy, R. P., Hugar, S. M. ve Deshpande, D. (2005). Hypohidrotic ectodermal dysplasia: a unique approach to esthetic and prosthetic management: a case report. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 23(1), 31-34. doi:10.4103/0970-4388.16024
- Spinas, E., Aresu, M. ve Canargiu, F. (2013). Prosthetic rehabilitation interventions in adolescents with fixed bridges: a 5-year observational study. *European Journal Of Paediatric Dentistry*, 14(1), 59-62.
- Tarjan, I., Gabris, K. ve Rozsa, N. (2005). Early prosthetic treatment of patients with ectodermal dysplasia: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, 93(5), 419-424. doi:10.1016/j.prosdent.2005.01.012

- Teixeira Marques, N. C., Gurgel, C. V., Fernandes, A. P., Lima, M. C., Machado, M. A., Soares, S., & Oliveira, T. M. (2013). Prosthetic rehabilitation in children: an alternative clinical technique. *Case reports in dentistry*, 2013, 512951. doi:10.1155/2013/512951
- Thakral, G., Aeran, H., Yadav, B. ve Thakral, R. (2012). Flexible Partial Dentures - A hope for the Challenged Mouth. *People's Journal of Scientific Research*, 5(2),55-59.
- Thilander, B., Odman, J., Gröndahl, K. ve Friberg, B. (1994). Osseointegrated implants in adolescents. An alternative in replacing missing teeth? *European journal of orthodontics*, 16(2), 84-95. doi:10.1093/ejo/16.2.84
- Toolson, L. B. ve Smith, D. E. (1983). A five-year longitudinal study of patients treated with overdentures. *The Journal of prosthetic dentistry*, 49(6), 749-756. doi:10.1016/0022-3913(83)90342-6.
- Toolson, L. B. ve Taylor, T. D. (1989). A 10-year report of a longitudinal recall of overdenture patients. *The Journal of prosthetic dentistry*, 62(2), 179-181. doi:10.1016/0022-3913(89)90309-0
- Trivedi, B. D. ve Bhatia, R. (2013). Complete and removable partial prosthesis for a child with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 6(1), 71-74. doi:10.5005/jp-journals-10005-1192
- Tuloglu, N., Bayrak, S. ve Tunc, E. S. (2009). Different clinical applications of bondable reinforcement ribbond in pediatric dentistry. *European journal of dentistry* 3(4), 329-334.
- Uzun, G., Hersek, N. ve Tinçer, T. (1999). Effect of five woven fiber reinforcements on the impact and transverse strength of a denture base resin. *The Journal of prosthetic dentistry*, 81(5), 616-620. doi:10.1016/s0022-3913(99)70218-0
- Vallittu, P. K. ve Sevelius, C. (2000). Resin-bonded, glass fiber-reinforced composite fixed partial dentures: a clinical study. *The Journal of prosthetic dentistry*, 84(4), 413-418. doi:10.1067/mpr.2000.109782 van Wijlen, P. (2000). A modified technique for direct, fibre-reinforced, resin-bonded bridges: clinical case reports. *Journal Canadian Dental Association*, 66(7), 367-371.
- Vergo, T. J., Jr. (2001). Prosthodontics for pediatric patients with congenital/developmental orofacial anomalies: a long-term follow-up. *The Journal of prosthetic dentistry*, 86(4), 342-347. doi:10.1067/mpr.2001.118877
- Vulićević, Z., Beloica, M., Kosanović, D., Radović, I., Juloski, J., & Ivanović, D. (2017). Prosthetics in paediatric dentistry. *Balkan Journal of Dental Medicine*,21(2), 78-82. doi: 10.1515/bjdm-2017-0012
- Walmsley, A. D. (2003). Acrylic partial dentures. *Dental Update*, 30(8), 424-429. doi:10.12968/denu.2003.30.8.424

- Walsh, J. F. (1976). Pedodontic prostheses. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 36(1), 13-16. doi:10.1016/0022-3913(76)90228-6
- Wolff, Schach, Kraus, Ding, Pritsch, Mente, Staehle. (2011).Fiber-reinforced composite fixed dental prostheses: a retrospective clinical examination. *The Journal of Adhesiv Dentistry*, 13(2), 187-194. doi:10.3290/j.jad.a18393



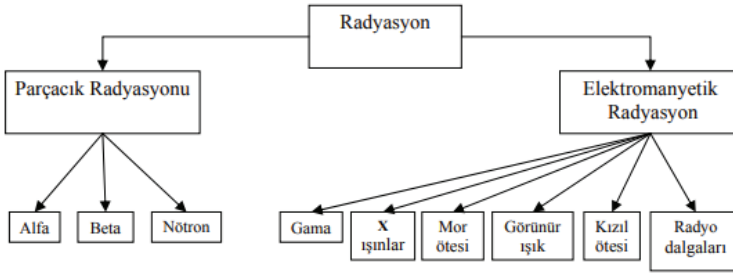
¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim dalı ORCID İD: 0000-0002-1460-9883

RADYASYONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

Radyasyon, boşlukta ve madde içerisinde hareket edebilen, radyoaktif maddelerin çıkardığı ışınların tümüne birden verilen isimdir. Aynı zamanda kaynağın özelliğine bağlı olarak doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjidir.

Radyasyon, partiküler (parçacık) radyasyon ve elektromanyetik radyasyon olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 1) (Tüysüz, 2004).

Şekil 1. Parçacık ve Elektromanyetik Radyasyon (Tüysüz, 2004)



Partiküler (parçacık) radyasyon: Alfa (α), beta (β) ışınları ve nötron (η) partiküler radyasyon grubuna girer.

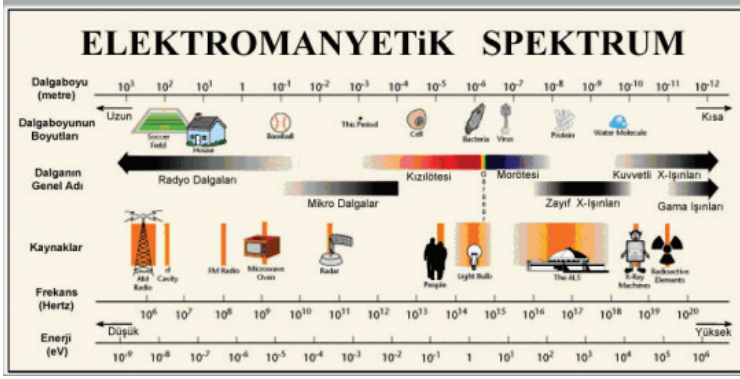
Alfa (α) ışınları; Pozitif yüklüdür ve penetrasyonları azdır. İnsan vücudundaki ölü deri tabakası ya da bir kağıt tabakası gibi maddelerle durdurulabilir. Ancak iyonlaştırıcı özelliğe çok yüksektir. Sadece solunum yolu ya da ağız ile vücuda alındığı zaman tehlikeli olurlar (Uyar ve Gülsoy, 2003; Yaren ve Karayılanoğlu, 2005).

Beta (β) ışınları; Genelde negatif yüklüdür. α ışınlarına göre daha penetran ve daha hızlıdır. İnce nesnelere (metal ya da plastik gibi) durdurulabilir. Sadece solunum yolu ya da ağız ile vücuda alındığı zaman tehlikeli olurlar.

Nötron (η); Yüksüz oldukları için madde ile etkileşimi zayıftır. Kolayca durdurulamazlar. Direk olarak iyonlaşmaya neden olmazlar fakat atomlarla etkileştikleri zaman, iyonlaşabilen alfa, beta, gama veya x ışınlarının oluşmasına sebep olabilirler (Yaren ve Karayılanoğlu, 2005).

Elektromanyetik (EM) radyasyon: Bütün EM dalgalar aynı hızda değildir. Frekansları ile doğru, dalga boyları ile ters orantılı olan enerji seviyelerine göre bir spektruma sahiptir. EM spektrum J.C. Maxwell tarafından tanımlanmıştır (Şekil 2) (Tüysüz, 2004).

Şekil 2. EM Radyasyon Spektrumu (Tüysüz, 2004)



Bu spektrumda enerji seviyesi en düşükten en yükseğe doğru (dalga boyu en yüksekten en düşüğe) elektrik dalgaları > radyo dalgaları > mikrodalgalar > kızıl ötesi (infrared) > görülebilir ışık > mor ötesi (ultraviyole) > X-ışınları > γ -ışınları şeklinde sıralanmıştır (Uyar ve Gülsoy, 2003).

Radyasyonlar ayrıca, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere sınıflanabilir. İyonlaştırıcı radyasyon, madde içine kolayca geçerek atom ve ya moleküllerden elektron koparabilir (Özgüner ve Mollaoğlu, 2006) (Şekil 3).

Şekil 3. İyonize ve İyonize Olmayan Radyasyon (Özgüner ve Mollaoğlu, 2006)

| İYONİZE OLMAYAN RADYASYON | | | | | İYONİZE RADYASYON | | | | |
|------------------------------------|--|--|--|---|--------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------|
| RADYO FREKANSLARI VE MİKRODALGALAR | | | | | Kızıl Ötesi | Mor Ötesi | X-GAMA IŞINLARI | | |
| Frekans Aralıkları | Çok Çok Düşük Frekanslar | Düşük Frekanslar | Radyo Frekansları | Mikro Dalgalar | | | Görünür Işık | Yumuşak X ışınları | Sert X ışınları |
| Tipik Uygulamalar (Kaynaklar) | Taşıma, Dağıtım, İç tesisat, Endüstride kullanılan cihazlar | Denizcilik Haberleşme Cihazları | Haberleşme Cihazları | Haberleşme Cihazları, Radar, Fırın | Flüoresan Lambalar | Flüoresan Lambalar | Medikal | Nükleer Patlama | |
| Bilinen Etkileri | Kan hastalıkları, Lösemi, Kanser, Hücre büyümesi, Embriyo etkileri | Merkezi Sinir Sistemi Etkileri, İmmün sistem etkileri, Hücre zarı etkileri | Katarakt, Doğumsal zararlar, Merkezi sinir sistemi | Katarakt, Düşük, Doğumsal zararlar, Genetik hasar | Katarakt | Göz yorulması ve Göz gerilmesi | Deri kanseri, Katarakt | Kanser, Genetik hasar, Erken doğum | |

İyonize Radyasyon (İyonize EM Dalgalar): En az 12 eV (elektron volt)'tan başlayan enerjiye sahiptir ve yüksek frekans bölgesinde yer alır. Partiküler (Alfa, Beta Işınları ve Nötron) radyasyon, EM radyasyondan ise Gama ışınları, kozmik ışınlar ve röntgen (X) ışınları iyonize radyasyon grubuna dâhildir. Sahip olduğu foton enerjisi hücrelerdeki atomik bağlarda iyonlaşma oluşturacak büyüklüktedir. Atomun yapısını bozabilirler. Bu ışınlar fazla maruz kalmak, DNA zincirinin bozulmasına ve hücre organellerinin hasara uğramasına neden olacağı için tehlikelidir.

Non-iyonize Radyasyon (İyonlaştırıcı Olmayan EM Dalgalar):

Atomik bağları kırmak için gerekli enerjiye sahip olmayan EM radyasyonlardır. Mor ötesi, görünür ışık, kızılötesi, mikrodalgalar, radyo frekans (RF) dalgaları, düşük frekanslı (LF) ve çok düşük frekanslı (ELF) dalgalar (statik ve manyetik alanlar) non-iyonize radyasyon grubuna dâhildir. Non-iyonize radyasyon canlılarda termal ve termal olmayan iki tür etki oluşturduğu bilinmektedir. Termal etkiler mesafe, güç ve maruz kalma süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak vücut tarafından emilen EM enerjinin ısıya dönüşmesine ve vücut sıcaklığının artmasına neden olmaktadır. Isı terleme, kan dolaşımı gibi yollar ile atılana kadar sıcaklık artışı devam eder. Sıcaklık artışına bağlı oluşan fizyolojik yanıtlar sonucu organlarda hasar oluşabilir ve ya biyolojik etkilere neden olabilir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019). Kanseri ile ilişkisi konusunda ise birbiriyle çelişen yayınlar bulunmaktadır (Bilgi Teknolojileri ve Haberleşme Kurumu, 2019; Ahlbom, Gren, Kheifets, Savitz ve Swerdlow, 2004). Termal olmayan etkiler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019).

EM alanlar hem insan hem de doğal kaynaklardan oluşur. Etrafımızdaki her yerde bulunur fakat duyu organlarımız ile hissedilemez. Teknolojinin ilerlemesiyle 20. yüzyılda doğal olmayan EM alan kaynakları ortaya çıkmıştır.

Wi-fi ve bluetooth gibi kablosuz haberleşme araçları, baz istasyonları, cep telefonları ve elektronik cihazlar etrafa EM radyasyon yaymaktadır. Günlük hayatta karşılaşılan EM alanlar çok düşük frekanslardan (0-50 Hz) yüksek frekanslara [5 GHz-wireless LAN (Local Area Network)] kadar geniş bir frekans aralığını kapsar. Her prizden çıkan elektrik, düşük frekanslı EM alan (ELF ve LF radyasyon) ile ilişkilendirilmiştir. Bilgi iletmek için kullanılan cep telefonları, TV antenleri, baz istasyonları, radyo istasyonları çeşitli yüksek frekanslı radyo dalgalarını (RF radyasyon) kullanırlar. Cep telefonları genellikle 900/1800 MHz frekans bandına sahiptir. Ne yazık ki bu araçların bilinçsiz kullanımı nedeniyle bebeklik döneminden itibaren daha fazla EM radyasyona maruz kalınmaktadır. Cep telefonu kullanımı dünyada çoğu ülkede ilkökul çağına kadar inmiştir ve nüfusun büyük çoğunluğu kullanmaktadır.

EM radyasyonun biyolojik etkileri ile ilgili tartışmalar son 30 yılda bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Deney hayvanları ile yapılan çeşitli çalışmalarda EM radyasyon maruziyetinin genotoksisiteye, hipersensitiviteye, sitotoksisiteye yol açtığı ve bazı hücrel fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, endokrin sistem ve üreme fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Lagroye ve Poncy, 1998; Sarika ve Kapoor, 2014; Açıkgoz, 2019). Uluslararası Kanseri Araştırmaları Kuruluşu (The International

Agency for Research on Cancer, IARC) düşük doz EM radyasyonu insanlar için olası kanserojen olarak tanımlamaktadır (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019).

Düşük frekanslı EM radyasyon insan vücudunda beyin aktivitelerinden sindirim sistemine kadar birçok biyokimyasal olayı etkilemektedir. Yapılan insan ve hayvan çalışmaları radyasyonun sağlığı olumsuz etkileyen görünmez bir çevre kirleticisi olduğunu göstermiştir (WHO, 2002; Zaghloul, 2009). Çalışmaların neredeyse tamamında kişilerin yerleşim yerleri ve meslekleri dikkate alınmıştır.

Elde edilen sonuca göre manyetik alanların canlı sistemlerde tanımlanmış birkaç mekanizması bulunmaktadır. Faraday'ın manyetik indüksiyon yasasına göre üretilen indüklenmiş elektrik alanları ve birçok organizmada bulunan manyetik partiküller (magnetit kristalleri (Fe_3O_4) gibi) manyetik alanı etkiler (Polk ve Postow, 1996).

Manyetik alanların kanser ilişkisini açıklamak için kullanılan bir diğer mekanizma ise melatanin üzerindeki etkileridir. Hem hayvanlarda hem de insanlarda melatonin seviyelerini azaltabileceği belirlenmiştir. Azalan melatonin seviyeleri ile kanser riskinin arttığı kanıtlanmış ancak manyetik alanların melatoninin azalmasına neden olan mekanizması henüz açıklanamamıştır (Kato vd., 1993; Davis vd., 2001).

WHO/IARC kablosuz telefon kullanımının beyin kanseri gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmiştir (Non-Ionizing Radiation, 2013). Çalışmalar cep telefonlarının yaydığı EM alanın lösemi ve beyin tümörü oluşumunda bir etkisinin olabileceğini ortaya koymuştur. Ebeveynlerin ELF manyetik alan maruziyeti durumunda çocukluklarının lösemi olma riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Su vd., 2018; Greenland vd., 2000). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar da ELF manyetik alan maruziyetinin kanser ve çocukluk çağı lösemisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Sırav vd., 2021). Bazı çalışmalarda özellikle östrojen pozitif meme tümörlerinde EM alana kronik maruziyetin etkisi incelenmiştir fakat EM alanın meme kanserine neden olduğu ile ilgili kanıt bulunamamıştır. Bazı yayınlarda cep telefonu kullanımının kafa içi tümörleri için risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Mobil telefon kullanımı ile Gliyom oluşumu riskinin arttığını gösteren kanıtlar bulunmuştur. Ancak menenjiyomlar, akustik nöromlar ve hipofiz tümörleri ile ilgili bir risk oluşturduğu belirlenememiştir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019).

Manyetik alanların etki mekanizması ile ilgili son yıllarda popüler araştırma konularından birisi de oksidatif stres'tir. Non-iyonize radyasyon grubundan RFR ve ELF manyetik alanların termal olmayan etki mekanizmalarını açıklamak için hem hücre kültüründe hem de hayvan ve insan çalışmalarında oksidatif stres ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Sırav

vd., 2021). Canlılarda serbest radikallerin büyük bir kısmını reaktif oksijen türleri (ROT) oluşturmaktadır. Oksijen molekülleri biyolojik reaksiyonlar sırasında ROT gibi tehlikeli yan ürünlerin oluşumuna yol açabilir. ROT'lar, hücrenin yapıtaşları olan proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar verebilir (Şekil 4) (Karabulut ve Gülay, 2016a).

Şekil 4. Reaktif oksijen türevleri (Karabulut ve Gülay, 2016a)

| Radikaller | | Nonradikaller | |
|----------------|-----------------|-------------------|----------|
| Süperoksit | $O_2^{\cdot -}$ | Hidrojen peroksit | H_2O_2 |
| Hidroksil | OH^{\cdot} | Hipokloröz asit | $HOCl$ |
| Peroksil | ROO^{\cdot} | Hipobromöz asit | $HOBr$ |
| Alkoksil | RO^{\cdot} | Singlet oksijen | 1O_2 |
| Hidroperoksil | HO_2^{\cdot} | Ozon | O_3 |
| Lipid peroksil | LOO^{\cdot} | | |

Vücutta serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve biyolojik sistem üzerinde zararlı etkilerini engellemek için antioksidan savunma sistemleri mevcuttur (Şekil 5) (Karabulut ve Gülay, 2016b).

Şekil 5. Endojen Antioksidanlar (Karabulut ve Gülay, 2016b)

| ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR | | |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| ENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR | NONENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR | |
| Süperoksit dismutaz (SOD) | Glutasyon | Koenzim Q 10 |
| Katalaz (CAT) | Melatonin | Selenyum |
| Glutasyon peroksidaz (GPx) | Ürik asit | α -lipoik asit |
| Glutasyon redüktaz (GR) | Bilirubin | Transferrin |
| | Albümin | Seruloplazmin |

Oksidatif stres, antioksidan savunma sisteminin serbest radikallerin zararlı etkilerini engelleyemediği zaman oluşur. EM alan maruziyetinin serbest radikal konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir. Oksidatif stres, hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hücre fonksiyonlarda bozulmaya ve ilerleyici hücre ölümüne yol açar. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitleri ve aldehitleri hücre membranı hasarını gösterir. TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) olarak adlandırılırlar ve Malondilaldehit (MDA) eşdeğerleri olarak spektrofotometrik ve florometrik metotlarla dokuda veya vücut sıvılarında ölçülebilirler. MDA, oksidatif stres belirteçlerindedir (Özcan, Erdal, Çakırca, Yönden, 2015). Oksidatif stres ile birlikte artan ROT'lar DNA hasarına sebep olabilir. Nitrik Oksit (NO^{\cdot}) ise bir reaktif nitrojen türevidir. Oksidan ve oldukça reaktif bir moleküldür. Organizmada kritik rol oynayan enzim ve iyon kanallarının fonksiyonlarını etkiler (Moncada ve

Higgs, 1993). EM radyasyon maruziyeti ile dokularda toplam NO_x (NO_x) ve MDA düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Soliman, Saif-Elnasr, Abdel Fattah, 2019).

Bu çalışmalar ışığında radyasyon maruziyeti dokuda O₂⁻, H₂O₂, ·OH ve ONOO⁻ radikallerinin artmasına neden olmaktadır. Bu radikallerin hücre membranı fosfolipitlerinin doymamış yağ asitleri ile etkileşime girerek MDA düzeylerinde artışa neden olduğu ve hücrede indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivasyonu ile NO_x düzeylerini artırdığı ileri sürülmektedir. Ayrıca, dokularda glutatyon (GSH) ın H₂O₂ detoksifikasyonunda kullanılmasından veya S-nitrosoglutathione oluşturmak için ONOO⁻ ile reaksiyona girmesinden dolayı radyasyon maruziyetinin GSH düzeylerinde azalmaya neden olabileceği rapor edilmiştir (Özorak vd., 2013).

Cep telefonu gibi çoğu iletişim cihazının günlük kullanımı RFR' ye ve evlerimizde kullandığımız küçük ev aletlerinden kaynaklanan ELF manyetik alana kronik maruz kalma sebebiyle çalışmalarda özellikle RFR ve ELF manyetik alanların etkisine yer verilmiştir.

Bekleme durumundaki bir cep telefonundan yayılan düşük yoğunluktaki RF radyasyona maruz bırakılan insan lenfosit kültürlerinde DNA hasarı ve kromozom aberasyonları belirlenmiştir. Bu etki, artmış serbest radikal aktivitesine bağlanmıştır (El-Abd ve Eltoweissy, 2012). Düşük doz EM alana maruz kalan sıçanların spermatogenik hücrelerinde ve hepatositlerinde apoptotik hücre ölümleri olduğu görülmüştür (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019). Birçok çalışmada manyetik alanların fare, sıçan ve insan hücrelerinde ROT'u artırdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda manyetik alanların ROT'u azalttığı ya da değiştirmedeği bildirilmiştir. Bu farklı sonuçların sebebi uygulanan EM alan şiddetinden, sıklığından ve süresinden, hayvan modellerinden, dokulardan ve testlerin farklı zaman dilimlerinde yapılmasından kaynaklanabilmektedir (Wang ve Zhang, 2017). Örneğin, bir çalışmada cep telefonu radyasyon maruziyetinin 30. dakikadan sonra solunum havasında ve kanda oksidatif stresi artırdığı belirlenirken (Anthony vd., 2015), başka bir çalışmada dermal fibroblastlarda, keratinositlerinde ROT'un azaldığı gösterilmiştir (Ferroni vd., 2017). Bir invitro çalışmada ise RFR'nin insan lenfosit hücre kültürü üzerinde oksidatif veya apoptotik etkisinin olmadığını ancak DNA hasarına neden olduğu rapor edilmiştir (Gulati vd., 2020).

Cep telefonlarının yaydığı termal etkili EM radyasyonun yakınındaki dokularda sıcaklık artışına neden olduğu ve doku ısısının 1°C'nin üstüne çıktığında olumsuz biyolojik etkilere yol açtığı çalışmalarda kanıtlanmıştır. EM alanın neden olduğu termal hasara karşı en hassas organların merkezi sinir sistemi, göz lensi ve testisler olduğu belirlenmiştir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019).

EM radyasyonunun sinir sistemi üzerine etkisi

Çalışmalarda cep telefonlarının yaydığı EM radyasyonun başın maruz kalan tarafında sıcaklık artışı ile yüzdeki sinirlerin fonksiyonlarını ve beynin glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019; Kwon vd., 2011). 33 dakika boyunca, 902,4 MHz GSM radyasyon maruziyetinin beyin glikoz tüketimini baskıladığı görülmüştür (Kwon vd., 2011).

Başka bir çalışmada ise 1,5 GHz, 6 GHz, 10 GHz şeklinde 3 farklı frekansa karşılık gelen mikrodalga radyasyonuna lokal olarak 6 dakika maruz kalan sıçanların beyin korteksinde sıcaklık artışı ile orantılı olarak lokal serebral kan akışının arttığı bulunmuştur (Masuda vd., 2011). RF radyasyonun Elektroensefalografi (EEG) üzerindeki etkileri araştırıldığında 26 dakika 900 MHz GSM-EM alanına maruz kalan insanların, istirahat halinde kaydedilen EEG'sinin alfa bandını (8-12 Hz) etkilediği belirlenmiştir (Ghosn vd., 2015). Fare beyin dokusunda cep telefonlarının oksidatif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada MDA, NO düzeylerinin ve toplam oksidan kapasite (TOK)'nin arttığı ve toplam antioksidan kapasite (TAK)'nin ise azaldığı gösterilmiştir. Cep telefonlarının beyin dokusunda ROT'u artırarak oksidatif strese neden olabileceği rapor edilmiştir (Alkis vd., 2019). Başka bir çalışmada ise hamilelikte RFR maruziyetinin fetüs ve anne sıçanların beyin dokusunda oksidatif etkileri olduğu gözlenmiştir (Sabban, Pangesti ve Saragih, 2018).

EM radyasyonunun böbrek üzerine etkisi

Böbrekler 1 dk da vücuttaki kanın %20'sini süzer bu yüzden zararlı maddelerden etkilenme riski çok yüksektir. Yapılan çalışmalar böbreğin radyasyona karşı oldukça hassas olduğunu göstermektedir. Diğer organlar ile karşılaştırıldığında özellikle kemer üzerinde taşınan cep telefonlarından yayılan radyasyonun böbrekler tarafında daha fazla emildiği ve böbrek dokusunda glomerüler hasar, bowman kapsülünde dilatasyona ve bozulmaya, tübüler hasara ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Türedi Kerimoğlu, Mercantepe ve Odacı, 2017; Koca, Gökce, Öztürk, Ercan, Yurdakul ve Karaman, 2013; Cohen ve Robbins, 2003).

Sıçanların böbrek dokusunda akut tek doz 8 Gray γ -irradiation maruziyeti MDA ve NOx düzeylerini artırırken, GSH, SOD ve CAT düzeylerini azaltmıştır. Araştırmacılar γ -irradiation maruziyetinin hücre membranı fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ve suyun radyolizi sonucu oluşan bir yan ürün olan hidroksil grupları arasındaki etkileşimden dolayı MDA düzeylerinin arttığını, ayrıca γ -irradiationun iNOS'u aktive ettiği için NOx düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Radyasyon maruziyeti sonucu oluşan serbest radikalleri detoksifiye

etmek için dokudaki antioksidan sistem kullanıldığını, bu yüzden radyasyon maruziyetinin dokuda GSH düzeylerini azalttığı, dokuda artan serbest radikallerin SOD ve CAT gibi enzimleri denatüre ettiği ve etkisizleştirdiği rapor edilmiştir (Soliman, Saif-Elnasr, Abdel Fattah, 2019). Yeni doğan sıçanlar da dahil olmak üzere pek çok çalışmada böbrek dokusunda RF radyasyon maruziyeti sonucu oksidatif stresin arttığı ve antioksidan kapasiteyi azalttığı gözlenmiştir (Salah, Abdelmelek, Abderraba, 2013; Türedi Kerimoğlu, Mercantepe ve Odacı, 2017; Özorak vd., 2013). Kobaylarda böbrek dokusunda günde 8 saat 50 Hz, 1.35 kV/m ELF manyetik alanın 1, 3, 5, 7 ve 10 günlük maruziyetinin etkileri araştırıldığında 3, 5 ve 7. Günlerde MDA ve SOD düzeylerinin iki katına, 10. gününde ise artışın neredeyse üç katına çıktı bildirilmiştir (Seyhan ve Guler, 2006). Çalışmalarda ROT' un orta düzeydeki artışının antioksidan enzim aktivitesini arttırdığını, yüksek düzeylerde ise antioksidan enzimleri azalttığı rapor edilmiştir (Salah, Abdelmelek, Abderraba, 2013). Başka bir çalışmada 60 gün, günde 1 saat 900 MHz EM radyasyon maruziyeti MDA düzeylerinde artışa neden olmuştur. Maruziyet sonucu böbrek dokuda apoptosis belirgin derecede artmıştır. Çalışmada TOK azaldığı ve TAK arttığı için, radyasyon maruziyetinin antioksidan yanıtları azaltacak kadar büyük bir oksidatif stres oluşturmadığı, oluşan oksidatif stresinde antioksidan sistem tarafından düşürülmüş olabileceği bildirilmiştir (Okatan vd., 2018). Tek doz 6.5 Gy Gama radyasyon maruziyeti ile böbrek dokuda MDA, NOx ve GSH düzeyleri artarken, SOD düzeyleri azalmıştır. Araştırmacılar maruziyetin lipid peroksidasyonu ile MDA ve iNOS aktivasyonu ile Nitrit düzeylerini arttırdığını bildirmişlerdir. Dokuda artan ROT a yanıt olarak GSH düzeylerinin arttığını, SOD un ise oksijensiz serbest radikalleri temizlemekle görevli olduğu ve serbest radikal miktarı arttıkça SOD miktarında azalma olduğu rapor edilmiştir (Aziz, Eid, Nada, Amin ve Ain-Shoka, 2018). Deneysel diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusunda 1 ay, haftada 5 gün, günde 30 dk 2100 MHz RF radyasyonun ve 50 Hz ELF manyetik alan maruziyetinin etkileri araştırıldığında RFR ve RFR ile birlikte aynı anda ELF radyasyon maruziyeti MDA düzeylerinde artışa, GSH düzeylerinde ise azalmaya neden olmuştur. En belirgin değişikliğin RFR ve ELF radyasyonun aynı anda birlikte uygulandığı diyabetik grupta olduğu görülmüştür. Araştırmacılar diyabetiklerin radyasyondan daha fazla olumsuz yönde etkilenebileceğini bildirmişlerdir (Sırav vd., 2021).

EM radyasyonun dolaşım sistemi üzerine etkisi

Yapılan çalışmalarda EM alanların kalp dokusunda iyon hareketlerini etkilediği belirlenmiştir. Bu durum kalp ritminin bozulmasına sebep olabilmektedir. Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺ ve Cl⁻ iyonları kalbin uyarılmasında ve kasılmasında görev almaktadır. Bu iyonlar hücre içine girip çıkarken kendilerine özel kanalları kullanırlar ve bu kanallar EM radyasyondan

etkilenmektedir. EM radyasyonun hücre içi Ca^{++} miktarını değiştirdiği, vücuda nüfuz ederek organlarda iyonları etkilediği, hücre zarı potansiyelini ve iyon-dipol dağılımını etkilediği gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmada, EM alan maruziyetinin kalp ritmini yavaşlattığı belirlenmiştir. Kalp ritminde yavaşlama miyokardiyal infarkt insidansını artıran bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. EM alan şiddeti arttıkça etkinin büyüdüğü gözlenmiştir. Eğer hastalarda aritmisi, stent veya kalp pili varsa manyetik rezonans görüntülemeye gözetim altında alınması önerilmektedir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019).

Hayvan çalışmaları ile cep telefonlarından kaynaklanan radyasyon maruziyetinin hemoglobin yapısını etkilediğini gösterilmiştir. RF radyasyon maruziyetinin kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, trombositler ve hemoglobin molekülünü azalttığı bildirilmiştir (El-Bediwi, Saad, El-kott ve Eid, 2013). 3 gün günde 5 saat 8 mm (80 mVt/cm²) aralığında mikrodalga radyasyonun kan hematokritini değiştirmedeği ancak kan viskozitesini arttırdığı belirlenmiştir (Levin, Dankova ve Mokhov, 1990). Araştırmacılar iyonlaştırıcı radyasyon (100-1000 Gy) maruziyeti ile kan viskozitesinin arttığını göstermişlerdir (Fomenko ve Agafonova, 1987). Deneysel olarak hipertansiyon modeli oluşturulan bir çalışmada 8 hafta, haftada 5 gün, günde 60 dk 2100 MHz RFR maruziyeti hipertansif sıçanlarda kan viskozitesi ve hematokritin artmasına neden olurken, plazma viskozitesini etkilememiştir. Araştırmacılar radyasyon maruziyetinin kan viskozitesini arttırdığı için hipertansiflerde durumun kötüleşmesine neden olabileceğini bildirmişlerdir (Kuzay vd., 2018). Ayrıca bu çalışmaların aksine cep telefonu EM radyasyonuna maruz kaldıktan sonra kan ve plazma viskozite değerlerinin düştüğünü belirten bir çalışmada bulunmaktadır (El-Bediwi, Saad, El-kott ve Eid, 2013). Literatürde bu konuda bir belirsizlik bulunmaktadır.

RF radyasyon maruziyetinin kalp dokusunda oksidatif stresi artırdığını ve antioksidan kapasiteyi azalttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Bilgici, Akar, Avcı ve Tuncel, 2013; Ozguner vd., 2005, Esmekaya, Ozer ve Seyhan, 2011). Bir çalışmada eritrositlerde cep telefonlarından gelen RFR maruziyetinin neden olduğu oksidatif stres ve peroksidasyona karşı C vitamininin kısmi koruyucu olabileceği rapor edilmiştir (Devrim vd., 2008).

8 hafta, haftada 5 gün, günde 60 dk 2100 MHz RF Radyasyon maruziyeti hipertansif sıçanlarda kalp dokusunda MDA ve NOx düzeylerinin artmasına ve GSH düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Plazmada radyasyon maruziyeti hipertansiflerde MDA düzeylerini artmasına ve GSH düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Elde edilen histopatolojik incelemeler sonucunda aort ve kalp dokusunun radyasyona maruz kalan hipertansiflerde daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. En

belirgin aort dejenerasyonu ve sol ventrikül fibrozu RFR maruziyeti olan hipertansiflerde olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar radyasyona maruz kalmanın özellikle hipertansifleri daha fazla olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir (Kuzay vd., 2018).

Deneyssel diyabet oluşturulan sıçanların kalp dokusunda 1 ay, haftada 5 gün, günde 30 dk 2100 MHz RF radyasyonun ve 50 Hz ELF manyetik alan maruziyetinin etkileri araştırılmıştır. RF radyasyon ve ELF manyetik alan uygulaması GSH düzeylerini azaltırken, MDA düzeylerini artırmıştır. RF radyasyon uygulaması NOx düzeylerinde artışa neden olmuştur. RFR ve ELF radyasyon birlikte uygulandığında MDA ve NOx düzeylerinde artış, GSH düzeylerinde ise azalma olduğu belirlenmiştir. En belirgin değişikliğin diyabetik grupta, RFR ve ELF radyasyon birlikte uygulandığı grupta olduğu rapor edilmiştir (Sırav vd., 2021).

Cep telefonu ile konuşma sürelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise bir saat boyunca konuşmanın yirmi dakikadan az konuşmaya göre tükürükte TAK, IgA düzeylerinin ve tükürüğün bağışıklık kapasitesini daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Bu durumun radyasyon maruziyeti ile ağız kanseri veya iltihaplı hastalıkların riskini artırabileceği bildirilmiştir (Arbabi-Kalati, Salimi, Vaziry-Rabiee ve Noraei, 2014).

EM radyasyonun üreme sistemi üzerine etkisi

Yapılan birçok deneysel çalışmada, EM radyasyona maruz kalmanın erkek üreme sağlığını olumsuz etkilediği, infertiliteye neden olduğu, genotoksik ve düşük yapma riskinde artışa neden olduğu ileri sürülmektedir. Maruziyet sonucu sperm kalite ve sayısında azalma olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Sırav, Kuzay, Delen, Oruç ve Özer, 2021; Açıköz, 2019; Avendaño, Mata, Sarmiento ve Doncel, 2012; Agarwal vd., 2009). Wi-Fi bağlantılı (2,4 GHz radyasyon) bir dizüstü bilgisayara invitro ortamda 4 saat boyunca maruz kalan sperm örneklerinde sperm motilitesinde ve spermilerin ileri doğru hareketinde azalma ve sperm DNA kırılmalarında artış olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, kablosuz internet ile bağlantısı olan bir dizüstü bilgisayarının testis yakınında olmasının erkek fertilitesinde azalmaya sebep olabileceği görülmüştür (Avendaño, Mata, Sarmiento ve Doncel, 2012). Cep telefonundan yayılan RF EM alana maruz kalan spermilerin canlılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. ROT'ların ise EM alana maruz kalan örneklerde arttığı belirlenmiştir (Wang ve Zhang, 2017). 1 ay boyunca günde 1 saat 900 MHz EM alana maruz kalan sıçanların semen incelemesi yapıldığında, sperm miktarında azalma, sperm morfolojisinde bozulma, sperm başında anomali ve ileri yönde hareketli sperm sayısında azalma olduğu saptanmıştır. EM alana maruz kalan sıçanların spermelerinde DNA hasarı, histopatolojik dejenerasyon, nekrotik ve apoptotik hücre ölümlerinin

olduğu belirlenmiştir. Ayrıca radyasyon maruziyeti sıçanların kan ve semen örneklerinde oksidatif stres düzeyinde artışa neden olmuştur. Antioksidan etkili bir molekül olan kafeik asit fenetil ester verildiğinde ise testis, semen ve kanda EM alanının neden olduğu oksidatif stresin düzeldiği bildirilmiştir (Açıkgöz, 2019). Cep telefonu kaynaklı EM radyasyonun insan spermünde oksidatif stresi artırdığı (Agarwal vd., 2009) ve farelerin testis dokularında antioksidan enzimlerin aktivitelerini azalttığı belirlenmiştir (Pandey ve Sarbani, 2018).

50 Hz ELF manyetik alana maruz kalan sıçanların testis dokusunda oksidatif stresin arttığı, antioksidan kapasitenin ve spermatidlerin önemli ölçüde azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Kuzay , Özer, Sıray, Canseven ve Seyhan, 2017; De Vita vd., 1995).

Değişen frekanslarda RF radyasyon maruziyetinin testis dokusunda oksidatif stresi artırdığını, antioksidan kapasiteyi azalttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Mailankot, Kunnath, Jayalekshmi, Koduru ve Valsalan, 2009; Sokolovic vd., 2015; Pandey ve Giri, 2018; Saygın vd., 2016; Shaban vd., 2017). Ayrıca RF radyasyonun direk üreme sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda spermatogenezin önemli ölçüde azaldığını, seminifer tübüllerde dejenerasyona neden olduğunu, matür sperm sayısında %40'lık bir azalma olduğunu, spermatozoa motilitesini azalttığını, DNA hasarını indüklediğini ve leyding hücre sayısını azalttığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (Tas vd., 2013; Abdullah Al-Damegh, 2012; Mailankot, Kunnath, Jayalekshmi, Koduru ve Valsalan, 2009; Avendano vd., 2012; Saygın vd., 2011; Wathes, Abayasekara ve Aitken, 2007). Yenidoğan sıçanlarda 6 hafta boyunca günde 60 dakika 2.45 GHz (Wi-Fi), 900 MHz ve 1800 MHz (cep telefonu ile uyumlu EM alanlar) radyasyon maruziyetinin 4, 5 ve 6. haftaların sonunda, testis dokusunda GSH, glutatyon peroksidaz (GPx) ve TAK'ta azalmaya, lipid peroksidasyonunda ise artışa neden olduğu görülmüştür (Özorak vd., 2013). Sıçanlara doğumdan itibaren 6. Haftaya kadar haftada 5 gün, günde 60 dk, 900 MHz, 1800 MHz ve 2.45 GHz radyasyon maruziyeti testis dokusunda lipid peroksidasyonunda artışa neden olduğu, ancak GSH düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (Özorak vd., 2013).

Bu çalışmaların aksine RF radyasyonun testis dokusunun yapı ve fonksiyonuna, sperm motilitesi ve konsantrasyonuna, spermatogenes döngüsüne etkili olmadığını rapor eden araştırmacılar da bulunmaktadır (Tas vd., 2014; Tumkaya, Kalkan, Bas ve Yılmaz, 2016; Dasadag vd., 2003). Bu çalışmalar biyolojik sistemler üzerindeki olumsuz etkilerin maruziyet süresi ve dozuna göre değişebileceğini göstermektedir.

Deneyssel olarak hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda 8 hafta, haftada 5 gün, günde 60 dk 2100 MHz RFR maruziyeti testis dokuda

MDA ve NOx düzeylerinde artışa, GSH düzeyinde ise azalmaya neden olmuştur. Hipertansif sıçanlar ile hipertansif olmayan sıçanlara uygulanan radyasyon maruziyeti testiste oksidatif stres açısından anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır (Kuzay, Özer , Sırav Aral ve Şentürk, 2021). Ancak literatürde hipertansiflerde radyasyon maruziyetinin üreme sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmaması sebebiye radyasyonun hipertansiflerin üreme sistemi üzerindeki etkisi belirsiz kalmıştır.

Diyabetik sıçanların testis dokusunda 1 ay, haftada 5 gün, günde 20 dk 2100 MHz RF radyasyonun ve 50 Hz ELF manyetik alanın oksidatif stres ve antioksidanlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sıçanlarda hem RF hem de ELF radyasyonuna maruziyet testis dokusu MDA ve NOx düzeylerinde artışa ve GSH düzeylerinde ise azalmaya neden olmuştur. Radyasyon maruziyeti diyabetik olmayan sıçanlar ile karşılaştırıldığında diyabetik sıçanlarda oksidatif stresin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. En belirgin etkinin diyabetik sıçanlarda RF ve ELF radyasyonuna aynı anda maruz kalan grupta olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuç diyabetli bireylerin sağlıklı bireylere göre radyasyondan daha fazla olumsuz yönde etkilenebileceğini göstermektedir. Literatürde EM radyasyon kaynaklarının diyabet gibi hastalıkları olan bireyler üzerindeki olası biyolojik etkilerine ilişkin bilimsel bilgiler oldukça yetersizdir. Özellikle yüksek duyarlı diyabetik bireylerde ELF ve RF radyasyonunun üreme sistemi üzerindeki etkilerini açıklayan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir (Kuzay, Özer, Sırav, Canseven ve Seyhan, 2017).

EM radyasyonun akciğer ve karaciğer dokularına olan etkisi

Bir çalışmada akut ve kronik EM radyasyon maruziyetinin termal etkileri nedeniyle sıçanların karaciğerinde hemoraji ve vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (Erdoğan, Şahin ve Dinçel, 2019). Hamile sıçanlara RF radyasyon maruziyetinin fetüs ve anne karaciğerinde oksidatif streste artışa neden olduğu belirlenmiştir (Sabban, Pangesti ve Saragih, 2018). Kobaylarda günde 8 saat 50 Hz EM alan maruziyeti akciğer, karaciğer ve plazmada MDA düzeylerinin 3, 5 ve 7. günlerde iki katına, 10. gününde ise neredeyse üç katına çıktığı gözlenmiştir (Seyhan ve Guler, 2006).

Deneyssel diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer ve akciğer dokusunda 1 ay, haftada 5 gün, günde 30 dk 2100 MHz RF radyasyonun ve 50 Hz ELF manyetik alan maruziyetinin etkileri araştırılmıştır. Karaciğer dokusunda, RFR ve RFR ile birlikte aynı anda ELF radyasyon maruziyeti MDA düzeylerinde artışa, GSH düzeylerinde ise azalmaya neden olmuştur. En belirgin değişikliğin diyabetik grupta, RFR ve ELF radyasyonun aynı anda birlikte uygulandığı grupta olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada

RFR ve ELF manyetik alan birlikte maruziyeti akciğer dokusunda MDA ve NO_x düzeylerinde artışa, GSH düzeylerinde ise azalmaya neden olmuştur. Özellikle diyabetik sıçanlarda RFR ve ELF manyetik alan birlikte maruziyeti oksidatif stresi daha şiddetli olarak artırmıştır (Sırav vd., 2021).

Bu çalışmalar sonucunda EM radyasyonun çevresel stresörlerden biri olduğu ve dokularda oksidatif strese neden olabileceği söylenebilir (Sırav vd., 2021). Oksidatif stres, miyokard enfarktüsü, nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz, kalp yetmezliği, kronik karaciğer ve akciğer hastalıkları gibi birçok hastalık ile ilişkili bir durumdur. Modern toplumun sürekli olarak EM radyasyona maruz kalması hücrelerde oksidatif stresin artmasına ve diğer mekanizmalar ile hücre hasara neden olabilmektedir. ELF manyetik alan ve RF radyasyonun beyin, kolon ve meme kanseri, nörodejeneratif hastalıklar, akut çocukluk çağı lösemisi, genotoksisite ve infertilite gibi bazı klinik hastalıklar ile arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Sırav, Kuzay, Delen, Oruç ve Özer, 2021). Bu nedenle evlerde kullandığımız küçük ev aletlerinin daha bilinçli kullanımı ve mümkünse cep telefonu kullanımının sınırlanması ile EM radyasyon maruziyeti kontrol edilebilir. EM radyasyonun bazı kronik hastalıklarla da ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir, fakat kanıtlanmış bir kronik hastalık bağlantısına rastlanılamamıştır. Özellikle hipertansiyon, diyabet gibi kronik sorunları olan kişilerde potansiyel riskler konusunda önemli endişeler bulunmaktadır. Bu konudaki endişelerin giderilmesi için literatürde bu konuda daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir (Sırav vd., 2021).

KAYNAKLAR

- Açıkgöz, Ş. (2019). Deneysel Düşük Doz Elektromanyetik Alanın Sıçan Testis ve Semen Dokularına Etkileri ve Kafeik Asit Fenetil Esterin Antioksidan Rolünün Araştırılması. Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi. (Mart 2019).
- Agarwal, A., Desai, NR., Makker, K., Varghese, A., Mouradi, R., Sabanegh, E., Sharma, R. (2009). Effects of radio frequency electro magnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertility and Sterility*, 92(4):1318-1325.
- Ahlbom, A., Gren, A., Kheifets, L., Savitz, D., Swerdlow, A. (2004). Epidemiology of health effects of radio-frequency exposure. *Environmental Health Perspectives*, 112:1741-1754.
- Al-Damegh, MA. (2012). Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidants vitamins C and E. *Clinics (Sao Paulo)*, 67 (7): 7785–929.
- Alkis, ME., Bilgin, HM., Akpolat, V., Dasadag, S., Yegin, K., Yavas, MC., et al. (2019). Effect of 900, 1800, and 2100 MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 38.1: 32-47.
- Anthony, M., Tasteyre, A., Dé Séze, R., Fogel, P., Simoneau, G., Conti, M., et al. (2015). Multivariate Entropy Analysis of Oxidative Stress Biomarkers Following Mobile Phone Exposure of Human Volunteers: A Pilot Study. *Journal of Scientific Exploration*, 29: 449-465.
- Arbabi-Kalati, F., Salimi, S., Vaziry-Rabiee, A., Noraei, M. (2014). Effect of mobile phone usage time on total antioxidant capacity of saliva and salivary immunoglobulin. *Iranian Journal of Public Health*, 43(4):480-484.
- Avendaño, C., Mata, A., Sarmiento, CAS., Doncel, GF. (2012). Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility*, 97(1):39-45.
- Aziz, MM., Eid, NI., Nada, AS., Amin, NE., Ain-Shoka, AA. (2018). Possible protective effect of the algae spirulina against nephrotoxicity induced by cyclosporine A and/or gamma radiation in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 25: 9060–9070.
- Bilgi Teknolojileri ve Haberleşme Kurumu. Elektromanyetik dalgalar ve sağlık. (2019). <http://www.bthk.org/tr/tuketici/elektromanyetik-dalgalar-ve-saglik>.
- Bilgici, B., Akar, A., Avci, B., Tuncel, OK. (2013). Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on oxidative stress in rat brain and serum. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 32(1):20–9.

- Cohen, EP., Robbins, ME. (2003). Radiation nephropathy. *Semin Nephrol*, 23(5): 486–99.
- Dasdag, S., Akdag MZ., Aksen, F., Yilmaz, F., Bashan, M., Dasdag, M. et al. (2003). Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics*, 24 (3): 182–188.
- Davis, S., Kaune, WT., Mirick, DK., Chen, C., Stevens, RG. (2001). Residential magnetic fields, light-atnight, and nocturnal urinary 6-Sulfatoxymelatonin concentration in women. *Am J Epidemiol*, 154: 591–600.
- De Vita, R., Cavallo, D., Raganella, L., Eleuteri, P., Grollino, MG., Calugi, A. (1995). Effects of 50 Hz magnetic fields on mouse spermatogenesis monitored by flow cytometric analysis. *Bioelectromagnetics*, 16 (5): 330–334.
- Devrim, E., Ergüder, IB., Kılıçoğlu, B., Yaykaşlı, E., Cetin, R., Durak I., et al. (2008). Effects of Electromagnetic Radiation Use on Oxidant/Antioxidant Status and DNA Turn-over Enzyme Activities in Erythrocytes and Heart, Kidney, Liver, and Ovary Tissues From Rats: Possible Protective Role of Vitamin C. *Toxicol Mech Methods*, 18(9):679-83.
- El-Abd, SF., Eltoweissy, M. (2012). Cytogenetic alterations in human lymphocyte culture following exposure to radiofrequency field of mobile phone. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02(02):16-20.
- El-Bediwi, AB., Saad, M., El-kott, AF., Eid, E. (2013). Influence of Electromagnetic Radiation Produced by Mobile Phone on Some Biophysical Blood Properties in Rats. *Cell Biochem Biophys*, 65: 297–300.
- Erdoğan, M., Şahin, E., Dinçel, S. (2019). Elektromanyetik Alan Oluşturan Cihazlar Sanıldığı Kadar Masum Mu? *Journal of Human Rhythm*, 5(1):41-53.
- Esmekaya, MA., Ozer, C., Seyhan, N. (2011). 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues. *Gen Physiol Biophys*, 30:84–89.
- Feroni, L., Bellin, G., Emer, V., Rizzuto, R., Isola, M., Gardin, C., et al. (2017). Treatment by Therapeutic Magnetic Resonance (TMR) increases fibroblastic activity and keratinocyte differentiation in an InVitro model of 3D artificial skin. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(5): 1332–1342.
- Fomenko, BS., Agafonova, TA. (1987). Effect of ionizing radiation and Fe²⁺-induced peroxidation on the lipid phase of erythrocyte membrane preparations, 27(1):41-5.
- Ghosn, R., Yahia-Cherif, L., Hugueville, L., Ducorps, A., Lemaréchal, JD., Thuróczy, G., et al. (2015). Radiofrequency signal affects alpha band in resting electroencephalogram. *Journal of Neurophysiology*, 1;113(7):2753-2759.

- Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole, C., Kelshet, MA. (2000). A pooled analysis of magnetic fields, wire codes and childhood leukaemia. *Epidemiology*, 11: 624–634.
- Gulati, S., Kosik, P., Durdik, M., Skorvaga, M., Jakl, L., Markova E., et al. (2020). Effects of different mobile phone UMTS signals on DNA, apoptosis and oxidative stress in human lymphocytes. *Environmental Pollution*, 267, 115632.
- Karabulut, H., Gülay, MŞ. (2016a). Serbest radikaller. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg*, 4(1): 50-59.
- Karabulut, H., Gülay, MŞ. (2016b). Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*, 1 (1).
- Kato, M., Honna, K., Shigemitsu, T., Shiga, Y. (1993). Effects of exposure to a circularly polarised 50-Hz magnetic field on plasma and pineal melatonin levels in rats. *Bioelectromagnetics*, 14: 97–106.
- Koca, O., Gökce, AM., Öztürk, MI., Ercan, F., Yurdakul, N., Karaman, MI. (2013). Effects of intensive cell phone (Philips Genic 900) use on the rat kidney tissue. *Urology Journal*, 10: 886–91.
- Kwon, MS., Vorobyev, V., Kännälä, S., Laine, M., O Rinne, J., Toivonen, T., et al. (2011). GSM Mobile Phone Radiation Suppresses Brain Glucose Metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(12):2293-2301.
- Kuzay, D., Ozer, C., Sirav, B., Canseven, AG., Seyhan, N. (2017). Oxidative effects of extremely low frequency magnetic field and radio frequency radiation on testes tissues of diabetic and healthy rats. *Bratisl Med J*, 118 (5):278-282.
- Kuzay, D., Ozer, C., Goktas, T., Sirav, B., Senturk, F., Kaplanoglu, GT., Seymen, M. (2018). Effects of 2100 MHz radio frequency radiation on the viscosity of blood and oxidative stress parameters in hypertensive and normal rats. *Int. J. Radiat. Res*, 16(4): 431-442.
- Kuzay, D., Özer, Ç., Aral, BS, Şentürk, F. (2021). Effect of 2100 MHz Radio Frequency Radiation on Oxidative Stress on Testicular Tissue of Hypertensive and Non-Hypertensive Rats. *Kocaeli Med J*, 10(2): 106-110.
- Lagroye, I., Poncy, JL. (1998). Influence of 50-Hz magnetic fields and ionizing radiation on cjun and c-fos oncoproteins. *Bioelectromagnetics*, 19:112–116.
- Levin, GIa., Dankova, TN., Mokhov, MM. (1990). Effect of ultra-high frequency electromagnetic energy on the rheologic properties of the blood. *Gig Tr Prof Zabol*, (1):28-31.
- Mailankot, M., Kunnath, AP., Jayalekshmi, H., Koduru, B., Valsalan, R. (2009). Radio Frequency Electromagnetic Radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHZ) Mobile Phones Induces Oxidative Stress and Reduces Sperm Motility in Rats. *Clinics (Sao Paulo)*, 64 (6): 561–565.

- Masuda, H., Hirata, A., Kawai, H., Wake, K., Watanabe, S., Arima, T., et al. (2011). Local exposure of the rat cortex to radiofrequency electromagnetic fields increases local cerebral blood flow along with temperature. *Journal of Applied Physiology*, 110(1):142-148.
- Moncada, S., Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 329(27):2002-12.
- Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. (2013). *Iarc Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans*. Volume 102.
- Okatan, DÖ., Okatan, AE., Hancı, H., Demir, S., Yaman, SÖ., Çolakoğlu, S. et al. (2018). Effects of 900-MHz electromagnetic fields exposure throughout middle/late adolescence on the kidney morphology and biochemistry of the female rat. *Toxicology and Industrial Health*, 34(10): 693–702.
- Ozguner, F., Altinbas, A., Ozaydin, M., Dogan, A., Vural, H., Kisioglu, AN., Cesusur, G., Yildirim, NG. (2005). Mobile phone-induced myocardial oxidative stress: protection by a novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester. *Toxicol Ind Health*, 21(9):223-30.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*, 6(3):331-6.
- Özgüner, F., Mollaoğlu, H. (2006). Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*, 13(1);38-41.
- Özorak, A., Nazıroğlu, M., Çelik, Ö., Yüksel, M., Özçelik, D., Özkaya, MO., et al. (2013). Wi-Fi (2.45 GHz)- and Mobile Phone (900 and 1800 MHz) Induced Risks on Oxidative Stress and Elements in Kidney and Testis of Rats During Pregnancy and the Development of Offspring. *Biol Trace Elem Res*, 156:221–229.
- Özorak, A., Nazıroğlu, M., Çelik, Ö., Yüksel, M., Özçelik, D., Özkaya, MO. et al. (2013). Wi-Fi (2.45 GHz)- and mobile phone (900 and 1800 MHz)-induced risks on oxidative stress and elements in kidney and testis of rats during pregnancy and the development of offspring. *Springer*, 156 (1–3): 221–229.
- Pandey, N., Giri, S. (2018). Melatonin attenuates radiofrequency radiation (900 MHz) induced oxidative stress, DNA damage and cell cycle arrest in germ cells of male Swiss albino mice. *Toxicology and Industrial Health*, 34(5) 315–327.
- Polk, C., Postow, E. (1996). *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, Second Edition, CRC Press, Florida, USA. 337-345, 435-533:1-23.
- Sabban, IF., Pangesti, G., Saragih, HT. (2018). Effects of exposure to electromagnetic waves from 3G mobile phones on oxidative stress in fetal rats. *Pakistan Veterinary Journal*, 38(4).

- Salah, MB., Abdelmelek, H., Abderraba, M. (2013). Effects of olive leave extract on metabolic disorders and oxidative stress induced by 2.45 GHz WIFI signals. *Environmental toxicology and pharmacology*, 36: 826–34.
- Sarika, S., Kapoor, N. (2014). Health implications of electromagnetic fields, mechanisms of action, and research needs. *Advances in Biology*, 2014:1-24.
- Saygın, M., Caliskan, S., Karahan, N., Koyu, A., Gumral, N., Uguz, AC. (2011). Testicular apoptosis and histopathological changes induced by a 2.45 GHz electromagnetic field. *Toxicol. Ind. Health*, 27:455–463.
- Saygın M, Asçı H, Özmen, O., Cankara, FN., Dincoglu, D., İlhan, I. (2016). Impact of 2.45 GHz Microwave Radiation on the Testicular Inflammatory Pathway Biomarkers in Young Rats: The Role of Gallic Acid. *Environ Toxicol*, 31(12):1771-1784.
- Seyhan, N., Guler, G. (2006). Review of In Vivo Static and ELF Electric Fields Studies Performed at Gazi Biophysics Department. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 25; 307–323.
- Shaban NZ, Zahran, AMA., El-Rashidy, FH., Ahmad, S., Kodous, A. (2017). Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis. *Biol Res (Thessalon)*, 24:5.
- Sıray, B., Kuzay, D., Delen, K., Oruç, S., Özer, Ç. (2021). Oxidative Effects of Electromagnetic Radiation on Liver, Lung, Kidney and Heart Tissues of Diabetic and Normal Rats. *GMJ*, 32: 397-402.
- Soliman, AF., Saif-Elnasr, M., Abdel Fattah, SM. (2019). Platelet-rich plasma ameliorates gamma radiation-induced nephrotoxicity via modulating oxidative stress and apoptosis. *Life Sciences*, 219: 238–47.
- Sokolovic, D., Djordjevic, B., Kocic, G., Stoimenov, TJ., Stanojkovic, Z., Sokolovic, DM., et al. 2015 The Effects of Melatonin on Oxidative Stress Parameters and DNA Fragmentation in Testicular Tissue of Rats Exposed to Microwave Radiation. *Adv Clin Exp Med*, 24, 3, 429–436.
- Su, L., Zhao, C., Jin, Y., Lei, Y., Lu, L., Chen, G. (2018). Association between parental occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and childhood nervous system tumors risk: A meta-analysis. *Science of the Total Environment*, 642, 1406-1414.
- Tas, M., Dasdag, S., Akdag, MZ., Cirit, U., Yegin, K., Seker, U. et al. (2014). Longterm effects of 900 MHz radiofrequency radiation emitted from mobile phone on testicular tissue and epididymal semen quality. *Electromagn Biol Med*, 33(3): 216–222.
- Tumkaya, L., Kalkan, Y., Bas, O., Yilmaz, A. (2016). Mobile phone radiation during pubertal development has no effect on testicular histology in rats. *Toxicol Ind Health*, 32 (2): 328–336.
- Türedi, S., Kerimoğlu, G., Mercantepe, T., Odacı, E. (2017). Biochemical and pathological changes in the male rat kidney and bladder following exposu-

re to continuous 900-MHz electromagnetic field on postnatal days 22–59. *International Journal Of Radiation Biology*, 93(9):990-99.

Tüysüz, M. Z. (2004). Co-60 Teleterapi Kaynağı için Monte Carlo Yöntemiyle Uygun Zırh Tasarımı. Bitirme Ödevi 39 s. Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü, Şanlıurfa.

Uyar, O., Gülsoy, U. K. (2003). Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Süleyman Demirel Üniversitesi. 618 s., Isparta.

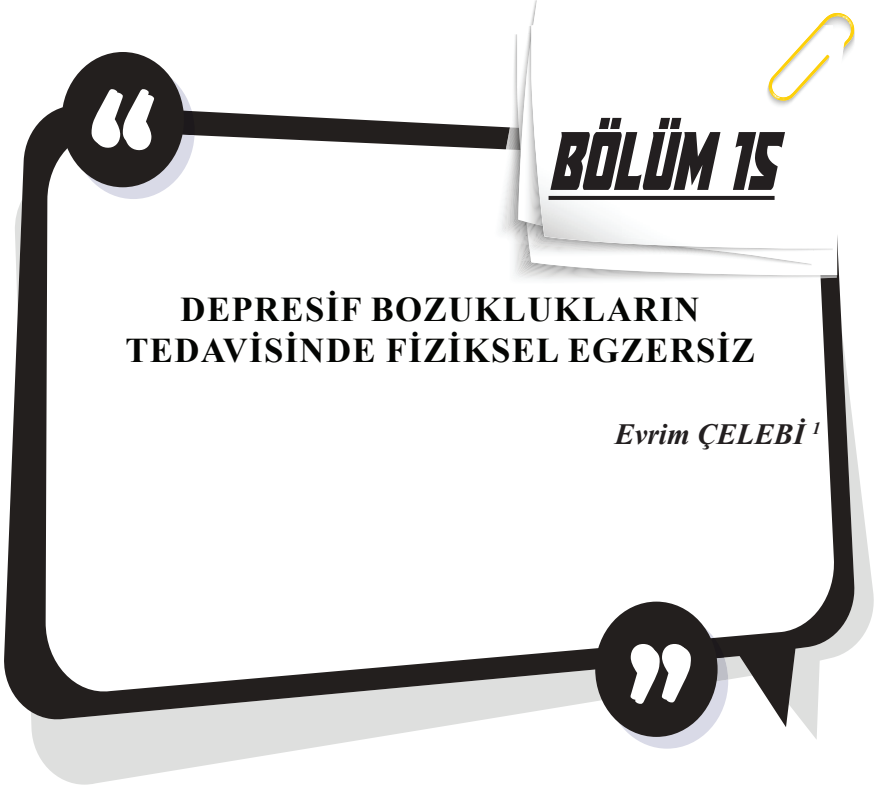
Yaren, H., Karayılanoğlu, T. (2005). Radyasyon ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 4 (4).

Wang, H., Zhang, X. (2017). Magnetic Fields and Reactive Oxygen Species. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10): 2175.

Wathes, DC., Abayasekara, DR., Aitken, RJ. (2007). Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biol. Reprod*, 77, 190–201.

World Health Organization (WHO). (2002). Electromagnetic field. Available from: <https://www.who.int/peh-emf/en>.

Zaghloul, MS. (2009). Histological study on the effects of electromagnetic field on the liver of albino rats. *Egyptian Journal of Histology*, 32(1):165-172.



BÖLÜM 15

DEPRESİF BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİNDE FİZİKSEL EGZERSİZ

EvrİM ÇELEBİ 1

DEPRESİF BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİNDE FİZİKSEL EGZERSİZ

Depresyon sözcüğü, çökme, kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılan elem keder duygularını içeren, duygusal, bilişsel, fiziksel ve davranışsal semptomlarla seyreden bir duygu durum bozukluğudur (Çelik ve Hoccoğlu, 2016; Engin ve Ergün, 2014). Depresyon, derin üzüntü veren bir duygu durum içinde düşünme, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, değersizlik, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama, uyku ve iştahta değişiklikler ve sosyal temastan çekilme gibi belirtiler gösteren bir sendromdur. Bunlar bireyin yaşam kalitesinin düşmesine, sosyal ve mesleki işleyişin bozulmasına neden olabilir, bireyin günlük yaşamla başa çıkma becerisini önemli ölçüde bozabilir (WHO, 2017; Engin ve Ergün, 2014; Craft ve ark. 2012).

Depresyon, içinde bulunduğumuz yüzyılda en sık görülen ruhsal bozukluk olması, kronikleşme ve tekrarlanma oranının yüksek olması, intihar için önemli bir risk faktörü olması ve işgücü kaybına neden olması nedeniyle ciddi bir birey ve toplum sağlığı sorunudur ve etkileri giderek artmaktadır (Ericson ve Gard, 2011). Majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansı %6,6 ve yaşam boyu prevalansı %16,2 olup, 2015 yılında depresyonlu dünya nüfusunun oranının %4,4 olduğu tahmin edilmektedir. Depresyon kadınlarda (%5,1) erkeklere göre (%3,6) daha sık görülmektedir. Prevalans oranları yaşa göre değişmektedir ve ileri yetişkinlikte en yüksek düzeydedir (55-74 yaş arası kadınlarda %7,5'in üzerinde ve erkeklerde %5,5'in üzerinde). Depresyon, 15 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde de görülür, ancak daha büyük yaş gruplarına göre daha düşük düzeydedir. Depresyonla yaşayan tahmini toplam insan sayısı 2005 ile 2015 arasında %18,4 artmıştır (WHO, 2017). 2020 yılı projeksiyonları, depresif bozuklukların dünya çapında hastalık yükünün bir nedeni olarak koroner kalp hastalığından sonra ikinci sırada olacağını göstermektedir (Murray ve Lopez, 1997).

Depresif belirtiler genellikle antidepresanlar veya psikolojik terapiler veya her ikisinin bir kombinasyonu ile tedavi edilir. Ancak antidepresanların olumsuz kardiyometabolik yan etkileri olabilir, tedaviye uyum zayıf olabilir ve antidepresanlara başlama ile ruh halindeki iyileşme arasında bir gecikme süresi vardır (Holt ve ark. 2014; Kupfer ve ark. 2012). Psikolojik tedaviler genellikle yan etkilerden uzaktır, ancak bazı insanlar düşük beklentileri veya damgalanma endişesi nedeniyle psikolojik terapi almak istemeyebilir (Schomerus ve ark. 2009). Son yıllarda yapılan araştırmalar, yeterli fiziksel egzersizin depresyonlu kişilerde zihinsel ve fiziksel sağlığı iyileştirebileceğini göstermiştir (Cooney ve ark. 2014, Knapen ve ark. 2014, Rosenbaum ve ark. 2014). Fiziksel egzersiz, depresyon teşhisi konan

kişilerde, tedavi uygulanmamasına veya kontrol müdahalesine kıyasla depresif semptomları iyileştirirken (Rimer ve ark. 2012), gelecekteki depresif atakların gelişmesine karşı koruma sağlamaktadır (Mammen ve Faulkner 2013). Günümüzde dünya genelinde en sık görülen hastalıklardan biri olan depresyonun hafif ve orta şiddetteki belirtilerinin tedavisinde egzersiz hem doğrudan hem de tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilir. Depresyonun kontrol altına alınması veya önlenmesi açısından önemli bir müdahale yöntemi olabileceği düşünülmektedir (Dunn 2005; McAuley, 2003). Ek olarak, depresif semptomları olan kişilerde artan kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet riskinin önlenmesi veya tedavisine yönelik son kılavuzlarda fiziksel egzersiz önerileri de yer almaktadır (De Hert ve ark. 2009).

Depresyon yaygın olarak antidepresanlar veya psikoterapi ile tedavi edilirken, alternatif tedavilere artan bir ilgi vardır. Depresyonu veya anksiyetesi olan birçok kişi, egzersiz, yoga, meditasyon, tai chi veya qi gong dahil olmak üzere farmakolojik olmayan ve geleneksel olmayan müdahalelere yönelmektedir. Meta-analizler ve sistematik incelemeler, bu müdahalelerin depresyon semptomlarını iyileştirebileceğini göstermiştir. Fiziksel egzersiz, büyük ilgi gören ve geniş araştırmalara neden olan terapilerden biridir. Kanıtlar, egzersizin hem monoterapi olarak hem de psikoterapi ve/veya farmakolojik terapi ile birlikte depresif bozukluklar için etkili bir tedavi olduğunu (Cooney ve ark. 2013; Dunn ve ark. 2005; Rethorst ve ark. 2009; Schuch ve ark. 2016), egzersizin depresyon teşhisi konan kişilerde depresif semptomları iyileştirdiği (Saeed ve ark. 2019; Rimer ve ark.2012, Brosse, 2002) ve egzersizin depresif semptomları azaltmada antidepresan ilaçlar kadar eşit derecede etkili olduğunu yönündedir (Blumenthal, 1999; Babyak, 2000).

Yapılan sistematik bir derlemede, egzersizin tedavi kadar korumada da büyük potansiyele sahip olabileceğini ve bu konuda giderek artan kanıtlar olduğu bildirmiştir (Mammen ve Faulkner, 2013). Bir başka çalışmada haftada bir saat kadar bir fiziksel egzersizin depresif semptomlara karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (Harvey ve ark. 2018). Ayrıca aktif bireylerin fiziksel egzersiz alışkanlıklarını sürdürmeleri, inaktif bireylerin ise fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzına başlamaları önerilmiştir. Bu nedenle, toplum düzeyinde fiziksel egzersizin tanıtılmasının, toplumun fiziksel sağlığının yanı sıra ruh sağlığını da iyileştirmeye yönelik bir strateji olabileceği bildirilmiştir (Mammen ve Faulkner, 2013). Egzersiz, diyabet veya kalp hastalığı gibi depresif hastaların gelişme riskinin yüksek olduğu diğer tıbbi durumların başlamasını da önleyebilir (Warburton ve ark. 2006).

Fiziksel Egzersizin Türü, Yoğunluğu ve Süresi

Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü araştırmalar, farklı tür, süre ve yoğunluktaki fiziksel egzersizin hem hastanın kendi bildirdiği

hem de klinisyenin ölçtüğü depresyon semptomları üzerindeki etkisini karşılaştırmıştır (Hallgren ve ark. 2015; Helgadottir ve ark. 2017). Direnç eğitimi, denetimli seanslar, grup egzersizi ve hatta yoga gibi hafif egzersizler dahil olmak üzere çeşitli egzersiz türlerinin depresyon semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Blumenthal ve ark. 2007; Hallgren ve ark. 2015; Helgadottir ve ark. 2017; Rethorst ve ark. 2009). Ruh sağlığı hizmeti sağlayıcıları, hastaların depresyon tedavisi olarak seans başına 45-60 dakika boyunca haftada en az üç kez fiziksel aktivitede bulunmalarını tavsiye etmelidir (Rethorst ve Trivedi 2013). Ayrıca, hastalar ve hizmet sağlayıcılar semptomların tedaviye yanıt vermesinin 10-12 hafta kadar sürebileceğini de unutmamalıdır (Rethorst ve Trivedi, 2013). Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) yönergelerine göre, hafif ve orta şiddette depresyonu olan kişiler için fiziksel egzersiz programları, haftada üç seans orta süreli (45 dakikadan 60 dakikaya kadar) ve 10-14 hafta boyunca (ortalama 12 hafta) devam etmelidir (NICE, 2009).

Depresyonu olan yetişkinlerde aerobik egzersizlerin depresif belirtiler, anksiyete, benlik saygısı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada müdahale grubu 8 hafta boyunca haftada 3 gün egzersiz yapmışlardır. Araştırma sonucunda müdahale grubunda depresif belirtilerde ve anksiyetede anlamlı azalma görülmüştür. Çalışmada ayrıca müdahale grubunun benlik saygısı ve genel yaşam kalitesi puanlarında iyileşmeler gözlenmiş, özellikle psikolojik ve sosyal alanda önemli iyileşme görülmüştür. Çalışma, egzersizin depresif semptomları, kaygıyı azaltmada yardımcı olduğu ve depresyonlu hastaların benlik saygısını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği sonucuna varmıştır. Çalışmada egzersizin, hastaların depresif semptomları yönetmesi için ilaçla birlikte rutin bir müdahale olarak yapılmasının uygulanabilir ve uygun maliyetli olduğu bulunmuştur (Rao ve ark., 2020).

Depresyondaki bireylerde intihar düşüncesi ve depresyon için bilişsel davranışçı terapiye (BDT) ek olarak egzersizin etkinliğini belirlemek için tasarlanmış bir başka çalışma, hafif ve orta derecede depresyon tanısı almış 70 hastayla yürütülmüştür. Bu çalışmada grubun yarısına (n=35) 12 hafta boyunca haftada 1 kez 90 dakikalık BDT uygulanmış, diğer gruba (n=35) BDT'ye ek olarak haftada 3 kez 20 dk.lık 12 hafta süren yapılandırılmış bir aerobik egzersiz programı uygulanmıştır. BDT seansları bir terapist tarafından, egzersiz seansları ise nitelikli ve eğitilmiş bir egzersiz eğitmeni gözetiminde ve rehberliğinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar egzersiz seanslarını bir grup ortamında tamamlamışlardır. Çalışmada ölçüm arası olarak Beck Depresyon Envanteri-II, Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği ve Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi kullanılmıştır. Araştırmanın sonucunda, BDT ve egzersiz programının birlikte uygulandığı depresif

bireylerde hem depresif semptomların hem de intihar düşüncesinin etkili bir şekilde azaldığı ortaya konmuştur (Abdollahi ve ark., 2017).

İlaç tedavisini fiziksel egzersizle güçlendirmenin ileri yaştaki majör depresyonda daha iyi sonuçlara yol açıp açmadığını araştırmak amacıyla yapılan bir başka araştırmada, major depresyon tanısı almış 121 hastayla çalışılmıştır. Hastalar üç gruba ayrılarak, bir gruba 24 hafta süresince sadece ilaç tedavisi uygulanmış, ikinci gruba ilaç tedavisi ve düşük yoğunluklu egzersiz (haftada 3 gün ve 60 dakikalık/ 24 hafta), üçüncü gruba ise ilaç tedavisi ve yüksek yoğunluklu egzersiz (haftada 3 gün 60 dakikalık / 24 hafta) uygulanmıştır. Değerlendirmeler; çalışmanın başlangıcında, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta ve 24. haftanın sonunda yapılmıştır. Çalışma sonunda sadece ilaç tedavisi alan katılımcıların %45'i, ilaç tedavisi ve düşük yoğunluklu egzersiz grubundakilerin %73'ü ve ilaç tedavisi ve yüksek yoğunluklu egzersiz grubundakilerin %81'i iyileşme sağlamıştır. Fiziksel egzersizin, ileri yaştaki majör depresyonda antidepresan tedaviye güvenli ve etkili bir destek olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Murri ve ark., 2015).

Hastaların küçük dozlarda aerobik egzersizle bile depresyon semptomlarında azalma yaşayabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin hastanede yatan major depresyonlu hastalarda iki haftadan daha kısa bir süre boyunca antidepresan ilaç tedavisine ek olarak kısa (10 günlük) dayanıklılık eğitimi müdahalesinin etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan ve 35 katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, çalışma grubu rastgele üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba aerobik egzersiz uygulanmış (n=14), bir gruba plasebo olarak germe egzersizi yaptırılmış (n=11) ve diğer gruba (n=10) herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Ölçüm aracı olarak Beck Depresyon Envanteri-II (BDE-II) kullanılmıştır. Araştırma sonucunda hem aerobik hem de germe grupları BDE-II puanlarında önemli gelişmeler göstermiştir. Ancak aerobik egzersiz grubu lehine büyük bir etki büyüklüğü saptanmıştır. Kontrol grubunda depresif belirtilerde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Legrand, 2016).

Depresyonlu Hastalarda Fiziksel Egzersizin Önündeki Engeller ve Kolaylaştırıcı Unsurlar

Egzersizin depresyonu azaltmaya yardımcı olabileceğine dair kanıtlara rağmen, depresyonlu bireylerde fiziksel egzersizin nasıl artırılacağını veya yapılandırılmış egzersiz programlarına katılımın nasıl teşvik edileceğini belirlemek için çok az araştırma yapılmıştır. Egzersizi depresyon için bir müdahale olarak inceleyen randomize kontrollü çalışmaların raporlarında bu tür ayrıntılar gözle görülür şekilde eksiktir (Cooney ve ark., 2013). Depresyonlu yetişkinlerin bir tedavi seçeneği olarak egzersizi tercih etmeleri için mevcut yapı yeterli değildir ve egzersiz katılımını kolaylaştırmak için

kullanılabilecek kanıta dayalı kaynaklar geliştirmeye ihtiyaç vardır. Bu tür kaynakları ve müdahaleleri geliştirmek için çok adımlı bir sürecin ilk parçası olarak, fiziksel egzersize katılımı sağlayan veya engelleyen nüfusa özgü faktörleri anlamak gereklidir (Glowacki ve ark. 2017).

Fiziksel egzersize katılımın faydalı etkilerini gösteren çok sayıda araştırma olmasına rağmen, depresyonu olan kişilerin önerilen fiziksel egzersizlere katılım düzeyleri yeterli değildir. Bu nedenle, bu belirli popülasyonda fiziksel egzersize katılımı etkileyen faktörleri belirlemek için araştırmalara ihtiyaç vardır. Gerçekten de, depresyonlu hastalarda zihinsel ve fiziksel sağlık yararları için gerekli olan fiziksel egzersizin miktarı (örn., sıklık, yoğunluk, süre) ve türleri hakkında devam eden bir tartışma vardır. Açıkça, fiziksel egzersiz müdahalelerinin zihinsel ve fiziksel sağlığı geliştirmede etkili olması için, fiziksel egzersizin önündeki engelleri yeterince ele almalı ve katılımı sağlayan faktörler teşvik edilmelidir (Dunn ve ark. 2005).

Fiziksel egzersiz ile en temel ilişkili faktörler, depresyon duyguları ve daha düşük öz-yeterlik algısıdır. Depresyonu olan kişiler, yaşamdan zevk alamama ve isteksizliğin fiziksel egzersize katılmanın önündeki önemli engeller olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Ancak fiziksel olarak aktif olmak, depresyonu olan kişilerde bu zayıflatıcı semptomlarla başa çıkmak için etkili bir başa çıkma mekanizması olabilir. Eylem planlaması yapmak depresyonlu kişilerin fiziksel olarak daha aktif olmasını sağlayabilir. Fiziksel egzersizin ne zaman ve nerede yapılacağına, potansiyel engellerin nasıl aşılacağına ilişkin bir plan geliştirmede depresyon ana odak noktası olmalıdır. Ruhsal ve fiziksel sağlık engellerini dikkate alan bireysel bir fiziksel egzersiz planı, depresyonu olan kişilerin özgüvenini artıracak ve sonuç olarak öz yeterliliği ve başarı şansını artıracaktır (Vancampfort ve ark., 2015).

Fiziksel egzersiz ile ilgili öz yeterliliği artırmak için bir eylem planı aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- Hastaların başarıyı deneyimlemelerini sağlayan eğlenceli, uygun seçenekler sağlamalı,
- Fiziksel egzersiz yapan rol modellerini (örneğin arkadaşlar, akrabalar ve diğer hastalar) gözlemlemek için fırsatlar yaratmalı,
- Sağlık hizmetini sunan kişilerden fiziksel egzersize katılmaya yönelik sözlü teşvikleri içermeli
- Fiziksel egzersize katılımı bağlantılı her türlü kaygıyı azaltmalıdır. (Vancampfort ve ark., 2015).

Firth ve arkadaşlarının (2016), şiddetli akıl hastalığında motive edici faktörleri ve egzersiz engellerini incelediği bir meta analiz çalışmasında,

engelleri ve motive edici faktörleri; fiziksel (biyolojik), psikolojik ve sosyo-ekolojik faktörler olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, şiddetli akıl hastalığına şizofreni , şizoaffektif bozukluk ve diğer psikotik bozukluklar dahildir ve incelemede toplanan örneklerin yalnızca %2.3'ü majör depresyon veya bipolar bozukluk tanısı almıştır ve ayırıcı engelleri anlamak için bozukluğa göre alt analiz yapılmamıştır. Çalışma sonuçları, egzersiz yapmak için birincil teşvikin fiziksel sağlığı iyileştirmek olduğunu göstermiştir. Spesifik olarak, kilo kaybı, genel popülasyon tarafından tanımlanan motive edici faktörlerle kıyaslandığında, egzersize katılmanın en popüler nedeni olarak bulunmuştur (Sherwood ve Jeffery, 2000). Ayrıca hastaların %75'i stres azaltma/ruh halini iyileştirmeyi motive edici faktörler olarak görmüştür. Bununla birlikte, bu çalışma aynı zamanda stres, depresyon ve düşük enerjinin de sıklıkla egzersize engel teşkil ettiğini bulmuştur. Bu incelemeye dahil edilen çalışmalarda tanımlanan en belirgin sosyo-ekolojik engel, destek eksikliğidir. Bununla birlikte, hastaların çoğu, egzersiz denetiminin daha fazla egzersiz yapmalarını sağlayacağını düşünmüştür (Carpiniello et al. 2013; Sylvia ve ark. 2009; Ussher ve ark. 2007).

Depresif Bozukluklarda Fiziksel Egzersizin Uzun Vadeli Yararları

Egzersizin depresyon üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların çoğu kısa vadeli faydalara odaklanmıştır. Ancak Hoffman ve ark.nın (2011) majör depresif bozukluğu (MDB) olan hastalarda 4 aylık kontrollü egzersiz ve antidepresan ilaç denemesinin 1 yıllık takibini incelemek amacıyla yürüttüğü çalışmada aerobik egzersizin MDB remisyonu üzerindeki etkilerinin, 4 aylık tedaviden sonra ilaç tedavisiyle benzer görüldüğünü ve antidepresan kullanımının faydalarını artırdığını ve egzersiz yapmanın depresif semptomların azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu umut verici bulgu, egzersizi depresyon tedavisi olarak kullanmakla ilgilenen hastalar ve hizmet sağlayıcılar için daha da fazla teşvik edicidir.

Bir başka çalışmada hafif ve orta derecede depresyonu olan 945 yetişkin hastayla yürütülmüştür. Katılımcılar 12 haftalık denetimli grup egzersizi, klinisyen destekli ve internet tabanlı bilişsel terapi veya bir doktor tarafından standart bakım olmak üzere üç müdahale grubundan birine rastgele atanmıştır. Ölçüm aracı olarak Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) kullanılmıştır. Sonuç olarak depresyon şiddeti, araştırmadan sonraki 3. ve 9. ayda her üç grupta da önemli ölçüde azalmakla birlikte en büyük gelişme egzersiz grubunda olmuş ve depresyon puanlarında daha fazla düşüş gözlenmiştir (Hallgren ve ark., 2016).

Farklı yoğunluk seviyelerinde yapılan egzersizin depresyon üzerindeki uzun vadeli etkilerini depresyon için olağan bakımla karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada (Heldagottir, ve ark. 2017), 12 aylık

takipte, üç egzersiz grubunda yer alan hastaların depresyon şiddetinde önemli düzeyde azalmalar olduğu, özellikle hafif egzersiz grubunda olağan bakım grubuna göre daha büyük ölçüde gelişme olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak yetişkinlerde hafif ila orta şiddette depresyon için egzersizin birinci basamakta tedavi olarak düşünülebileceği önerisi getirilmiştir. Bununla birlikte, majör depresyonda bir tedavi olarak egzersizin uzun vadeli faydaları hakkında daha fazla bilgi toplamak için bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Depresif Bozukluğu Olan Bireylerde Kronik Tıbbi Durumlar ve Fiziksel Egzersiz

Depresyon semptomlarını yönetmenin önemine ve etkili tedavilerin mevcudiyetine rağmen, kronik sağlık sorunları olan bireylerde depresyonun genellikle yeterince tedavi edilmediğine dair kalıcı bir endişe vardır. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, 46 çalışmanın 13'ü, depresyon ve kronik sağlık sorunları olan bireylerde, yalnızca depresyonu olanlara kıyasla daha düşük tedavi veya takip düzeylerini bildirmiştir. Yetersiz tedavi için olası nedenlerden biri, depresyon semptomlarını kronik sağlık sorunlarının neden olduğu semptomlardan ayırt etmedeki zorlukla ilgili olabilir. Bir diğeri, depresyonun kronik sağlık sorunlarının neden olduğu strese karşı normal bir tepki olduğu ve kendi kendine, zamanla ortadan kalkması gerektiği yönündeki yaygın görüştür (Puyat ve ark. 2017).

Yapılan çalışmalarda egzersizin, bilişsel yetilerde bozulma riskini ve fiziksel işlevsellikteki düşüşü azaltmada koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Düzenli egzersiz aynı zamanda koroner arter hastalığı, diyabet ve inme riskini azaltmaya ve bu tıbbi hastalıkları olan hastaların sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir (Blair, 2001; Hu, 2004; Hu, 2005). Düzenli egzersizin hem hipertansif hem de normotansif bireylerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir ve fiziksel egzersiz ayrıca kolon, pankreas ve meme kanseri geliştirme riskini azaltabilir (Whelton, 2002; Howard, 2008, Michaud, 2001; Bardia, 2006). Orta derecede egzersiz, osteoartritte görülen ağrı ve fiziksel işlevdeki düşüş için de faydalıdır (Pennix, 2001).

Birçok kesitsel çalışma, depresif hastaların daha sedanter olduğunu bildirmiştir ancak bu ilişki çift yönlü olabilir. Depresyon, düşük motivasyon ve enerji nedeniyle egzersiz düzeylerinin azalmasına neden olabilir ve egzersizin azalması depresyon için bir risk faktörü olabilir. Yakın tarihli bir literatür incelemesi, düzenli fiziksel egzersizin yetişkin popülasyonlarda depresyon geliştirme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Düzenli aerobik egzersizin, tedavi çalışmalarının çoğunda depresif semptomları iyileştirdiği bulunmuştur (Roshanaei-Moghaddam ve ark. 2009; Teychenne, 2008).

Depresyonu olan hastaların, depresyonu olmayan hastalara göre fiziksel olarak daha az aktif olma eğiliminde oldukları göz önüne alındığında, bu popülasyonun genel sağlık durumunun kötü olma riski yüksektir. Fiziksel hareketsizlik, kişinin tip II diyabet, kalp hastalığı ve osteoporoz gibi kronik tıbbi durumlar geliştirme riskini artırır (Galper ve ark. 2006; Harvey ve ark. 2018).

Yapılan çalışmalar depresyonun kötü sağlık davranışlarının gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Başlangıç düzeyindeki depresyonun fiziksel egzersiz düzeyleri üzerindeki etkisinin incelendiği 11 boylamsal araştırmanın dahil edildiği bir çalışmada, depresyonun düşük fiziksel egzersiz düzeyi için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (Sin, 2016). Diğer çalışmalar, depresif semptomların veya majör depresyon öyküsünün yüksek beden kütle indeksi (BMI), abdominal obezite ve düzenli sigara içme risklerini artırdığını bildirmiştir (Glassman ve ark, 1990; Vogelzangs, 2008). 60 ülkeden 245.404 yetişkin arasında yapılan bir ankette, depresyonu olan hastalar, genel sağlık durumunun, yalnızca astım, diyabet, artrit veya kardiyovasküler hastalığı olanlara göre daha kötü olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü, 2007 için en önemli 10 küresel halk sağlığı istatistiklerinden biri olarak depresyonun tıbbi hastalıklar üzerindeki zararlı etkilerini vurgulamıştır (Mousavvi ve ark., 2007; WHO, 2007; Whooley, 2008).

Depresyon ve kalp hastalığı olan hastalar, kalp hastalığına bağlı komplikasyonlar açısından özellikle yüksek risk altındadır. Kalp hastalığı olan hastalar arasında, şiddetli depresyon semptomları olanların fiziksel olarak hareketsiz olmaları, tedavi planlarına daha az uymaları, sigara içmek gibi sağlıksız davranışlarda bulunmaları ve beden kütle indeksi ile bel kalça oranlarının yüksek olması daha olasıdır (Sin ve ark. 2016). Bir başka çalışmada depresif semptomları olan ve miyokard enfaktüsü geçiren hastaların sonraki kardiyak olay riskini azaltmayı amaçlayan öneriler ve yaşam tarzı değişikliklerine uymada daha fazla güçlük yaşadıkları belirlenmiştir (Ziegelstein, 2000).

Birçok kanser hastası, depresyon gibi psikolojik sorunlardan muzdariptir. Kanser hastalarında depresyon gelişimine çeşitli faktörler katkıda bulunabilir. Bazı hastaların belirli semptomlara (örneğin yorgunluk, bağırsak semptomları), semptomların şiddetine (ağrı, yorgunluk gibi), tedavinin kendisine (baş, boyun ve meme kanserlerinde ameliyata bağlı beden imajında değişiklik gibi) veya kötü kanser prognozuna karşı psikolojik uyumu zayıftır. Kemoterapi aynı şekilde saç dökülmesine, mide bulantısına, kilo kaybına, doğurganlık ve cinsellik üzerinde sıkıntılı olarak algılanabilecek etkilere neden olur. Tütün ve

alkol kullanımı gibi yaşam tarzı faktörleri de depresyon riskine katkıda bulunabilirken, duygusal ve sosyal destek eksikliği de bireyin kendisini yalnız hissetmesine neden olabilir (Craft ve ark., 2012, Lydiatt ve ark., 2009). Bu durum hastanın, hastalığın yüküyle baş etme becerisini olumsuz etkileyebilir, tedaviyi kabullenmeyi güçleştirebilir, hastanede kalış süresini uzatabilir, yaşam kalitesini düşürebilir ve intihar riskini artırabilir. Kanseri hastalarında depresyonun genel yaygınlık oranı belirsizliğini korumakla birlikte önceki çalışmalar %58'e varan yaygınlık oranları bildirmiştir (Kreber, 2014). Kanserden kurtulan hastaların ise %60'ının yaşadığı depresif semptomları arttıracak ölüm korkusu, hastalık nüksü ve vücut imajı değişiklikleri yaşayabilecekleri bildirilmiştir. Depresyon kanser tedavisine uyumsuzluk ve 5 yıllık sağkalım oranlarının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, kanserden kurtulanlar arasında depresif semptomların uygun yönetimi büyük öneme sahiptir (Somerset ve ark. 2004, Brown ve ark., 2012).

Egzersiz, kanserden kurtulanlarda fiziksel sağlık sonuçlarını iyileştirmenin yanı sıra depresyon için semptomlarda rahatlama sağlayabilen bir tedavi olarak tanımlanmıştır (Fleishman, 2004). Genel popülasyonda egzersiz etkili bir antidepresandır. Meta-analitik çalışmalar, egzersizin depresyon üzerindeki önemli etkileri olduğunu göstermiştir. Orta ve daha şiddetli depresyonu olan bireyler benzer şekilde yarar sağlar ve egzersiz, geniş bir yaş aralığındaki kadın ve erkek için eşit derecede etkilidir. Egzersiz etkileri, özellikle hafif ila orta derecede depresyonu olanlar için psikoterapi ve ilaç tedavisi ile karşılaştırılabilir (Craft ve ark. 1998; Rethorst ve ark., 2009; Strathopoulou, 2006). Hem sistematik bir literatür taraması hem de bir meta-analiz, kanser tedavisi gören hastalarda fiziksel egzersizin depresyon semptomlarını iyileştirebileceğini bulmuştur. Ayrıca, egzersiz seansları bir egzersiz uzmanı tarafından denetlendiğinde kanserden kurtulanların depresif semptomlarında daha büyük bir azalma olduğunu görülmüştür (Craft ve ark. 2012; Brown ve ark. 2012).

Bir diğer araştırılan konu depresyon ve obezite arasındaki ilişkidir. Obezite, çeşitli biyolojik, sosyal ve bilişsel yollarla depresif belirtilere neden olabilir. Obezite kalp hastalığı, felç ve fonksiyonel bozulma risklerini artırır ve depresif semptomları tetikleyebilecek sağlıkla ilgili yaşam kalitesini düşürür. Obezite ayrıca beden imajından memnuniyetsizliğe neden olabilir, bu da düşük benlik saygısına ve ardından depresif semptomlara neden olabilir (Markowitz ve ark., 2008). ABD'de büyük bir ulusal örneklemeden elde edilen verileri kullanan bir çalışmada obezitenin, kadınlarda depresyon ve intihar düşüncesi riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (Carpenter ve ark., 2000).

Roberts ve ark. (2000) çalışmalarında obezler arasında normal kilolu olanlara kıyasla depresyon için iki kat risk bulmuşlardır. Roberts ve ark. (2002) bir başka çalışmalarında obezite ve depresyon arasında bir ilişki bularak (OR=2.13), obezitenin daha kötü algılanan zihinsel sağlık, daha fazla karamsarlık ve daha düşük yaşam doyumu ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. 16 yıl boyunca orta yaşlı yetişkinleri izleyen bir boylamsal çalışma, aşırı kilolu ve obez hastaların, aşırı kilolu olmayan hastalara göre daha yüksek depresyon insidansına sahip olduğunu bulmuştur (Xiang ve An 2015). Ek olarak, müdahale çalışmalarından ortaya çıkan kanıtlar, obezite ve depresyon arasında olası bir nedensel bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Dixon ve ark. (2003) obezite cerrahisi sonrası kilo kaybının , ameliyattan sonra 1. yılda ve 4. yılda depresyon skorlarında anlamlı bir düşüş ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır . Kloiber ve ark. (2007), majör depresif bozukluğu olan aşırı kilolu ve obez hastaların, normal kilolulara kıyasla depresyon tedavisine daha yavaş klinik yanıt gösterdiğini bildirmiştir. Obezite, diğer birçok kronik tıbbi durum gibi, depresif semptomatoloji ile pozitif bir ilişkiye sahiptir. Fazla kilolu veya obez olarak sınıflandırılan hasta sayısındaki artış göz önüne alındığında, fiziksel egzersizi teşvik etmek, obezite prevalansını azaltmanın yanı sıra depresyon riskini azaltmaya da yardımcı olabilir (Rivenes ve ark. 2009; Stunkard ve ark. 2003; Xiang ve An 2015).

Ruh Sağlığı Hizmeti Sunanlar ve Birinci Basamakta Çalışanlar İçin Öneriler

Depresyonu olan hastaların diğer kronik durumlar için yüksek risk altında olduğu göz önüne alındığında, bu popülasyona fiziksel egzersizin yararları konusunda tutarlı eğitim sağlamak özellikle önemlidir. Ruh sağlığı hizmeti sunan doktorların ve hemşirelerin, zihinsel ve fiziksel sağlığı geliştirmenin bir yolu olarak, depresyon ve diğer kronik tıbbi durumları olan hastalarıyla düzenli olarak fiziksel egzersizi tartışmaları faydalı olabilir. Birleşik Krallık The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), pratisyen hekimlerin, depresif semptomları olan veya hafif-orta derecede depresyonu olan hastalara yapılandırılmış grup temelli bir fiziksel egzersiz programı sunmalarını tavsiye etmektedir (NICE, 2009). Ayaktan ruh sağlığı hizmeti alan hastaların fiziksel egzersize yönelik inançları, engelleri ve tercihlerinin değerlendirdirildiği bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğu daha aktif olmaya ilgi duyduklarını ve fiziksel egzersizin ruh hallerini iyileştirdiğini veya kaygılarını azalttığını, bununla birlikte, ruh halinin fiziksel egzersize sürekli veya düzenli olarak katılmanın önünde önemli bir engel olduğunu da bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ruh sağlığı klinisyenlerinin fiziksel egzersizi artırmak için genellikle çok az somut destek sağladığını

bildirmişlerdir. Ayakta tedavi gören hastaların dörtte birinden fazlası (%28), ruh sağlığı klinisyenlerinin kendilerine destek sağlamanın ilk adımı olan fiziksel egzersiz hakkında hiçbir zaman veya nadiren soru sorduklarını bildirmiştir. (Janey, 2017). Genel sağlıkları için egzersiz programlarına yönlendirilen hastalar için, düşük motivasyon, sosyal destek eksikliği ve zaman kısıtlamaları nedeniyle çalışmaya başlama ve bırakma oranları oldukça değişkendir. Fiziksel egzersize katılmanın önündeki bu tür engellerin depresyonlu hastalarda daha da artması muhtemeldir (Searle ve ark. 2011). Depresyon tedavisi olarak egzersiz alan hastaların tedaviye uyum oranları, farmakolojik tedavi ve/veya psikoterapi alan hastalarla karşılaştırılabilir düzeydedir (Rethorst ve ark. 2009). Burada uyumu teşvik etmek için ruh sağlığı hizmeti sunarlar, fiziksel egzersize katılmanın önündeki en yaygın engellerden bazılarını (örneğin, zaman, kaynaklar, motivasyon) dikkate almalı ve tedaviden önce ve tedavi boyunca bunlara dikkat etmelidir (Glowacki ve ark. 2017; Janney ve ark. 2017 ; Searle ve ark. 2011; Stubbs ve ark. 2016).

Sağlık davranışları karmaşıktır ve kolayca değiştirilemez. Hastalar fiziksel aktivitelerini artırmak için küçük, kademeli adımlar atabilse de, bu davranışlar yaşam tarzında bir değişiklik gerektirir. Ruh sağlığı hizmeti verenler, major depresyonlu hastalara fiziksel aktivitelerini artırma ve olumlu sağlık davranışı değişikliğini sürdürme konusunda danışmanlık yaparken, egzersize uyumu teşvik etmek için kanıt dayalı stratejiler kullanmalıdırlar. Özellikle kronik hastalığın eşlik ettiği depresif hastaların daha fazla egzersiz engeli bildirdiği ve bir egzersiz programına başladıktan sonra sedanter bir yaşam tarzına dönme olasılıklarının daha yüksek olduğu göz önüne alındığında bu daha da önem kazanmaktadır. (Schneider ve ark. 2016).

Aşağıda birinci basamakta fiziksel egzersiz danışmanlığı için tavsiye edilen 5A kılavuzu verilmiştir. 5A (sor, tavsiye et, değerlendir, yardım et, düzenle) birinci basamak hekimlerin mevcut davranış hakkında soru sorması, bir değişiklik önermesi, değişime hazır oluşu değerlendirmesi, hedef belirlemeye yardımcı olması ve takibi düzenlemesi için bir çerçevedir ve birinci basamakta davranışsal danışmanlık için onaylanmıştır. 5A hastanın fiziksel egzersiz tartışmalarına katılmasını, davranış değişikliğinin başlatılmasını ve sürdürülmesini destekleyebilecek bir araçtır (Carroll ve ark. 2011).

| | |
|--------------------|---|
| Sor | <ul style="list-style-type: none"> Fiziksel egzersiz alışkanlıkları hakkında bilgi alın. |
| Tavsiye et | <ul style="list-style-type: none"> Fiziksel egzersizin zihinsel ve fiziksel sağlık yararlarını tartışın. Depresyonlu hastalar için fiziksel egzersiz önerilerini tartışın: Haftada en az 3 kez, seans başına 45 – 60 dakika, orta düzeyde egzersiz. |
| Değerlendir | <ul style="list-style-type: none"> Hastanın fiziksel egzersize katılmaya hazır olup olmadığını belirleyin. Hastanın fiziksel egzersiz tercihlerini ve engellerini değerlendirin |
| Yardım et | <ul style="list-style-type: none"> Hastayı, önerileri karşılayana kadar fiziksel egzersizi kademeli olarak artırmaya teşvik edin. Engelleri ele almak ve bağlılığı desteklemek için davranışsal aktivasyonu kullanın. Daha iyi sonuçları teşvik etmek için egzersiz uzmanlarıyla işbirliği yapın |
| Düzenle | <ul style="list-style-type: none"> Fiziksel egzersizi izlemek ve ilerlemeyi izlemek için hastayla birlikte bir strateji oluşturun |

Sonuç olarak fiziksel egzersizin, majör depresyon ve diğer depresif bozuklukları olan hastalarda duygudurum semptomlarında iyileşme, psikososyal işlevsellikte iyileşme ve diğer tıbbi durumların önlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli faydaları vardır. Faydalar, küçük dozlarda egzersizde bile rapor edilmiştir. Tıp ve halk sağlığı uzmanları, motivasyondaki değişiklikleri fark ederek, egzersiz yapmanın önündeki yaygın engelleri ele alarak, kanıta dayalı stratejilerle ilgili psikoeğitim sağlayarak ve davranışsal aktivasyonu kullanarak depresyonlu hastalarda fiziksel egzersizi daha iyi teşvik edebilirler (Fair ve Trivedi, 2019).

KAYNAKLAR

- Abdollahi, A., LeBouthillier, D. M., Najafi, M., Asmundson, G. J., Hosseinian, S., Shahidi, S., ... & Jalili, M. (2017). Effect of exercise augmentation of cognitive behavioural therapy for the treatment of suicidal ideation and depression. *Journal of Affective Disorders*, 219, 58-63.
- Babyak, M., Blumenthal, J.A., Herman, S., Khatri, P., Doraiswamy, M., Moore, K.,...& Krishnan, K.R. (2000). Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 62:633–8
- Bardia, A., Hartmann, L. C., Vachon, C. M., Vierkant, R. A., Wang, A. H., Olson, J. E., ... & Cerhan, J. R. (2006). Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Archives of Internal Medicine*, 166(22), 2478-2483.
- Blair, S. N., & Jackson, A. S. (2001). Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(5), 762-764.
- Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Moore, K.A., Craighead, W.E., Herman, S., Khatri, P., ...&Krishnan KR. (1999). Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*. 159:2349–56.
- Brosse, A. L., Sheets, E. S., Lett, H. S., & Blumenthal, J. A. (2002). Exercise and the treatment of clinical depression in adults. *Sports Medicine*, 32(12), 741-760.
- Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Ryan, S. M., Pescatello, S. M., Moker, E., ... & Johnson, B. T. (2012). The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PloS one*, 7(1), e30955.
- Carpenter, K. M., Hasin, D. S., Allison, D. B., & Faith, M. S. (2000). Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *American Journal of Public Health*, 90(2), 251.
- Carpiniello, B., Primavera, D., Pilu, A., Vaccargiu, N., & Pinna, F. (2013). Physical activity and mental disorders: a case-control study on attitudes, preferences and perceived barriers in Italy. *Journal of Mental Health*, 22(6), 492-500.
- Carroll, J. K., Antognoli, E., & Flocke, S. A. (2011). Evaluation of physical activity counseling in primary care using direct observation of the 5As. *The Annals of Family Medicine*, 9(5), 416-422.
- Cooney G, Dwan K & Mead G: Exercise for depression. *JAMA* 2014; 311:2432-3.

- Cooney, G. M., Dwan, K., Greig, C. A., Lawlor, D. A., Rimer, J., Waugh, F. R., ... & Mead, G. E. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (9):CD004366,
- Craft, L. L., & Landers, D. M. (1998). The effect of exercise on clinical depression and depression resulting from mental illness: A meta-analysis. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 20(4), 339-357.
- Craft, L. L., VanIterson, E. H., Helenowski, I. B., Rademaker, A. W., & Courneya, K. S. (2012). Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 21(1), 3-19.
- Çelik, F. H., & Hocaoğlu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk, tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66.
- De Hert, M., Dekker, J. M., Wood, D., Kahl, K. G., Holt, R. I. G., & Möller, H. J. (2009). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry*, 24(6), 412-424.
- Dixon, J. B., Dixon, M. E., & O'Brien, P. E. (2003). Depression in association with severe obesity: changes with weight loss. *Archives of Internal Medicine*, 163(17), 2058-2065.
- Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., Clark, C. G., & Chambliss, H. O. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(1), 1-8.
- Engin, E., & Ergün, G. (2014). Depresyon. *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği* (Ed. Çam, O, Ergin, E.). İstanbul Tıp Kitabevi
- Fair, K. & Tirvedi, M. (2019). *Lifestyle psychiatry* (Ed. Noordsy, D. L.) American Psychiatric Pub.
- Firth, J., Rosenbaum, S., Stubbs, B., Gorczynski, P., Yung, A. R., & Vancampfort, D. (2016). Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 46(14), 2869-2881.
- Fleishman, S. B. (2004). Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *JNCI Monographs*, (32), 119-123.
- Galper, D. I., Trivedi, M. H., Barlow, C. E., Dunn, A. L., & Kampert, J. B. (2006). Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(1), 173-178.
- Glassman, A. H., Helzer, J. E., Covey, L. S., Cottler, L. B., Stetner, F., Tipp, J. E., & Johnson, J. (1990). Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA*, 264(12), 1546-1549.

- Glowacki, K., Duncan, M. J., Gainforth, H., & Faulkner, G. (2017). Barriers and facilitators to physical activity and exercise among adults with depression: A scoping review. *Mental Health and Physical Activity, 13*, 108-119.
- Hallgren, M., Kraepelien, M., Lindefors, N., Zeebari, Z., Kaldo, V., & Forsell, Y. (2015). Physical exercise and internet-based cognitive-behavioural therapy in the treatment of depression: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry, 207*(3), 227-234.
- Harvey, S. B., Overland, S., Hatch, S. L., Wessely, S., Mykletun, A., & Hotopf, M. (2018). Exercise and the prevention of depression: results of the HUNT cohort study. *American Journal of Psychiatry, 175*(1), 28-36.
- Helgadóttir, B., Forsell, Y., Hallgren, M., Möller, J., & Ekblom, Ö. (2017). Long-term effects of exercise at different intensity levels on depression: A randomized controlled trial. *Preventive Medicine, 105*, 37-46.
- Hoffman, B. M., Babyak, M. A., Craighead, W. E., Sherwood, A., Doraiswamy, P. M., Coons, M. J., & Blumenthal, J. A. (2011). Exercise and pharmacotherapy in patients with major depression: one-year follow-up of the SMILE study. *Psychosomatic medicine, 73*(2), 127.
- Holt, R. I., De Groot, M., & Golden, S. H. (2014). Diabetes and depression. *Current Diabetes Reports, 14*(6), 1-9.
- Howard, R. A., Freedman, D. M., Park, Y., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Leitzmann, M. F. (2008). Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes & Control, 19*(9), 939-953.
- Hu, G., Lindström, J., Valle, T. T., Eriksson, J. G., Jousilahti, P., Silventoinen, K., ... & Tuomilehto, J. (2004). Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Archives of Internal Medicine, 164* (8), 892-896.
- Hu, G., Sarti, C., Jousilahti, P., Silventoinen, K., Barengo, N. C., & Tuomilehto, J. (2005). Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke, 36*(9), 1994-1999.
- Janney, C. A., Brzoznowski, K. F., Richardson, C. R., Dopp, R. R., Segar, M. L., Ganoczy, D., ... & Valenstein, M. (2017). Moving towards wellness: physical activity practices, perspectives, and preferences of users of outpatient mental health service. *General Hospital Psychiatry, 49*, 63-66.
- Kloiber, S., Ising, M., Reppermund, S., Horstmann, S., Dose, T., Majer, M., ... & Lucae, S. (2007). Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biological Psychiatry, 62*(4), 321-326.
- Knapen, J., Vancampfort, D., Moriën, Y., & Marchal, Y. (2015). Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. *Disability and Rehabilitation, 37*(16), 1490-1495.

- Krebber, A. M. H., Buffart, L. M., Kleijn, G., Riepma, I. C., De Bree, R., Lee-mans, C. R., ... & Verdonck-de Leeuw, I. (2014). Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*, 23(2), 121-130.
- Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, 379(9820), 1045-1055.
- Legrand, F. D., & Neff, E. M. (2016). Efficacy of exercise as an adjunct treatment for clinically depressed inpatients during the initial stages of antidepressant pharmacotherapy: an open randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 191, 139-144.
- Lydiatt, W. M., Moran, J., & Burke, W. J. (2009). A review of depression in the head and neck cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol*, 7(6), 397-403.
- Mammen, G., & Faulkner, G. (2013). Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *American Journal of Preventive Medicine*, 45(5), 649-657.
- Markowitz, S., Friedman, M. A., & Arent, S. M. (2008). Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 15(1), 1.
- McAuley, E., Jerome, G. J., Marquez, D. X., Elavsky, S., & Blissmer, B. (2003). Exercise self-efficacy in older adults: social, affective, and behavioral influences. *Annals of Behavioral Medicine*, 25(1), 1-7.
- Michaud, D. S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., & Fuchs, C. S. (2001). Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*, 286(8), 921-929.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), 851-858.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 349(9064), 1498-1504.
- Murri, M. B., Amore, M., Menchetti, M., Toni, G., Neviani, F., Cerri, M., ... & Zanetidou, S. (2015). Physical exercise for late-life major depression. *The British Journal of Psychiatry*, 207(3), 235-242.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2009). *Depression: management of depression in primary and secondary care*. NICE clinical guideline 90. London.
- Penninx, B. W., Messier, S. P., Rejeski, W. J., Williamson, J. D., DiBari, M., Cavazzini, C., ... & Pahor, M. (2001). Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *Archives of Internal Medicine*, 161(19), 2309-2316.

- Puyat, J. H., Kazanjian, A., Wong, H., & Goldner, E. (2017). Comorbid chronic general health conditions and depression care: a population-based analysis. *Psychiatric Services, 68*(9), 907-915.
- Rao, U. T., Noronha, J. A., & Adiga, K. (2020). Effect of aerobic exercises on depressive symptoms, anxiety, self-esteem, and quality of life among adults with depression. *Clinical Epidemiology and Global Health, 8*(4), 1147-1151.
- Rethorst, C. D., & Trivedi, M. H. (2013). Evidence-based recommendations for the prescription of exercise for major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Practice, 19*(3), 204-212.
- Rethorst, C.D., Wipfli, B.M., & Landers, D.M. (2009). The antidepressive effects of exercise: a meta analysis of randomized trials. *Sports Med 39*(6):491–511.
- Rimer, J., Dwan, K., Lawlor, D. A., Greig, C. A., McMurdo, M., Morley, W., & Mead, G. E. (2012). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews, (7)*. CD004366.
- Rivenes, A. C., Harvey, S. B., & Mykletun, A. (2009). The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *Journal of Psychosomatic Research, 66*(4), 269-275.
- Roberts, R. E., Strawbridge, W. J., Stephane, D., & Kaplan, G. A. (2002). Are the fat more jolly?. *Annals of Behavioral Medicine, 24*(3), 169-180.
- Roberts, R. E., Kaplan, G. A., Shema, S. J., & Strawbridge, W. J. (2000). Are the obese at greater risk for depression?. *American Journal of Epidemiology, 152*(2), 163-170.
- Rosenbaum, S., Tiedemann, A., Sherrington, C., Curtis, J., & Ward, P. B. (2014). Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry, 75*(9), 64-74
- Roshanaei-Moghaddam, B., Katon, W. J., & Russo, J. (2009). The longitudinal effects of depression on physical activity. *General Hospital Psychiatry, 31*(4), 306-315.
- Saeed, S. A., Cunningham, K., & Bloch, R. M. (2019). Depression and anxiety disorders: benefits of exercise, yoga, and meditation. *American Family Physician, 99*(10), 620-627.
- Schneider, K. L., Panza, E., Handschin, B., Ma, Y., Busch, A. M., Waring, M. E., ... & Pagoto, S. L. (2016). Feasibility of pairing behavioral activation with exercise for women with type 2 diabetes and depression: the get it study pilot randomized controlled trial. *Behavior Therapy, 47*(2), 198-212.
- Schomerus, G., Matschinger, H., & Angermeyer, M. C. (2009). The stigma of psychiatric treatment and help-seeking intentions for depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 259*(5), 298-306.

- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., & Stubbs, B. (2016). Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of Psychiatric Research*, 77, 42-51.
- Searle, A., Calnan, M., Lewis, G., Campbell, J., Taylor, A., & Turner, K. (2011). Patients' views of physical activity as treatment for depression: a qualitative study. *British Journal of General Practice*, 61(585), e149-e156.
- Sherwood, N. E., & Jeffery, R. W. (2000). The behavioral determinants of exercise: implications for physical activity interventions. *Annual Review of Nutrition*, 20(1), 21-44.
- Sin, N. L., Kumar, A. D., Gehi, A. K., & Whooley, M. A. (2016). Direction of association between depressive symptoms and lifestyle behaviors in patients with coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *Annals of behavioral medicine*, 50(4), 523-532.
- Somerset, W., Stout, S. C., Miller, A. H., & Musselman, D. (2004). Breast cancer and depression. *Oncology (Williston Park, NY)*, 18(8), 1021-34.
- Stathopoulou, G., Powers, M. B., Berry, A. C., Smits, J. A., & Otto, M. W. (2006). Exercise interventions for mental health: a quantitative and qualitative review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13(2), 179-93.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Richards, J., Soundy, A., ... & Schuch, F. B. (2016). Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *Journal of affective disorders*, 190, 457-466.
- Stunkard, A. J., Faith, M. S., & Allison, K. C. (2003). Depression and obesity. *Biological Psychiatry*, 54(3), 330-337.
- Sylvia, L. G., Kopeski, L. M., Mulrooney, C., Reid, J., Jacob, K., & Neuhaus, E. C. (2009). Does exercise impact mood? Exercise patterns of patients in a psychiatric partial hospital program. *Journal of Psychiatric Practice*, 15(1), 70-78.
- Teychenne, M., Ball, K., & Salmon, J. (2008). Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. *Preventive Medicine*, 46(5), 397-411.
- Ussher, M., Stanbury, L., Cheeseman, V., & Faulkner, G. (2007). Physical activity preferences and perceived barriers to activity among persons with severe mental illness in the United Kingdom. *Psychiatric Services*, 58(3), 405-408.
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Sienaert, P., Wyckaert, S., De Hert, M., Rosenbaum, S., & Probst, M. (2015). What are the factors that influence physical activity participation in individuals with depression? A review of physical activity correlates from 59 studies. *Psychiatria Danubina*, 27(3), 0-224.
- Vogelzangs, N., Kritchevsky, S. B., Beekman, A. T., Newman, A. B., Satterfield, S., Simonsick, E. M., ... & Penninx, B. W. (2008). Depressive symptoms

and change in abdominal obesity in older persons. *Archives of General Psychiatry*, 65(12), 1386-1393.

Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174(6), 801-809.

Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*, 136(7), 493-503.

Whooley, M. A., De Jonge, P., Vittinghoff, E., Otte, C., Moos, R., Carney, R. M., ... & Browner, W. S. (2008). Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 300(20), 2379-2388.

World Health Organization (2007). World Health Statistics. Geneva, Switzerland.

World Health Organization (2017). Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/W?sequence=1> (Erişim: 03.01.2022)

Xiang, X., & An, R. (2015). Obesity and onset of depression among US middle-aged and older adults. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(3), 242-248.

Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., Romanelli, J., Richter, D. P., & Bush, D. E. (2000). Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*, 160(12), 1818-1823.



1 Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Patnos Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Bölümü, Türkiye e-mail: eballi@agri.edu.tr ORCID ID: 0000-0003-4478-716X

Şizofreni, dünya çapında sık görülen, potansiyel olarak şiddetli bir psikotik bozukluktur. Şizofreni, semptomların heterojen bir kombinasyonunu içeren karmaşık bir sendromdur. Semptomlar karakteristik, ancak şizofreni belirtileri hiçbir şekilde münhasır değildir. Belirtiler 'pozitif', 'negatif' ve 'bilişsel' kategorilere ayrılabilir (1).

Teşhis çoğunlukla en son oluşturulan DSM-V (diagnostic and statistical manual of mental disorder V) adı verilen rehberdeki belirtilere göre yapılır. Bu belirtilerden en az ikisinin varlığı şizofreni teşhisinde yeterli olabilir. En az iki belirtide muhakkak 1-3 belirtiler olmalıdır. Belirtiler bu rehberde göre sırasıyla şunlardır (2):

1. Delüzyon (sanrı)
2. Halüsinasyon
3. Düzensiz konuşma
4. Büyük ölçüde düzensiz ve katatonik davranışlar
5. Negatif belirtiler (azalmış duygusal ifade ve isteksizlik gibi)

Şizofreni patofizyolojisi

Şizofreni dopaminerjik, glutamat, serotonin, gamma-aminobutirik asit (GABA) ve asetilkolin nöronlarının değiştirilmiş aktivitesinden uyarılır.

Çoğu antipsikotik ilacın hedefi olan anormal dopamin seviyeleri şizofrenide de görülür. Çalışmalarda şizofren hastalarında presinaptik dopamin sentezinin ve salınımının artmasına bağlı olarak presinaptik dopamin fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (3,4). Dopamin seviyesindeki artış D_2 reseptör aktivitesinin artışı ve yapısında çok sayıda dopamin reseptörü barındıran nükleus akkumbensdeki mezolimbik yolağın bozulmasından kaynaklanmaktadır (4,5).

Glutamat, uyarıcı nörotransmitterlerden biridir ve beyinde en çok bulunan nörotransmitterdir.

Glutamat N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR'lar) aracılık eder ve şizofreni ile ilişkili korteks, limbik sistem ve talamus bölgelerindeki yollarla bağlantılıdır. Şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısındaki glutamat seviyesinin azaldığı görülmüştür (6). Ayrıca fensiklidin, ketamin gibi NMDAR antagonistleri kötüye kullanan bireylerde sıklıkla psikotik semptomların ortaya çıkması şizofreni-glutamat ilişkisini desteklemektedir (7).

Serotonin (5-hidroksitriptamin,5-HT) özellikle 5-HT reseptörleri, bazı antipsikotikler için başka bir ana hedefidir. 5-HT_{2A} reseptörleri başta ruh hali ve impuls kontrolü olmak üzere birçok işlevin düzenlenmesinde görev alırlar. Bu yüzden 5-HT_{2A}R ekspresyonundaki ve işlevindeki değişiklikler

şizofreni dahil zihinsel bozukluklarla ve ilaç bağımlılığı ilişkilendirilmiştir (8). Aynı zamanda mezolimbik sistemde 5-HT_{2A}R aktivasyonu dopamin hücre aktivitesini ve dopamin salınımını kolaylaştırır (9).

Artmış dopamin aktivitesi, şizofreninin patofizyolojisine ilişkin mevcut anlayışımızın merkezinde yer alırken, tek bir nörotransmitterin düzensizliğinin, bozukluğu yeterince açıklamaması olası değildir. Klinik öncesi ve klinik farmakoloji, tedavi çalışmaları, ölüm sonrası çalışmalar ve beyin görüntüleme dahil olmak üzere birçok araştırma akışından elde edilen veriler şizofreni patofizyolojisinde muskarinik kolinerjik sistemin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.(10) Son olarak, ekstrapiramidal belirtileri (EPS) tedavi etmek için antikolinerjik ajanların kullanılması ve birçok antipsikotik ajanın intrinsik antikolinerjik aktiviteye sahip olması, şizofrenide kolinerjik sistemin rolünün daha net bir şekilde tanımlanması gerektiğini göstermektedir (11).

Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular kortikal GABAerjik ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör konsantrasyonunda artış, hipokampusta GABA reuptake bölgelerinde azalma olarak ifade edilebilir (12).

Şizofreni için risk faktörleri

Şizofreni patogenezini tetikleyen çok sayıda çevresel ve genetik faktörler vardır. Çevresel faktörler gebelik ve doğum komplikasyonları, yaşlılık, çocukluk travması, göç, sosyal izolasyon, şehir yaşamı ve madde bağımlılığı gibi faktörlerdir (13).

Gebelik komplikasyonları, anormal fetal büyüme ve doğum sırasındaki komplikasyonlar gibi obstetrik komplikasyonlar önemli ölçüde şizofreni ile bağlantılıdır. Gebelik ve doğum komplikasyonları preeklampsi, gebelik sırasında oluşan kanama ve asfiksiyle artan duyarlılıkla ilişkilidir. Araştırmalar maternal enfeksiyonlar, ilaçlar, beslenme yetersizliği, anne stresi ve kan uyuşmazlığı gibi durumların fötüs üzerindeki etkilerinin şizofreni gelişme riskinin artmasına neden olduğunu göstermektedir (14,15).

Çocukluk travması öyküleri ile şizofreni semptomları arasında anlamlı ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. bulduk. Madde bağımlılığı öyküsünden bağımsız olarak halüsinasyon öyküleri çocukluk çağı olumsuz öyküsü olmayan kişilerle 7 veya daha fazla çocukluk çağı olumsuz öyküsü olan kişiler karşılaştırıldığında halüsinasyon bildirme riskinde beş kat artış görülmüştür (16).

Şizofreninin gelişiminde genetik faktörler de rol oynar. Bugüne kadar yapılan birçok genetik ve genomik çalışma, şizofrenin poligenik bir bozukluk olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (17).

LUMATEPERON, CAPLYTA, ITI-007

Lumateperon şizofren yetişkin hastaları tedavi etmek amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç ajansı (FDA) tarafından 20 Aralık 2019'da onaylanan ve Mart 2020'de Intra-Cellular Therapies şirketi tarafından piyasaya sürülen yeni bir antipsikotik ilaçtır. Serotonin (5-HT_{2A}) ve dopamin (D₂) reseptörlerine ve zayıf olarak da α -1 ve histamin-1 reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (18,19).

Farmakodinami

Diğer ikinci nesil antipsikotiklere benzer şekilde, lumateperon 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerinin bir antagonistidir. Lumateperon 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek bir afiniteye, D₂ reseptörleri için orta afiniteye ve α -1 ve histamin-1 reseptörlerine ise düşük afiniteye sahiptir (tablo 1) (20).

Lumateperonun α -1 ve histamin-1 reseptörlerine nispeten düşük bağlanma afinitesi diğer aripirazol, quetiapin, olanzapin, klopazapin gibi ikinci nesil antipsikotikler ile karşılaştırıldığında bu reseptörlerin antagonizması ile ilgili yan etkilerin daha az olması ile ilişkilidir (21). Lumateperon D₂ reseptörlerinin presinaptik parsiyel agonisti ve postsinaptik antagonistidir (22).

Lumateperonun 5-HT_{2A} reseptörüne afinitesinin D₂ reseptörüne olan afinitesinden 60 kattan daha fazla olması klinik denemelerde görülen EPS için nispeten daha düşük olmasına katkıda bulunabilir (22,23).

Lumateperone ayrıca serotonin taşıyıcısına bağlanma nedeniyle serotonin geri alımının inhibisyonuna da neden olur (23).

Lumateperonun N-metil-d-aspartat kanallarının GluN2B alt biriminin fosforilasyonunu artırarak glutamaterjik aktiviteyi dolaylı olarak modüle ettiği gösterilmiştir (24).

Tablo 1. Lumateperonun reseptör bağlanma afinitesi İnhibitör Sabiti'nin(nM) Diğer Antipsikotik İlaçlarla Karşılaştırılması (20)

| Reseptör | Lumateperon | Risperidon | Olanzapin | Aripirazol |
|--------------------|-------------|------------|-----------|------------|
| 5-HT _{2A} | 0.5 | 0.5 | 2.5 | 9 |
| D ₂ | 32 | 5.9 | 31 | 1.6 |
| SERT | 62 | >1000 | >1000 | 240-405 |
| α -1 | 73 | 2.3 | 60 | 26 |
| histamin-1 | >1000 | 14 | 2 | 28 |

Kısaltmalar: 5-HT_{2A}, serotonin 2A reseptör; D₂ dopamin 2 reseptör; SERT, serotonin reuptake transporter

Farmakokinetik

Lumateperonun günde bir kez 42 mg oral uygulamasını takiben, lumateperon kararlı durumuna yaklaşık 5 gün içinde ulaşılır. Kararlı durum maruziyetindeki artış, 21 mg ila 56 mg aralığında yaklaşık olarak dozla orantılıdır (25,26).

Absorpsiyon

Lumateperon kapsüllerinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %4.4'tür. Dozlamadan 1-2 saat sonra lumateperonun kanda ulaştığı maksimum konsantrasyona (Cmax) yaklaşık olarak ulaşılır. Lumateperon ile yüksek yağlı bir öğünün yenmesi, lumateperonun ortalama Cmax'ını %33 oranında düşürür (25,26).

Dağılım

Lumateperon %97.4 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve intravenöz uygulamayı takiben dağılım hacmi yaklaşık 4.1 L/kg'dır. pH 7.4'de oldukça lipofilik olması ince barsaklardan ve kan-beyin bariyerinden geçişini kolaylaştırır (25,26).

Metabolizma

Lumateperon, in vivo olarak tanımlanan yirmiden fazla metabolite metabolize edilir. ¹⁴C etiketli radyoaktif tek bir oral dozdan sonra, lumateperon ve glukuronidlenmiş metabolitler toplam plazmanın sırasıyla yaklaşık %2.8 ve %51'ini oluşturduğu gösterilmiştir.

In vitro çalışmalar, bunlarla sınırlı olmamak üzere lumateperonun üridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazlar (UDP-glukuronoziltransferaz, UGT) 1A1, 1A4 ve 2B15, aldoketoredüktaz 1C1, 1B10 ve 1C4 ve sitokrom P450 (CYP) 3A4, 2C8 ve 1A2 gibi çok sayıda enzim tarafından metabolize edildiği gösterilmiştir. Karaciğerde CYP3A4 dealkilasyon yoluyla IC200161 ve IC200565 son 2 aktif metabolitin oluşumuna yol açar.

Bu ajan, CYP3A4 ve UGT enzimlerinin bir substratı olduğundan, ilaç-ilaç etkileşimleri görülebilir. Hastalara eşzamanlı olarak bir CYP3A4 indükleyici (örneğin karbamazepin) ile lumateperon kullanımından kaçınılması önerilir. Ek olarak, lumateperonun orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin fluvoksamin) ile birlikte uygulanması kaçınılmalıdır. Ayrıca, UGT enzim inhibitörleri olduğu bilinen ilaçlar (örneğin valproik asit) lumateperon ile birlikte kullanılmalıdır (25,26).

Atılım

İdrar ve dışkıda radyoaktif lumateperon dozları sırasıyla %58 ve %29 bulunmuştur. Değişmemiş lumateperonun %1'den azı idrarla atılmıştır. Lumateperonun klerensi yaklaşık 27,9 L/saattir (25,26).

Endikasyon ve dozlama

Lumateperon, 18 yaşın üstündeki yetişkinlerde şizofreni tedavisi için endikedir. Değişen dozlarda etki eksikliği nedeniyle şu anda sadece gıdayla günde bir kez 42 mg'lık bir dozda FDA tarafından onaylanmıştır. Lumateperonun daha yüksek ve düşük dozları plasebodan ayırt edilememesinden dolayı dozun titrasyonu veya ayarlaması gerekli değildir. Orta veya şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda bozukluğu, lumateperon kullanımı kaçınılmalıdır. Lumateperon böbrek doz ayarlaması gerektirmez (26).

Klinik çalışmalar

Lumateperon için çok sayıda klinik çalışma mevcuttur (Tablo 2).

Çalışma 1

Bu klinik çalışma 335 akut psikotik şizofreni hastasında plasebo, 4 mg risperidon, 42 mg lumateperon(ITI-007-005) ve 84 mg lumateperonun (ITI-007-005) karşılaştırıldığı randomize faz II klinik çalışmasıdır. 4 hafta boyunca ayrılan hasta gruplarına 4 mg risperidon (n=82), plasebo (n=85),lumateperon 42 mg(n=84) ve lumateperon 84 mg(n=82) verildi.

Lumateperon 42 mg (p= 5.017, etki büyüklüğü=5.4) ve risperidon (p=5.013, etki büyüklüğü=5.4) başlangıçta ve son noktada plaseboya göre antipsikotik etkinlik üstünlüğü göstermiştir. İkincil analizlerin sonuçları 42 mg lumateperon ile negatif ve depresif belirtilerde iyileşme sağlandığı gösterildi. Lumateperon plasebodan 84 mg ayrıldı.

Bırakma ve advers olay oranları düşük olduğundan her iki lumateperon dozu hasta gruplarında iyi tolere edildi. İki lumateperon dozu da risperidondan önemli ölçüde daha düşük prolaktin, açlık glikozu, toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerini sağladığından iyi huylu bir metabolik profil ile ilişkilendirilmiştir (22).

Çalışma 2

Bu klinik çalışma 450 akut psikotik şizofreni hastasında 28 mg lumateperon(ITI-007-301) ve 42 mg lumateperonun (ITI-007-301) plaseboyla karşılaştırıldığı randomize faz III klinik çalışmasıdır 4 hafta boyunca belirlenen gruplara 28 mg lumateperon (n=150), 42 mg lumateperon (n=150) ve plasebo (n=149) verildi. 4 hafta sonunda tedaviyi bırakanların oranı şu şekildeydi: plasebo%25 (n=38), lumateperon 42 mg %13 (n=20) , lumateperon 28 mg %19 (n=28)

Çalışma 1'e benzer şekilde sonuçlar lumateperon 42 mg'ın plasebo ile karşılaştırıldığında total PANSS değişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Lumateperonun her iki dozunda da PANSS pozitif semptom ve genel psikopatoloji alt ölçek skorlarında plasebo ile

karşılaştırıldığında etkinlikte istatistiksel olarak anlamlılık görülmüştür. Daha düşük doz olan 28 mg lumateperonun etkinlikte plasebodan ayrımı yapılamadı.

Çalışma 2’de ayrıca belirgin negatif semptomları olan bir hasta alt grubunu da değerlendirilmiş ve hiçbir tedavi grubunun PANSS negatif alt ölçek skorlarında plasebodan istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir (27).

Tablo 2. Şizofrenide lumateperon ile ilgili çalışmaların özellikleri

| | Çalışma Tasarımı | Doz | Hasta sayısı | Sonuç ölçüsü | Sonuçlar |
|--------------------------------------|--|----------------|--------------|------------------------------------|---|
| Correll ve ark. ²⁷ 2020 | 4 hafta Faz III randomize kontrollü çalışma, placebo kontrollü | 42 mg 28 mg | 450 | PANSS CGI-S CDSS Yan etki | PANSS skorlarında plasebo ile karşılaştırıldığında 42 mg lumateperon ile önemli bir iyileşme sağlanırken 28 mg ile iyileştirme önemli değildi. Hem 42 mg hem de 28 mg’da CGI-S puanları ve PANSS pozitif alt ölçeğinde önemli iyileşme sağlandı. Görülen en önemli yan etki somnolans, EPS görülmedi. |
| Lieberman ve ark. ²² 2016 | 4 hafta Faz II randomize kontrollü çalışma, placebo ve aktif kontrollü | 42 mg 84 mg | 335 | PANSS BPRS CDSS Yan etki | 42 mg lumateperon ile pozitif semptomları önemli derecede azaltırken negatif semptomları önemli derecede azaltmadı. 84 mg ile istatistiksel bir iyileşme sağlanmadı. Önemli bir yan etki görülmedi. |
| Vancouver ve ark. ²⁸ 2018 | 4 hafta Faz III randomize kontrollü çalışma | 14 mg 42 mg | 696 | PANSS | Her iki lumateperon dozunun plaseboya kıyasla PANSS skorları üzerinde önemli bir fark görülmedi. |
| Correll ve ark. ²⁹ 2021 | 6 hafta çalışma | 42 mg | 301 | PANSS Yan etki | % 45.5’inde olumsuz etkiler deneyimlendi. En yaygın yan etkiler somnolans, baş ağrısı ve kuru ağız. EPS nadiren görüldü. Önceki antipsikotiklere kıyasla PANSS skoru sabit kaldı |
| Kane ve ark. ³⁰ 2021 | Post hoc analizler | 42 mg | 1071 | Güvenlik ve tolere edilebilirlik | Advers olaylar plaseboya benzedi ve risperidondan daha azdı. Hastalarda görülen en sık yan etkiler somnolan/sedayon ve kuru ağızdır. |

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; **BPRS**, Brief Psychiatric Rating Scale; **CDSS**, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; **CGIS**, Clinical Global Impression-Severity; **EPS**, extrapyramidal side effects

GÜVENLİK PROFİLİ ve YAN ETKİLER

Çalışma 1’de, herhangi bir tedaviyle 42 mg lumateperon için ortaya çıkan advers olay (TEAE=treatment-emergent advers event) plasebodan farklı değildi. En sık görülen advers olay somnolans/sedasyondur. Somnolans/sedasyonun görülme oranı placebo için %13, lumateperon 42 mg için %17, risperidon 4 mg için %21 ve lumateperon 84 mg için %32.5 olarak rapor edilmiştir. İlginçtir lumateperone ile ilişkili hareket bozuklukları veya EPS plasebo ile gözlemlenenlerden önemli ölçüde farklı değildi (lumateperon için %6.7 ve placebo için %6.3). risperidon ile karşılaştırıldığında lumateperon açlık glukozunu, toplam kolesterolü, trigliseritleri ve prolaktin düzeylerini önemli ölçüde düşürür. Kardiyovasküler fonksiyon ölçümleri lumateperon ve placebo arasında benzer saptanmıştır. Lumateperon kullanımı ile ilişkili ciddi TEAE’ler ortaya çıkmamıştır (22).

Çalışma 2’de lumateperonun advers olay profili Çalışma 1’dekine benzer olduğu görülmüştür. TEAE’ler plasebodaki oranın iki katından fazla veya lumateperona maruz kalan hastaların en az %5’inde, lumateperon 42 mg, lumateperon 28 ve placebo mg kullanımında şu oranlarda ortaya çıkmıştır: somnolans (%17 [n = 26], % 11.3 [n = 17] ve %4[n = 6]), sedasyon (%12.7 [n = 19], %9.3 [n = 14], ve %5.4 [n = 8]), halsizlik (%5.3 [n = 8], %4.7 [n = 7], ve % 1.3 [n = 2]), ve kabızlık (%6.7 [n = 10], %4 [n = 6], ve 2.7% [n = 4]). Olumsuz etkilerden ortostazdan 1 hasta, nöbetten 1 hasta ve baş ağrısından 2 hasta tedaviyi bırakmıştır (27).

Piyasaya sürülen lumateperon 42 mg (CAPLYTA) güvenliği, bir veya daha fazla doza maruz kalan 1724 yetişkin şizofreni hastasında değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 811’i, 14 ila 84 mg/gün değişen dozlarda kısa süreli (4-6 hafta), placebo kontrollü çalışmalara katılmıştır. 329 şizofren hastası en az 6 ay ve 108 hasta da en az 1 yıl ilaç kullanılmıştır. CAPLYTA ile tedavi edilen hastalarda >%2 oranında tedavinin kesilmesine yol açan tek bir advers reaksiyon ortaya çıkmamıştır. En yaygın advers reaksiyonlar (CAPLYTA’ya maruz kalan hastaların en az %5’inin insidansı veya placebo oranının iki katı) somnolans/sedasyon ve ağız kuruluğudur (Tablo 3) (25).

Tablo 3. 4 ila 6 haftalık Şizofreni Klinik Denemelerde CAPLYTA ile Tedavi Edilen Hastaların >%2’sinde Bildirilen Advers Reaksiyonlar (25)

| ADVERS ETKİLER | CAPLYTA 42 mg (N=406) | PLASEBO (N=412) |
|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Somnolans/sedasyon | %24 | %10 |
| Bulantı | %9 | %5 |
| Ağız kuruluğu | %6 | %2 |

| | | |
|----------------------------------|----|----|
| Baş dönmesi | %5 | %3 |
| Kreatin fosfokinaz artışı | %4 | %1 |
| Halsizlik/Yorgunluk | %3 | %1 |
| Kusma | %3 | %2 |
| Hepatik transaminazların Artışı* | %2 | %1 |
| İştah azalması | %2 | %1 |

*AST,ALT hepatic enzimlerin artışı veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Gebelikte ve Laktasyonda Kullanımı

Tedavi edilmemiş şizofreni hastası hamile kadınlarda nüks riskinde artış, hastaneye yatış, olumsuz perinatal sonuçlar ve intihar eğilimi görülür. Ancak, lumateperona üçüncü trimesterde maruz kalma EPS veya yenidoğanlarda yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir. Hamile tavşanlarda insanlarda tavsiye edilen lumateperon dozunun 9.7 katının ve ratlarda ise tavsiye edilen dozun 2.4 katının organogenezis döneminde uygulanmasında fetüste malformasyonla sonuçlanmamıştır. Ancak insanlarda oluşan lumateperone metaboliti ile tedavi edildiğinde hamile sıçanlarda ve tavşanlarda yarı damak ve iskelet malformasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir (26).

Hayvan sütü veya yetişkin insan sütünde lumateperon metaboliti varlığına ilişkin şu anda yeterli veri mevcut değildir. Ancak ilacın süte geçmesi durumunda yetişkinlere benzer farmakolojik etkiler göstermesi muhtemeldir. Bu yüzden lumateperon ile tedavi sırasında emzirme tavsiye edilmez (26).

Yaşlılarda kullanım

Yapılan çalışmalarda lumateperon kullanan 65 yaş ve üzeri şizofreni hastalarında demansla ilişkili mortalitenin arttığı gösterilmiştir (25). Bu nedenle bu hasta grubunda kullanımı onaylanmamıştır.

Sonuç olarak lumateperone hem kısa hem de uzun vadeli tolere edilebilirlik ve güvenlik çalışmaları şizofrenide olumlu bir yan etki profili gösteren yeni bir antipsikotiktir. 42 mg lumateperon'un plaseboya kıyasla EPS, kilo alımı, hiperglisemi, dislipidemi ve hiperprolaktinemi profilinin düşük olması üstün etkinliğe sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle lumateperon, hastalarda metabolik yan etkiler veya EPS'lerden dolayı mevcut antipsikotiklere tolerans oluşması durumunda faydalı olabilir. Yine de daha etkin kullanım için daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
2. Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*, 150(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
3. Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of general psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
4. Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019). Schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 381(18), 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJM-ra1808803>
5. O'Donnell, P., & Grace, A. A. (1998). Dysfunctions in multiple inter-related systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophrenia bulletin*, 24(2), 267–283. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033325>
6. Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1689. <https://doi.org/10.3390/ijms18081689>
7. Farber N. B. (2003). The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 119–130. <https://doi.org/10.1196/annals.1300.008>
8. Fantegrossi, W. E., Wilson, C. D., & Berquist, M. D. (2018). Pro-psychotic effects of synthetic cannabinoids: interactions with central dopamine, serotonin, and glutamate systems. *Drug metabolism reviews*, 50(1), 65–73. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1428343>
9. Howell, L. L., & Cunningham, K. A. (2015). Serotonin 5-HT₂ receptor interactions with dopamine function: implications for therapeutics in cocaine use disorder. *Pharmacological reviews*, 67(1), 176–197. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009514>
10. Tandon R. (1999). Cholinergic aspects of schizophrenia. *The British journal of psychiatry. Supplement*, (37), 7–11.
11. Raedler, T. J., Bymaster, F. P., Tandon, R., Copolov, D., & Dean, B. (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 12(3), 232–246. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001924>

12. Öztürk S.; Şizofreni hastalarında yaşam kalitesinin; pozitif belirtiler, negatif belirtiler, depresyon ve içgörü ile ilişkisi, Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, (Danışman: Doç. Dr. Nuray Atasoy), s:4, Zonguldak (2010)
13. Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current psychiatry reports*, 21(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
14. Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, 159(7), 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
15. Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, 159(7), 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
16. Whitfield, C. L., Dube, S. R., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2005). Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child abuse & neglect*, 29(7), 797–810. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.01.004>
17. van de Leemput, J., Hess, J. L., Glatt, S. J., & Tsuang, M. T. (2016). Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Advances in genetics*, 96, 99–141. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2016.08.001>
18. Edinoff, A., Wu, N., deBoisblanc, C., Feltner, C. O., Norder, M., Tzoneva, V., Kaye, A. M., Cornett, E. M., Kaye, A. D., Viswanath, O., & Urits, I. (2020). Lumateperone for the Treatment of Schizophrenia. *Psychopharmacology bulletin*, 50(4), 32–59.
19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-caplyta>. Accessed February 6, 2022.
20. Center for Drug Evaluation and Research. Administrative and correspondence documents. Accessed February 3, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209500Orig1s000OtherR.pdf
21. Willner K, Vasan S, Abdijadid S. Atypical Antipsychotic Agents. 2021 Nov 17. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28846323.
22. Lieberman, J. A., Davis, R. E., Correll, C. U., Goff, D. C., Kane, J. M., Tamminga, C. A., Mates, S., & Vanover, K. E. (2016). ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biological psychiatry*, 79(12), 952–961. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.026>
23. Davis, R. E., & Correll, C. U. (2016). ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert review of neurotherapeutics*, 16(6), 601–614. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1174577>

24. Snyder, G. L., Vanover, K. E., Zhu, H., Miller, D. B., O'Callaghan, J. P., Tomesch, J., Li, P., Zhang, Q., Krishnan, V., Hendrick, J. P., Nestler, E. J., Davis, R. E., Wennogle, L. P., & Mates, S. (2015). Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine, and glutamate neurotransmission. *Psychopharmacology*, 232(3), 605–621. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3704-1>
25. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209500s-0001b1.pdf. Accessed February 16, 2022.
26. Greenwood, J., Acharya, R. B., Marcellus, V., & Rey, J. A. (2021). Lumateperone: A Novel Antipsychotic for Schizophrenia. *The Annals of pharmacotherapy*, 55(1), 98–104. <https://doi.org/10.1177/1060028020936597>
27. Correll, C. U., Davis, R. E., Weingart, M., Saillard, J., O'Gorman, C., Kane, J. M., Lieberman, J. A., Tamminga, C. A., Mates, S., & Vanover, K. E. (2020). Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 77(4), 349–358. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4379>
28. Vanover, K., Dmitrienko, A., Glass, S., Kozauer, S., Saillard, J., Weingart, M., Satlin, A., Mates, S., Correll, C., & Davis, R. (2018). S44. Lumateperone (Iti-007) For The Treatment Of Schizophrenia: Placebo-Controlled Clinical Trials And An Open-Label Safety Switching Study. *Schizophrenia Bulletin*, 44(Suppl 1), S341. <https://doi.org/10.1093/Schbul/Sby018.831>
29. Correll, C. U., Vanover, K. E., Davis, R. E., Chen, R., Satlin, A., & Mates, S. (2021). Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: An open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia. *Schizophrenia research*, 228, 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.006>
30. Kane, J. M., Durgam, S., Satlin, A., Vanover, K. E., Chen, R., Davis, R., & Mates, S. (2021). Safety and tolerability of lumateperone for the treatment of schizophrenia: a pooled analysis of late-phase placebo- and active-controlled clinical trials. *International clinical psychopharmacology*, 36(5), 244–250. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000371>

BÖLÜM 17

MALİGN HİPERTERMİ

*Narin KÜÇÜK¹ , Abdullah DADAK² , Hatice ERDEM³ ,
İlyas KÜÇÜK⁴*

1 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-6191-5867

2 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-6490-9235

3 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0003-4409-7505

4 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-9768-3770

Malign Hipertermi (MH), nöromusküler bloke edici ilaçlardan depolarizan suksinilkolin ve birçok inhalasyon anestezi ilaçlarının kullanımına bağlı olarak yaşanabilen, nadir de olsa yorucu egzersiz yapma, çevresel ısının yüksek olması ve bazı riskli bireylerde artan metabolik cevapla karakterize olan farmakogenetik bir hastalıktır (1).

Hızlı ya da sessizce başlayan Malign Hipertermide kas hücrelerinden sarkoplazmik retikulumdan kontrolsüz bir şekilde kalsiyum (Ca^{+2}) salınması generalize kas kontraksiyonlarına sebep olan bir kısır döngüyle devam eder (1,5). Tanı koymakta zorlanılacağı ihtimali göz önünde bulundurularak MH için erken bulguların net olarak öğrenilmesi ve uygulamada titizlikle takip edilmesi gerekmektedir.

MALİGN HİPERTERMİDE KISIR DÖNGÜ

Kas hücrelerindeki sarkoplazmik retikulumdan kontrolü sağlanamayan şekilde salınan kalsiyum seviyesinin artışı sebebiyle beraberinde kas kontraksiyonu, oksijen tüketiminin artışı, karbondioksit miktarının artışı, ATP tüketiminin artışı ve tüm bunların sonucunda ise ısı artışı görülmektedir. Vücuttaki enerjinin büyük bir kısmı hücre içindeki artan kalsiyum seviyesini düşürebilmek için harcanır. Sonuçta olarak ATP seviyesi azaldığında hücre membran bütünlüğünün bozulması ve potasyum (KCL) ile Kreatinin Kinaz (CK) salınımına sebep olur (4,6).

Tüm bu yaşanan süreç sonunda hastada ateş, CO_2 miktarının artışı ve asidoz tablosu ortaya çıkar. Kas dokusundaki normal olmayan reaksiyonlar sonrası Rabdomiyeliz ve Hiperkalemi gelişir. Böyle bir döngüye girildiğinde hastada belirgin bir masseter kas spazmı görülür ve bu da Malign Hipertermi olgusunda ayırıcı olarak erken tanı için yol gösterici olmaktadır (4). Tüm bu sebeplerle Malign Hipertermi gelişme ihtimali açısından riskli grubların bilinmesi ölümcül olabilecek sonuçların engellemesi adına önemlidir.

MALİGN HİPERTERMİDE BULGULAR

1. Yaygın kas rijiditesi
2. Kreatin seviyesinde artış
3. Sebebi açıklanamayan artmış CO_2 üretimi
4. O_2 tüketiminde artış
5. Terleme

6. Metabolik asidoz ve solunumsal asidoz
7. Ciltte beneklenme
8. Sebebi açıklanamayan taşıkardi
9. Kardiyak ritim bozuklukları
10. Suksinilkolin verilmesinin sonrasında masseter kas spazmı
11. Siyah renkli idrar
12. İdrarda ve serumda miyogloblin seviyesinin artışı
13. Uzamış bilinç kaybı
14. Arterial PaCO₂ seviyesinin artışı
15. Hiperglisemi
16. Taşıkardi
17. Takipne
18. Ani ve hızlı kardiyak arrest
19. Peri-operatif dönemde ateşin >38,8'C'in üzerinde olması
20. Hipertansiyon ve hipotansiyon
21. Taşıkardi- Bradikardi
22. Hiperpotasemi
23. Siyanoz
24. Yaygın damar içi pıhtılaşma (2,3).

MALİGN HİPERTERMİDE RİSKLİ GRUPLAR

1. Kas ile ilgili hastalığı olan bireyler
2. Genetik yatkınlığı olan bireyler
3. Ailesel miyopatileri olan bireyler
4. 15 yaş altı ocuklar
5. Erkek popülasyonu
6. Malign nöroleptik sendromlu bireyler
7. Ecstasy ve bunun gibi tehlikeli ilaç kullanımı olan bireyler
8. Serebral iskemili hastalar
9. Endokrin hastalığı olan bireyler
10. Enfeksiyon ve sepsisi olan hastalar (1,5).

MALİGN HİPERTERMİDE RİSKLİ DURUMLAR

1. Yetersiz anestezi, analjezi ya da her iki durumun mevcut olması
2. Ventilasyon işlemi sırasında yetersizlik olması

3. Ventilasyon işleminde taze gaz akışında yetersizlik olması
4. Anestezi cihazındaki olabilecek arıza sebebiyle görülen ventilasyon ile ilgili yetersizlik olması
5. Preoperatif ve postoperatif stresin derecesinin ve türünün hastayı etkilemesi
6. Hastada anafilaktik reaksiyon görülmesi
7. Laparoskopik cerrahide EtCO₂ seviyesinin yükselmesi
8. Çevresel sıcaklık artışının hastada sıcaklık artışına sebep olması
9. İnhalasyon anestezi ilaçlarının kullanılıyor olması
10. Propofol ve Ketamin türü IV anestezi ilaçlarının kullanılıyor olması
11. Ketakolomin türü ilaçların kullanılıyor olması (1,3,5).

MALİGN HİPERTERMİ TANISI

Malign hipertermi'de kesin tanı konulabilmesi için kas biyopsisi ile gerçekleştirilen İn vitro kontraktür testi (IVCT) ile kas dokusunda meydana gelen gerilim ile uzun membran depolarizasyonuna ve terminal sisterna'dan kalsiyum salınımına yol açan Na⁺ kanal suptipinde değişiklik olup olmadığı kontrol edilmektedir.. Malign hipertermide labratuar bulgularında ilk dikkati çeken Kreatinin Kinaz (CK) yükselişidir. Malign hipertermide yapılan DNA analizi ise IVCT'ye bir alternatif olarak düşünülebilmektedir. Yapılan incelemeler sonucunda Malign hipertermi'ye duyarlı olan hastaların yaklaşık %50-70'inde RYR1 geninin mutasyonu tespit edilmiş ve bu mutasyonun bireyde Ca²⁺ akışında değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Malign Hipertermi teşhisini destekleyecek diğer bir gen analizi ise CACNL1A3 geni ile çalışılmasıdır. Ancak tüm bu gen testlerinin ve IVCT testinin de tek başına tanı koymada yeterli olmadığı düşünülmektedir (1,4).

MALİGN HİPERTERMİ VE ANESTEZİ

Anestezi uygulanacak hastada Malign Hipertermi gelişmesinin önlenmesi için öncelikli olarak MH'de güvenli olmadığı bilinen ilaçların güvenli olduğu bilinen ilaçlardan ayırt edilmesi ve klinik kullanımda bu yönde tercihlerin yapılması gerekmektedir. Nitröz oksit haricinde tüm inhalasyon anestezi ilaçlarının ve nöromüsküler bloke edici ilaçlardan Suksinilkolin'in Malign hipertermi görülmesi için tehlikeli ilaç

grubunda olduklarının bilinmesi gerekmektedir. Bununla birlikte anti-biyotiklerin, antihistaminiklerin, barbitüratların, benzodiazepinlerin, ketaminin, propofolün, local anestezi için kullanılan ilaçlarının, nitroz oksitin, non-depolarizan nöromüsküler bloke edici ilaçların güvenli ilaç grubunda olduklarının bilinmesi gerekmektedir. Tüm bu bilgilerin klinik kullanımda bilinmesi fayda sağlarken aynı zamanda hastanın daha önceden sorunsuz geçirilmiş anestezi hikayesinin olmasının MH'yi kesinlikle tamamen ekarte etmediği ve her uygulamada aynı riskin olabileceği de bilinmektedir (1,2).

Malign hipertermi riski olan hastada dikkat edilmesi gereken durumlar:

- Pre-operatif dönemde detaylı anamnez alınması daha önceden yaşamış olduğu anestezi deneyimi ile ilgili alınması bakımından önemlidir.

- Pre-operatif dönemde labratuar bulgularının hazır olması intra-operatif dönemde görülebilecek aksaklıkların karşılaştırılması açısından önemlidir.

- Riskli olduğu düşünülen hasta grubunda anestezinin sonuçları, komplikasyonları ve hastanın güvenli bir anestezi yaşayabilmesi için planlanan önlemlerin hastaya açıklanması hastanın bilgilendirilmesi açısından önemlidir.

- Malign hipertermiye duyarlı olma ihtimali yüksek olan hastanın eğer uygun ise genel anestezi yerine rejyonel ve local anestezi ya da IV anestezi ilaçları ile anestezi altında takip edilmesi hastada görülebilecek riski azaltmak için önemlidir.

- Eğer Malign hipertermi'ye duyarlı olduğu bilinen ya da duyarlı olma ihtimali olan bir hastada genel anestezi uygulanması cerrahi açısından ya da anestezi yöntemi seçilmesi açısından şart ise inhalasyon yoluyla verilen potent volatil ajanlardan ve kas gevşetici grubuna dahil olan suksinilkolin'den uzak durulmalıdır. Bu ilaçların yerine IV anestezi ilaçları ve non-depolarizan kas gevşetici ilaçların kullanılmasının daha iyi bir tercih olduğunun bilinmesi önemlidir.

- Anestezi altında takip edilen hastalarda tavsiye edilen gaz akım oranlarına dikkat etmenin gerekli olduğunun bilinmesi önemlidir.

• Kömür filtrelerinin aktif hale getirildiği zaman kısa sürede MH'ye sebep olan anestezik ajanın konsantrasyonunu güvenli seviyelere indirdiği bilindiğinden, kömür filtrelerinin her zaman kullanıma hazır halde bulundurulmasının şart olduğunun bilinmesi önemlidir (1,4).

MALİGN HİPERTERMİ'DE KRİZ YÖNETİMİ

1. Öncelikle ve ilk yapılması gereken en önemli adım olarak tetikleyici ajanın akışının kesilmesi ve kömür filtrelerinin aktif olarak çalışır hale getirilmesidir.

2. Hemen ekip üyelerine krize destek olmaları için yardım çağırısında bulunulmalıdır.

3. Mümkün ise hemen temiz solunum devresi hastada takılı olan devre çıkarılarak yerine takılmalıdır.

4. Cerrahi uygulamanın devam etmesi gereken vakalarda cerrahiye bir süre müsaade edilmesi gerekiyor ise anestezi intravenöz ajanlarla idame ettirmeye çalışılmalıdır.

5. Cerrahi için mümkün olunan ilk fırsatta cerrahi işlemin bitirilmesi için güvenli bir şekilde hızlanmalıdır.

6. Eğer cerrahi girişim henüz başlamadıysa cerrahi ekibin işleminin iptali sağlanmalıdır.

7. Yardım çağırısı verilirken aynı anda hızlıca hastaya %100 oksijen desteği verilerek hasta hiperventile edilmelidir. İnhalasyon ajanının vücuttan uzaklaşması için, EtCO₂ seviyesinin normal sınırlara düşürülmesi için dakikadaki ventilasyon sayısı arttırılmalıdır.

8. Mevcut metabolik asidozu düzeltmek için anestezi uzmanının verdiği order ile hastaya IV yol ile Na HCO₃ verilmelidir.

9. Hastada mevcut olan yüksek ateşinormal sınırlara düşürebilmek için Vazokontrüksiyon yaratmaktan kaçınarak aktif-hızlı soğutma yapılmalıdır. Hastanın açık tüm vücut bölgelerine external soğutma için buz paketleri yerleştirilmelidir ve Ameliyatın gerçekleştiği odanın soğutulması havalandırma sistemiyle gerçekleştirilmelidir.

10. 41,5°C derecede insan vücudunda doku yıkımının başladığı bildirildiği için soğutmada hızlı ve agresif olunmalıdır. Yapılacak internal soğutmada ise hasta için gerekli olan ve verilecek sıvıların soğuk olması gerekmektedir.

11. Yapılacak internal soğutma işleminde aynı zamanda mesane ve mide içerisine soğuk sıvılarla lavaj uygulamaları yapılarak hastanın ateşinin düşürülmesi sağlanmalıdır.

12. Vazokontrüksiyondan kaçınılarak planlaması yapılan internal ve external soğutma işlemlerinin sonucunda hastanın vücut sıcaklığı 38'5'C'ye gerilediğinde soğutma işlemi sonlandırılmalıdır.

13. MH'de acil müdahale ederken tedavide kullanılan tek ilaç Dantrolen'dir ve hastaya acil olarak daha önceden belirlenmiş protokole uyularak Dantrolen verilmelidir.

14. Hastada artan potasyum seviyesinin normal sınırlara dönmesinin sağlanabilmesi için standart olarak geliştirilen hiperkalemi tedavisi uygulanmalıdır.

15. Gerekliyse mevcut kardiak aritmi için ilaç olarak ilk tercih aminodorone'dur. Aritminin düzeltilmesinde kalsiyum kanal blokerlerinin MH'de kullanılmasının uygun olmadığı bilinmelidir.

16. MH krizinin başlangıcından hastanın durumunun tamamen stabil olacağı zamana kadar hastada hekimin uygun gördüğü belirli aralıklarla Kan gazı, Elektolit, Kreatinin kinaz, idrar ve kanda Miyoglobülin, Potasyum, Tam kan sayımı ve Koagülasyon takibi yapılmalıdır.

17. MH tedavisinin sonuna kadar hastada sürekli monitörizasyon, EtCO₂ takibi, SpO₂ takibi, İnvaziv kan basıncı takibi, Santral venöz basınç (CVP) takibi, Aldığı-çıkardığı(AÇİT) takibi uygun aralıklarla yapılmalıdır ve saatlik kilogram başına 2ml idrar çıkışı sağlanabilmesi için idrar çıkışını destekleyen mannitol ve furosemid türü ilaçlar uygulanabilmektedir.

18. Hastaya MH krizinin sonlanması için yapılan tüm uygulamalar boyunca monitörizasyon ihtiyacı ve solunum desteği için mekanik ventilatör ihtiyacı kontrol edilmelidir.

19. Hasta renal yetmezlik ve kompartman sendromu gelişme potansiyeli açısından takip edilmelidir ve bu süreçte hayati organlarda MH için ayırıcı olan bulguların takibi için hastanın en az 24 saat yoğun bakım ünitesi'nde takip edilmesi gerekmektedir. Gerekli ise hekim order'ı ile dantrolen uygulamasına YBÜ'nde de devam edilmelidir.

20. Hastanın MH Krizi bittikten ve hasta stabil hale geldikten sonra aile bireylerinin de MH için gen testi yaptırmaları gerektiği ve gelişen bu durumun Farmokogenetik bir hastalık olduğu konusunda hasta yakınlarının bilinçlendirilmesi gerekmektedir (1,4,7).

Dantrolenin verilmesi:

Dantrolen antibiyotik olarak geliştirilmiş, hidantoin türevi bir ilaç olup, İskelet kasında kalsiyum kanallarını bloke ederek sarkoplazmik retikülünden kontrolsüz bir şekilde kalsiyumun serbestleşmesini antagonize eder ve MH gelişen hastada acil durumun düzeltilmesi için kullanılır (3).

- Hastaya ilk olarak 2,5mg/kg Dantrolenin acil olarak verilmesi gerekmektedir. Dantrolenin 60ml steril suyla sulandırılıp, yapılan hesaplamayla (2,5mg/kg) IV olarak hızlı bolus olarak geniş bir venden verilmesi ve hızlıca dolaşıma katılmasının sağlanması gerekmektedir. Dantrolen uygulaması sırasında geniş bir ven kullanılmasının amacı Dantrolenin iritan bir ilaç olmasından kaynaklanmaktadır.

- Her bir şişe Dantrolenin içerisinde 20mg liyofilize Dantrolen sodiyum bulunmaktadır.

- Hastaya Dantrolen uygulamasında en çok 10mg/kg olacak şekilde 1mg/kg'lık aralıklı olarak bolus IV yol ile dozları tekrarlanmalıdır.

- Asidoz, pireksi, Rijidite ve Masseter kas spazmı düzeline kadar 10-15 dakikada bir Dantrolen acil durumu kontrol altına almak için vermeye devam edilmelidir.

- MH'de toplamda 24-48 saat devam edilecek olan dantrolen tedavisi için 4-8 saatte bir 1mg/kg dantrolen ara dozları uygulanmalıdır.

- Son olarak krizi atlattığı, hemodinamisi kontrol altına alınan hastada 12 saat sonra yoğun bakım ünitesinde 2,5mg/kg dantrolen dozu verilerek Dantrolen tedavisi sonlandırılmalıdır.

- Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastada tekrarlayan kan tahlilleri ve sürekli monitörizasyon takip işlemleri sayesinde malign hiperterminin etkilerinin devam etmediğinin ve Krizin sonlandığının hekimler tarafından tespit edilmiş olması dantrolen uygulamasının sonlandırılması gerektiğinin göstergesidir (1,3,4).

KAYNAKÇA

1. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) .(2015). Malign Hipertermi Krizini Tanıma ve Yönetim Kılavuzu. Erişim : 11.01.2022 (<https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/malignhipetermi.pdf>)
2. Gönüllü, M; Ergüngör, F. (1989). Malign Hipertermi. Türk NÖROŞİRÜRJİ Dergisi Cilt 1, Sayı: 1 ,Ocak
3. Ekmekçioğlu, E.E.; Aksu, C.; Akan B.; Albayrak, D.; Göğüş, N. (2007). Malign Hipertermi Riski Olan Progresif Musküler Distrofili Olguda Profilaktik Dantrolen Uygulaması. Van Tıp Dergisi Cilt: 14 Sayı :4, Ekim
4. Chelu MG, Goonasekera SA, Durham WJ, Tang W, Lueck JD, Riehl J, Pessah IN, Zhang P, Bhattacharjee MB, Dirksen RT, Hamilton SL. (2005) .Heat-and anesthesia-induced malignant hyperthermia in an RyR1 knock-in mouse. FASEB J. Feb;20(2):329-30.Epub.
5. Malignant Hyperthermia(2009), Anaesthesia tutorial of the week Number 131, ATOTW
6. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K.(2015) Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis. 4;10:93.
7. Bilmen JG, Gillies RI.(2014) Clarifying the role of activated charcoal filters in preparing an anaesthetic workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. Anaesth Intensive Care.;42(1):51–8.



BÖLÜM 18

ÇOCUKLARDA FONKSİYONEL KABIZLIK VE FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Betül YILDIRIM¹ , Betül TAŞPINAR²

1 Öğr. Gör., Siirt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Bölümü, Siirt, Türkiye, fztbetuly@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8077-3553

2 Doç. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye, ptbetul@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3106-2285

GİRİŞ

Kabızlık, 0-18 yaş arası çocukların %0,7 ila %29,6'sını etkileyen yoğunluğu hafif ile şiddetli arasında değişen, akut ya da kronik olarak seyreden yaygın bir hastalıktır (van Engelenburg-van Lonkhuyzen vd., 2013). Kabızlığı olan çocukların yaklaşık %95'i fonksiyonel kabızlıktan muzdaripken, vakaların geri kalanında kabızlık, metabolik veya endokrin bozukluk, anorektal anomaliler, nöromusküler hastalıklar veya Hirsch sprung hastalığı gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Koppen vd., 2015). Fonksiyonel kabızlık, organik bir etiolojisi olmayan kabızlık olarak tanımlanır ve Roma kriterlerine göre teşhis edilmektedir. Semptom temelli Roma kriterleri ilk olarak 1989 yılında fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar alanındaki uzmanlar tarafından, yetişkinler için geliştirilmiş olup pediatrik fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar için ilk kriterler olan Roma II kriterleri 1999'da yayınlanmıştır (Vriesman vd., 2020). 2006 yılına gelindiğinde bir grup pediatrik gastroenteroloji uzmanı tarafından çocuklarda fonksiyonel kabızlık ve diğer fonksiyonel defekasyon bozukluklarını tanımlamak için, Roma III kriterleri tanımlanmıştır. Ancak Roma III kriterleri sadece 4 yaşından büyük çocukları tanımladığı için 2016 yılında revize edilerek Roma IV kriterleri oluşturulmuştur. Roma IV kriterlerine göre;

<4 yaş, en az bir ay boyunca aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması fonksiyonel kabızlığı göstermektedir.

- Haftada 2 veya daha az dışkılama
- Ağrılı ve sert dışkılama
- Aşırı dışkı birikme öyküsü
- Büyük çaplı dışkılama
- Rektumda büyük fekal kitle varlığı
- Tuvalet becerisini kazandıktan sonra haftada en az bir defa dışkı kaçırmaya öyküsü
- Tuvalet becerisini kazandıktan sonra tuvaleti tıkayabilecek büyüklükte dışkılama (Beşer vd., 2017; Edwards vd., 2018; Koppen vd., 2015).

Tüm yaş gruplarında sık görülen bir rahatsızlık olan fonksiyonel kabızlık, çocuklarda ve yetişkinlerde bazı benzerlikler göstermekle birlikte epidemiyoloji, semptomatoloji, patofizyoloji, tanılmal çalışma ve tedavi yönetimi açısından aralarında önemli farklılıklar da bulunmaktadır. Fonksiyonel kabızlık çocuklarda yaygın bir sorun olup hem çocuklar hem de bakım sağlayanlar (ebeveynler, bakıcı vs.) adına önemli bir yük oluşturmaktadır ve çocuğun psikososyal gelişimindeki sorunlar ile ilişkili olarak seyretmektedir. Bu disfonksiyona sahip çocukların yaklaşık %40'ı

yeme bozuklukları, aile içi problemler, sosyal izolasyon ve depresyon gibi duygusal sorunlar yaşamakla birlikte bu çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi davranış bozukluklarına da sık rastlanmaktadır (van Engelenburg-van Lonkhuyzen vd., 2013; van Mill vd., 2019).

Klinik Semptomlar

Fonksiyonel kabızlık belirtileri genellikle şişkinlik ve karın ağrısı semptomlarının eşlik ettiği sert, seyrek bağırsak hareketlerini içermektedir. Sıklıkla çocuklar tuvalet eğitimi aldıktan sonra rektumda fekal impaksiyon nedeniyle iç çamaşırında istemsiz dışkı kaybı olarak tanımlanan fekal inkontinans semptomları ile klinisyenlere başvururlar. İlk zamanlarda çocuklar tarafından başlıca yakınma çocuğun dışkılama sırasında ağrı duymasıdır. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklar sıklıkla idrar kaçırma ve idrar yolu enfeksiyonları gibi semptomlara da sahiptir (Koppen vd., 2018).

Epidemiyolojisi

Fonksiyonel kabızlığın çocuklarda dünya çapında prevalansının %9,5 olduğu ve bazı çalışmalarda erkeklerde daha yaygın olduğunu öne sürülse de, cinsiyet prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Koppen vd., 2018; Mugie vd., 2011). Yapılan uzun süreli takip çalışmaları, çocukken fonksiyonel kabızlık tedavisi gören çocukların %25'inin yetişkin olduklarında bile hala kabızlık semptomları yaşadığını göstermiştir (Bongers vd., 2010). Eğer ebeveynler çocuklarının dışkılama şeklinden habersiz ise ve çocuklar büyüdüklerinde dışkılama alışkanlıkları ile ilgili konuşma konusunda rahat değillerse, ilerleyen yaşlarda çocukluktan beri süregelen bir fonksiyonel kabızlık geçmişi ile karşılaşılabilir (Vriesman vd., 2020).

Patofizyolojisi

Çocuklarda, organik bir kabızlık nedeni nadiren mevcut olup vakaların %95'inden fazlasında kabızlığın fonksiyonel kaynaklı olduğu kabul edilir. Çocukluk çağı kabızlığının patofizyolojisinin çok faktörlü olduğu bilinmekle birlikte kabızlığın organik etiyojileri arasında bağırsak koşulları, anorektal, metabolik ve endokrin durumlar ile nöropatik durumlar yer almaktadır (Vriesman vd., 2020). Dissinerjik defekasyon, pelvik taban kaslarının paradoksal kasılması veya ıkmama sırasında gevşememesi ve/veya intrarektal basıncın artmaması nedeniyle dışkının boşaltılamamasıdır. Çocukların çoğunda görülen bu defekasyon disfonksiyonu, kabızlık şikayetlerinin ana nedenlerini oluşturmaktadır (van Engelenburg-van Lonkhuyzen vd., 2013). Dissinerjik defekasyon etiyojisinin en yaygın sebepleri ise istemsiz dışkı kaybı ile birlikte görülen seyrek ve ağrılı dışkılama, dışkının geri çekilmesi, ağrılı bir dışkılama yaşadıkten sonra kısır bir döngü ile sonuçlanan retansif duruştur. Bu duruş, fekal impaksiyona, taşma fekal inkontinansına, eksik boşaltıma, rektal duyunun azalmasına

ve dışkılama için normal dürtünün kaybına neden olabilmektedir (harifi-Rad vd., 2018; van Engelenburg-van Lonkhuyzen vd., 2013). Yaygın patofizyolojik faktörler arasında psikolojik bozukluklar, genetik ve yaşam tarzı faktörleri (örneğin diyet ve fiziksel aktivite) de bulunmaktadır (Vriesman vd., 2020).

Fonksiyonel Kabızlığın Alt Türleri

Fonksiyonel kabızlık normal geçişli kabızlık, yavaş geçişli kabızlık ve rektal tahliye bozuklukları olmak üzere üç farklı alt tür olarak incelenmektedir. Hastalarda tek başına görülebildiği gibi birden fazla tür aynı anda da görülebilmektedir. Dışkı, bağırsak duvarındaki kasın kasılmalarının etkisi altında kolondan itilmektedir. Normal geçişli kabızlık diğer türlerin yanında en sık rastlanılan tür olup, dışkının geçiş şekli ya da sıklığında herhangi bir anormallik mevcut olmamasına rağmen dışkının sert olması ve dışkılama sırasında yaşanan zorluk ve ağrı sebebiyle hasta kendini konstipe olmuş gibi tanımlamaktadır. Bunun yanında abdominal distansiyon ve rahatsızlık da normal geçişli kabızlık yaşayan hastalarda mevcuttur. Yavaş geçişli kabızlık sıklıkla çocukluk döneminde başlamaktadır. Abdominal distansiyon ve ağrının yanında, zor dışkılama mevcuttur. Hastalığın şiddetine bağlı olarak değişimle beraber diyet posası ve laksatif kullanımı semptomların azaltılmasında etkili olabilmektedir. Fonksiyonel kabızlıkta dışkının kolondan geçiş zamanının değerlendirilmesi için kolonik geçiş belirteç çalışmaları ve kolon sintigrafisi kullanılmakta, bu testler de kolonik geçiş (transit) süresinin tahlilini yapmaktadır. Eğer kolonik geçiş süresinde bir gecikme tanımlanmış ise bu, yavaş geçiş kabızlık sınıfına dahil olmaktadır. Fonksiyonel kabızlığı olan çocukların %13-25'inde yavaş geçişli kabızlık görülmektedir (Türkay ve Saka, 2016; Vriesman vd., 2020).

Genetik Faktörler

Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda genellikle pozitif bir aile kabızlık öyküsü vardır, bu nedenle genetik yatkınlığın, durumun patofizyolojisinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Ancak fonksiyonel kabızlık ile hiçbir spesifik gen ilişkilendirilmemiş olmasına bağlı olarak genetik faktörlerin kabızlık etiolojisindeki kesin rolü açıklığa kavuşturulmamıştır (Chang vd., 2015; Vriesman vd., 2020).

TEŞHİS

Laboratuvar Testi

Kabızlığı olan çocuklarda sadece altta yatan bir organik hastalık şüphesi mevcutsa laboratuvar testleri endikedir. Bu sebeple alarm semptomları olmayan, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda rutin laboratuvar testlerine gerek yoktur (Tabbers vd., 2014).

Abdominal X-ray

Çocukluk dönemine ait fonksiyonel kabızlığa ilişkin kılavuzlar, bu durumu öykü ve fizik muayeneye dayanan klinik bir tanı olarak kabul etmektedir. Hem pediatrik hem de yetişkinlerde abdominal X-ray tartışmalıdır. Karın ağrısı olan hastalarda kabızlığın değerlendirilmesi adına karın grafisine güvenmek çoğunlukla yanlış tanıya ya da diğer tanıların atlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle mevcut kılavuzlar, çocuğu gereksiz laboratuvar testlerine veya radyasyona maruz bırakmadan, tam bir tıbbi öykü ve eğer gerekli ise rektal muayenenin de dahil edildiği kapsamlı bir fizik muayenin genellikle doğru tanıyı koymak için yeterli olduğunu göstermektedir. Çocuklarda kabızlık teşhisi için rutin röntgen kullanımı önerilmemekte, ancak tıbbi geçmişinin güvenilir olmadığı durumlarda ve rektal muayeneyi uygunsuz/güvenilmez veya travmatik hale getirecek başka psikolojik faktörler (örneğin, çok küçük ve endişeli veya cinsel istismar şüphesi olan çocuklar) mevcutsa abdominal X-ray tercih edilmektedir (Pijpers vd., 2010; van Mill vd., 2019).

TEDAVİ

a) Farmakolojik Tedavi

Çocuklarda fonksiyonel kabızlığın farmakolojik tedavisi genellikle disimpaksiyon ve idame tedavisi olmak üzere iki adımdan oluşmaktadır. Fonksiyonel kabızlığı olan çocukların neredeyse %50'sinde, fizik muayenede büyük bir fekaloma görülmektedir. Bu çocuklarda tedavinin ilk basamağı oral veya rektal disimpaksiyon iken, ikinci adım dışkıının yeniden birikimini önlemek adına uygulanan idame tedavisidir (Hoekman ve Benninga, 2013).

Disimpaksiyon

Fekal impaksiyon, 'karında ya da rektumda istendiğinde geçmesi muhtemel olmayan büyük bir fekal kitle olarak tanımlanmaktadır (Beinvogl vd., 2017). Muayene sırasında klinisyen tarafından palpe edilebilen bir fekal kitle olduğunda veya rektal dijital muayenede rektumda sert dışkı hissedildiğinde, fekal kitleyi çıkarmak için ilk tedavi seçeneği olarak disimpaksiyon düşünülmektedir. Disimpaksiyon, oral terapi, rektal terapi veya her iki uygulamanın kombinasyonu şeklinde yapılabilmektedir. Oral disimpaksiyon için birinci basamak tedavi, yeterli dozda polietilen glikol (PEG) 3350 solüsyon iken, alternatif olarak magnezyum sitrat kullanılabilir. Eğer yanıt yetersiz kalırsa 4 ila 6 saat sonra aynı uygulamanın tekrarlanması tedavinin etkili olmasını sağlamaktadır. Üçüncü seçenek ise PEG 3350'nin nazogastrik sonda ile verilmesidir. Eğer rektal disimpaksiyona ihtiyaç duyulursa fosfat lavmanları tercih edilebilmektedir. Ancak fosfat lavman 2 yaşından küçük çocuklarda

kontrendike olduğu için, bu çocuklarda gliserin fitiller, güvenli ve etkili bir seçim olabilmektedir. Tedavi yöntemi belirlenmeden önce çocuk ve ebeveyn bilgilendirilip, kullanılacak yöntem hekim, ebeveyn ve çocuğun ortak fikir birliğine bağlı olarak seçilmelidir. Rektal disimpaksiyon oral yola göre daha hızlı yanıt vermektedir. Ancak oral yolun hem çocuğun kendisine kontrol hissi vermesi hem de invaziv olmaması çocuklar için tercih sebebi olmasını sağlamaktadır (Madani vd., 2016; van Mill vd., 2019). Yapılan çalışmalara bakıldığında idame tedavisi almadan önce disimpaksiyon tedavisi gören çocukların, herhangi bir disimpaksiyon tedavisi görmeyen çocuklara göre tedaviye yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup bu sebeple tedavinin başarısı için idame tedavisinden önce disimpaksiyon tedavisi almasının daha etkili olacağı klinisyenler tarafından önerilmektedir (Reber vd., 2018; van Mill vd., 2019).

İdame Tedavisi

Fekal disimpaksiyon gerçekleştirildikten sonraki amaç idame tedavisi ile nüksleri önlemeye çalışmak ve sık dışkılamayı kolaylaştırmak için dışkıyı yumuşatmaktır. İdame tedavisi, yeterli dozlarda müshilleri, laksatifleri, dışkı yumuşatıcılarını, lifli diyet takviyelerini ve davranış değişikliklerini içermektedir. İdame tedavisi için kullanılan takviyeler uzmanların tavsiyesine göre önerilen doz ve süre ile kullanılmalıdır. Bu maddeler bazı durumlarda aylarca kullanılırken bazı durumlarda yıllarca kullanılması gerekebilmekte ve kullanımlarının yanında davranış değişikliğinin sağlanması tedavinin etkisini arttırmaktadır. Davranış değişikliği, yemeklerden sonra programlanmış tuvalet zamanını, ödül sistemini, dışkı sıklığına ilişkin günlükleri içermektedir (Koppen vd., 2015; Madani vd., 2016).

İlaçtan Ayırma

İdame tedavisi gören ve fonksiyonel kabızlığı olan çocukların neredeyse yarısı tedavinin başlamasından sonraki 6 ila 12 ay içinde kullandıkları ilaçları bırakabilirler ancak olası bir nüksü önlemek için ilaçların kademeli olarak azaltılarak bırakılması gerekmektedir (Koppen vd., 2015).

Yeni Farmakolojik Tedaviler

Son yıllarda, Fonksiyonel kabızlığın tedavisinde lubiproston ve prukaloprid'in içinde bulunduğu yeni terapötik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Lubiproston, bağırsakta klorürden zengin sıvının salgılanmasını uyararak, dışkının yumuşamasını sağlamakta ve dışkı hacmini arttırmaktadır. Prukaloprid ise gastrointestinal sistemde dışkı sıklığı ve dışkı kıvamı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Yapılan pilot

çalışmalar bu ilaçların çocuklarda olumlu sonuçlar verdiğini göstermesine rağmen yeterli kanıt henüz mevcut değildir (van Mill vd., 2019).

b) Farmakolojik Olmayan Tedavi

Eğitim

Eğitim fonksiyonel kabızlığın farmakolojik olmayan tedavisinde ilk adımı oluşturmaktadır. Kabızlığın prevalansı, semptomları, risk faktörleri, tedavi seçenekleri ve prognozu hakkında ebeveyne ve çocuğun gelişim yaşı izin veriyorsa çocuğa, mutlaka bilgi verilmelidir. Bunun yanında inkontinansın patofizyolojisini açıklamak ve yaşanan problemin istem dışı kaynaklandığını vurgulamak oldukça önemlidir. Eğitim sırasında çocuk ve klinisyen arasındaki iletişim çoğu zaman kolay olmamaktadır. Özellikle çocuk kendini suçlu ve çaresiz hissedebilmektedir. Bu durumlarda ebeveynin tedavi süreci boyunca destekleyici bir tutum sergilemesi gerekmektedir. Tedavinin doğru yönetilebilmesi için en baştan itibaren bu sürecin uzun vadeli olabileceği ve nükslerle karşılaşılacağı klinisyen tarafından açıklanmalı, sürece dair beklentiler ve hedefler net ve gerçekçi olacak şekilde belirlenmelidir. Tedavi sürecinde kabızlığa bağlı gelişen semptomların azalması (örn: ağrısız bağırsak hareketi gibi.) tedavinin tamamlandığını göstermemektedir. Bu sebeple tedavi ebeveynin kendi kanısına göre kesinlikle erken bırakılmamalıdır (Madani vd., 2016; Wester, 2013,)

Tuvalet Eğitimi, Ödül Sistemi ve Dışkı Günlüğü

Kabızlık tedavisinde rektumun sık sık boşaltılması oldukça önemlidir bu sebeple gelişim yaşı 4'ten büyük olan çocuklarda tuvalet eğitimi programı başlatılarak rektumun boşaltılması sağlanabilmektedir. Gastrokolik refleks yemek yedikten sonra dışkılama dürtüsünün meydana gelmesini sağlamaktadır. Bu sebeple aktif olarak dışkılama üzerine çalışmak adına, eğitime her yemekten sonra 5 dakika tuvalette oturma ile başlanabilmektedir. Bunun yanında dışkılama sırasında rahat bir duruş sağlamak adına ayakları yere değmeyen çocuklarda herhangi bir ayak desteği ya da tabure önerilmelidir. Fonsiyonel kabızlığı olan çocuklarda tuvalet eğitimi adına motive etmek için, tuvalet eğitimlerini tamamlama karşılığında küçük hediyeler verilebilir ve dışkı günlüğü doldurulabilir. Dışkı günlüğü tedaviyi değerlendirmek ve bağırsak düzeninin takip edilmesi adına da tuvalet eğitiminde mutlaka kullanılmalıdır (Koppen vd., 2015).

Diyet ve Sıvı Alımı

Çocuklarda kabızlık tedavisinde tam tahıllı yiyeceklerin, meyvelerin ve sebzelerin içinde bulunduğu dengeli bir diyet önerilmektedir. Tüm çocuklar lif alımı önerilmesine karşın kabızlığı olan çocuklarda önerilen

günlük lif alımının üzerindeki alımını destekleyen çok az kanıt mevcuttur (Li vd., 2008; Rowan-Legg A, 2011). Çocuklarda fonksiyonel kabızlığın tedavisi için probiyotikler ve ekstra lif takviyesi önerilmese de sıvı ve kuru erik, armut ve elma sularında bulunan karbonhidratların, özellikle de meyve sularında bulunan sorbitolün artan alımı, dışkı sıklığını ve su içeriğini artırabilmektedir (Madani vd., 2016). Literatürde su ve/veya sıvı alımı ile kabızlık arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen yapılan analizlere göre düşük su ve/veya sıvı alımının bağırsak kabızlığı ile ilişkili olduğu, bağırsak alışkanlıklarını iyileştirmek için su/sıvı alımını artırmanın hafif bağırsak kabızlığı vakaları için önlem ve bir başlangıç tedavisi olabileceği düşünülmektedir. Su/sıvı alımı ile ilgili kesin kanıtlar olmamasına rağmen çocuklarda fonksiyonel kabızlığın tedavisinde sıvı alımının değerlendirilmesi önemlidir (Boilesen vd., 2017).

c) Fizyoterapi Yaklaşımları

Pelvik taban kasları, abdominal ve pelvik organları çevrelemekte olup sinerjik olarak hareket etmektedir. Pelvik taban kaslarının işlevinin normal olması, bağırsağın normal işlevinin kurulması adına oldukça önemli olup, kasların dışkılama sırasında gevşemeleri gerekmektedir. Aksi takdirde dışkılama sırasında kabızlığın gelişmesine yol açabilmektedirler. Kabızlık durumunda, dışkılama sırasında dış anal sfinkter ve musculus puborectalis kası kasılmaktadır. Bu anormal dışkılama biçimi, çocuklarda genellikle dışkılamayı geciktirme alışkanlığına bağlı olarak öğrenildiği kabul edilmektedir. Fizik tedavi uygulamaları, fonksiyonel kabızlık yaşayan çocuğun dışkılama sırasında dış anal sfinkteri ve pelvik taban kaslarını gevşetecek şekilde eğitmek için doğru bir pozisyon, diyafragmatik solunum egzersizleri, biofeedbackli veya biofeedbacksiz pelvik taban egzersizlerini kapsayan eğitim ve davranışsal müdahaleleri içermektedir (Savić vd., 2020).

Biofeedback ve Pelvik Taban Kasları

Pelvik taban egzersizleri, çocukların pelvik taban kaslarının işlevlerine ilişkin farkındalıklarını arttırarak istemli olarak kaslarını kasıp gevşetebilmelerini sağlamaktır. Pelvik taban kaslarının istemli olarak kontrolünü ve gelişimini sağlayabilmek için pelvik taban egzersizleri genellikle biofeedback ile birlikte yapılmaktadır (Savić vd., 2020). Bu alanda Biofeedback ilk defa 1987'de kullanılmış olup, tedavi için EMG sensörlerini, balonları veya manometri gibi aletleri içermektedir. EMG biofeedbackte ise, pelvik taban kasının aktivitesinin kaydı için anal veya perineal prob elektrotları kullanılmaktadır. Biofeedback, anal sfinkter ve pelvik taban kaslarının gevşemesini kontrol etmek ve çocuğu intraabdominal basıncını etkili bir şekilde arttırmaya yönlendirmek için egzersiz tekrarını ve dışkılama simülasyonunu birleştiren davranışsal

bir terapidir. Bu, davranışsal terapide edimsel koşullandırmayı sağlamak adına görsel veya işitsel geri bildirim teknikleri tercih edilmektedir (Skardoon vd., 2017). Çocuğun, cihazın monitöründe izleyebileceği bir eğri mevcuttur. Pelvik taban kaslarının kasılması ile eğri yükselirken, gevşeme sırasında eğri alçalmaktadır. Ayrıca eğrinin yükselip alçalması ile ses sensörleri devreye girmektedir. Bu şekilde, çocuk görsel ve işitsel geri bildirim ile pelvik taban kaslarını kontrol etmeyi öğrenmektedir (Savić vd., 2020). Biofeedback tedavisi, bütünsel davranışsal ve genel farmakolojik tedavilerle birleştirilerek uygulanabilmektedir. Terapiler kişiye özgü olarak düzenlenmekle birlikte biofeedback terapisinin de dahil olduğu tüm davranışsal terapilerde, terapistin talimatı ve eğitimi temel alınmaktadır. Tedaviye başlamadan önce kontrendikasyonlar sorgulanmalı, aktif enfeksiyon veya inflamasyon durumu, aktif anal fissür varlığı, kognitif bozukluk veya demans durumlarında hasta biofeedback tedavisine alınmamalıdır (Skardoon vd., 2017).

Diyafragmatik Solunum Egzersizleri

Alt karın kasları ve pelvik taban kasları sinerjik olarak çalıştıkları için dışkılama sırasında gevşemiş olmaları gerekmektedir. Diyafragmatik solunumda, inspirasyon sırasında diyafram kaudal olarak hareket ederken, abdominal organlar öne doğru itilip karın ön duvarı dışa doğru çıkıntı yaparak gevşemektedir. Karnın şişkin pozisyonda tutulması, dış anal sfinkter aktivitesinde herhangi bir artışa sebep olmadan karın içi basıncını arttırmaktadır. Diyafragmatik solunum sırasında meydana gelen eylemler bütünü, dışkılamayı iyileştirmektedir. Bu sebeple kabızlığı olan çocuklara karın ve pelvik taban kaslarının gevşemesini öğretmek ve dışkılamayı iyileştirmek için diyafragmatik solunum egzersizleri uygulanmaktadır (Savić vd., 2020).

Nöromodülasyon

Son yıllarda, bağırsak ve mesane disfonksiyonlarının tedavisinde elektrik stimülasyonunun kullanımına ilgi git gide artmaktadır. Nöromodülasyon, elektrik stimülasyonunun yoğunluğuna, frekansına ve pulse genişliğine bağlı olarak gerekli fizyolojik tepkileri elde etmek için bir dizi prosedürü bir araya getirmektedir (Coelho vd., 2020).

Sakral Sinir Stimülasyonu (sakral nöromodülasyon) ilk olarak 1988 yılında Tanagho tarafından idrar boşaltma disfonksiyonunun tedavisi için tanımlanmış olup, sakral foramenden sakral sinirlere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elektrik akımının uygulanmasını içermektedir (Tanagho vd., 1988, Southwell, 2020). Sakral Sinir Stimülasyonu, minimal invaziv bir uygulamadır ve genellikle iki aşamada gerçekleştirilmektedir. İlk aşama, kalp piline benzeyen bir pulse üretici olan lead tarafından sakral sinir kökünün elektrikle uyarılmasını içermektedir (Vriesman vd.,

2020). Genellikle periferik santral değerlendirmesi olarak adlandırılan ilk test aşaması sırasında seçilen sakral foramenden, S3 sakral sinire doğru geçici bir elektrot yerleştirilir ve stimülasyonu sağlayan harici bir bataryaya bağlanır. 2-3 hafta süren tarama periyodundan sonra yapılan tetkikler sonucu (mesane günlükleri, bağırsak anketleri vs) yeterli düzeyde semptomatik bir düzelme görülürse leade kalıcı bir pilin bağlanıp gluteal bölgeye deri altından yerleştirilen implantasyon yapılır (Gortazar de Las Casas S, 2019; Thomas vd., 2013). Sakral Sinir Stimülasyonu tedavisinin, bağırsak, mesane ve pelvik tabanın işlevini modüle ettiği ve çocuklarda kabızlık tedavisinde kısa ve uzun vadeli olumlu sonuçları mevcut olmasına rağmen daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Vriesman vd., 2020).

Non-invaziv bir yaklaşım olan Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), sakral sinir stimülasyonuna kıyasla daha ucuz olup, bağırsak ve mesane disfonksiyonlarının tedavisinde umut vadeden alternatif bir yöntemdir (Coelho, 2020). Özellikle son yıllarda çocukluk çağında görülen yavaş geçişli kabızlık tedavisinde tercih edilmektedir (Santucci, 2021). Klinik olarak TENS, bir voltaj jeneratörü, ara bağlantı kablosu ve cilde elektrik iletimini sağlayan elektrotlardan oluşarak farklı frekanslarda, yoğunluklarda ve sürelerde stimülasyon uygulamaktadır (Sluka ve Walsh, 2003). TENS cihazı, birbiriyle etkileşime giren iki faz dışı akım üretmektedir. Bu üretilen akım sonrası ortaya çıkan sinüzoidal akımlar vücut içinde geçip periferik sinirleri uyarmaktadır. TENS'in kalın bağırsağın dışsal nöral kontrolünü sağladığı veya kalın bağırsak fonksiyonunu inhibe eden reflekslerin modülasyonunu sağlayarak, kolonik motiliteyi iyileştirdiği varsayılmasına rağmen, ne yazık ki etki mekanizmaları hala belirsizliğini korumaktadır (Ng vd., 2016). Yapılan araştırmalarda parasakral bölgeye uygulanan transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun alt üriner sistem semptomlarının yanında kabızlığı da iyileştirdiği görülmüştür. Veiga ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tüm çocuklara aynı fizyoterapist tarafından haftada üç kez 20 dakika süreyle 20 seans parasakral TENS uygulanmış olup bazı alt üriner sistem disfonksiyonlarının yanında 15 çocukta kabızlıkta iyileşme meydana gelmiştir (Veiga vd., 2016).

Karın Masajı

Masaj, sistematik bir düzende boyuna, enine ve dairesel dahil olmak üzere birçok vuruş ve teknikten oluşmaktadır. Masajın doğru uygulandığında parasempatik sinir sistemini etkileyerek gevşeme sağlaması beklenmektedir (Lämås vd., 2012). Kabızlığı olanlarda masaj, karın masajı olarak ilk defa 1870'li tarihlerde kullanılmaya başlamış olup günümüze kadar gelmiştir. Uygulamalar çocuğun durumuna bağlı olarak yatar ya da yarı yatar pozisyondayken yapılabilmektedir. Çoğu zaman, seanslarda

kullanılan birkaç farklı teknik olmasının yanında, bunlardan bazıları yükselen ve inen kolonun anatomik yolunu takip ederek duyuşal uyarıma odaklanmaktadır (McClurg vd., 2011). Karın masajı genellikle, yükselen kolondan başlayıp sigmoid kolona doğru hareket ederek, karın üzerinden saat yönünde hareketlerle yapılmaktadır. Olumlu etkileri arasında karın içi basınç ve rektal yüklemde artış, kolon hareketlerinin uyarılması, kabızlık semptomlarının ve ağrının azalması yer almaktadır (Savić vd., 2020).

d) Cerrahi

Şiddetli ve inatçı fonksiyonel kabızlık vakalarında, cerrahi tedavi bazen son çare olarak düşünölmektedir. Çocuklarda fonksiyonel kabızlık cerrahisinde pelvik tabana ve kalın bağırsağa odaklanan prosedürler mevcuttur. Pelvik tabanda anal botulinum enjeksiyonları, anal dilatasyon ve anal miyektomi gibi uygulamalar kullanılabilirken, kalın bağırsakta kolostomi ve kolonik rezeksiyon gibi prosedürlerin dahil olduğu birçok uygulama mevcuttur. Anal miyektomi ve dilatasyon uygulamalarına bağılı olarak komplikasyon riski fazladır. Özellikle anal sfinkterdeki bazal basıncı fekal inkontinansa neden olacak kadar zayıflatabilmesi cerrahlar tarafından tercih edilme oranını azaltmaktadır. Botulinum toksin enjeksiyonu iç ve dış anal sfinkterde etkili bir tedavi olarak gösterilmektedir. Ancak botulinum toksinin etkisi 3 ila 6 ay arasında değışmekte olup oldukça pahalıdır. Cerrahi prosedürlerin etkinliğinin diğer uygulamalara kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, komplikasyon riski de bir o kadar fazladır. Bu sebeple Fonksiyonel kabızlık cerrahisi, bu alanda uzmanlaşmış özel bir ekip ve merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Cerrahi düşünölmmeden önce hem ailelere hem de çocuklara ekip tarafından psikolojik değerlendirme yapılmalı, sürecin prognozu hakkında kapsamlı bir eğitim verilmelidir (Keshtgar vd., 2007; van Mill vd., 2019).

SONUÇ

0-18 yaş arası çocukların büyük bir bölümünü etkileyen kabızlık, kronik bir problem olup vakaların %95'inde Fonksiyonel kabızlık olarak seyretmektedir. Fonksiyonel kabızlık hem çocuk hem de bakım sağlayanlar adına önemli bir yük oluşturmakla birlikte ne yazık ki çocuğun gelişim sürecinde yeme bozukluğu, depresyon, dikkat eksikliği ya da sosyal izolasyon gibi sorunları da beraberinde getirebilmektedir. Tedavisinde farmakolojik ve cerrahi tedavi seçenekleri sıklıkla tercih edilmesine karşın, komplikasyon olasılığının fazla olması ve çocuklar tarafından bazı farmakolojik ajanların tolere edilememesi, son dönemde non-farmakolojik uygulamalara ve fizyoterapiye talebi git gide arttırmıştır. Uygulamalar tamamen birbirinden bağımsız olmamakla birlikte tedavi seçenekleri klinisyenin yaptığı ayrıntılı değerlendirme sonrasında kombine bir şekilde tercih edilebilmektedir. Fonksiyonel kabızlıkta fizyoterapi, dışkılama

sırasında çocuğun dış anal sfinkterini ve pelvik taban kaslarını gevşetecek şekilde eğitmek için doğru pozisyon, diyafragmatik solunum egzersizleri, biofeedbackli veya biofeedbacksiz pelvik taban egzersizlerini kapsayan eğitim ve davranışsal müdahaleleri içermektedir. Yapılan çalışmalar fizyoterapi uygulamalarının fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda etkili olduğu yönünde olmasına karşın ne yazık ki yeterli kanıtlar henüz mevcut değildir. Bu sebeple fizyoterapinin çocuklarda fonksiyonel kabızlıktaki etkinliğini belirlemek, güvenilir bir tedavi prosedürü oluşturabilmek adına bu alanda daha fazla çalışmaya; toplumun fonksiyonel kabızlığın tedavi edilmesi gereken bir problem olduğunu ve fizyoterapinin çalışma alanına dahil edildiği ile ilgili bilinçlenmesi adına bu alanda çalışan daha fazla fizyoterapist ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

- Beinvogl B, Sabharwal S, McSweeney M, Nurko S. Are We Using Abdominal Radiographs Appropriately in the Management of Pediatric Constipation? *J Pediatr.* 2017 Dec;191:179-183. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.075. PMID: 29173303.
- Beşer ÖF, Çokuğraş F, Dalgıç B, Erkan T, Kansu A, Kasırğa HE, et.al. Süt çocukluğu döneminde fonksiyonel sindirim sistemi hastalıkları ROMA IV ölçütlerinin temel alındığı tani ve tedavi kılavuzu, 2017.
- Boilesen SN, Tahan S, Dias FC, Melli LCFL, de Morais MB. Water and fluid intake in the prevention and treatment of functional constipation in children and adolescents: is there evidence? *J Pediatr (Rio J).* 2017 Jul-Aug;93(4):320-327. doi: 10.1016/j.jped.2017.01.005. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28450053.
- Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e156-62. doi: 10.1542/peds.2009-1009. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530072.
- Chang JY, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Lack of familial aggregation in chronic constipation excluding irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig Dis Sci.* 2015 May;60(5):1358-65. doi: 10.1007/s10620-014-3475-x. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25532498; PMCID: PMC4526026.
- Coelho GM, Machado NC, Carvalho MA, Rego RMP, Vieira SR, Ortolan EVP, Lourenção PLTA. A protocol for an interventional study on the impact of transcuteaneous parasacral nerve stimulation in children with functional constipation. *Medicine (Baltimore).* 2020 Dec 18;99(51):e23745. doi: 10.1097/MD.00000000000023745. PMID: 33371132; PMCID: PMC7748169.
- Edwards T, Friesen C, Schurman JV. Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criterions. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1): 41. 17.
- Gortazar de Las Casas S, Rubio-Pérez I, Saavedra Ambrosy J, Sancho de Avila A, Álvarez-Gallego M, Marijuan Martín JL, Pascual Miguelañez I. Sacral nerve stimulation for constipation: long-term outcomes. *Tech Coloproctol.* 2019 Jun;23(6):559-564. doi: 10.1007/s10151-019-02011-z. Epub 2019 May 30. PMID: 31147802.
- harifi-Rad L, Ladi-Seyedian SS, Manouchehri N, Alimadadi H, Allahverdi B, Motamed F, Fallahi GH. Effects of Interferential Electrical Stimulation Plus Pelvic Floor Muscles Exercises on Functional Constipation in Children: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2018 Feb;113(2):295-302. doi: 10.1038/ajg.2017.459. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29257143.

- Hoekman DR, Benninga MA. Functional constipation in childhood: current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jan;14(1):41-51. doi: 10.1517/14656566.2013.752816. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23216375.
- Keshtgar AS, Ward HC, Sanei A, Clayden GS. Botulinum toxin, a new treatment modality for chronic idiopathic constipation in children: long-term follow-up of a double-blind randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2007 Apr;42(4):672-80. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.12.045. PMID: 17448764.
- Koppen IJ, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatr Drugs*. 2015 Oct;17(5):349-60. doi: 10.1007/s40272-015-0142-4. PMID: 26259965; PMCID: PMC4768242.
- Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, Di Lorenzo C, Benninga MA, Tabbers MM. Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018 Jul;198:121-130.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.029. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656863.
- Lämås K, Graneheim UH, Jacobsson C. Experiences of abdominal massage for constipation. *J Clin Nurs*. 2012 Mar;21(5-6):757-65. doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03946.x. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22098585.
- Li, B. U., Lefevre, F., Chelimsky, G. G., Boles, R. G., Nelson, S. P., Lewis, D. W., ... & Rudolph, C. D. (2008). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 47(3), 379-393.
- Madani S, Tsang L, Kamat D. Constipation in Children: A Practical Review. *Pediatr Ann*. 2016 May 1;45(5):e189-96. doi: 10.3928/00904481-20160323-01. PMID: 27171809.
- McClurg D, Hagen S, Dickinson L. Abdominal massage for the treatment of constipation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD009089. DOI: 10.1002/14651858.CD009089.
- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Feb;25(1):3-18. doi: 10.1016/j.bpg.2010.12.010. PMID: 21382575.
- Ng RT, Lee WS, Ang HL, Teo KM, Yik YI, Lai NM. Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 5;7(7):CD010873. doi: 10.1002/14651858.CD010873.pub2. PMID: 27378432; PMCID: PMC6457877.
- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric

- Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Sep;43(3):405-7. doi: 10.1097/01.mpg.0000232574.41149.0a. PMID: 16954970.
- Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Mar;50(3):256-68. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181afcdc3. PMID: 20118805.
- Reber J, McGauvran A, Froemming A. Abdominal radiograph usage trends in the setting of constipation: a 10-year experience. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Sep;43(9):2231-2238. doi: 10.1007/s00261-018-1466-7. PMID: 29392367.
- Rowan-Legg A; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Managing functional constipation in children. *Paediatr Child Health.* 2011 Dec;16(10):661-70. PMID: 23204909; PMCID: PMC3225480.
- Santucci NR, Chogle A, Leiby A, Mascarenhas M, Borlack RE, Lee A, Perez M, Russell A, Yeh AM. Non-pharmacologic approach to pediatric constipation. *Complement Ther Med.* 2021 Jun;59:102711. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102711. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33737146.
- Savić, N., Živković, V., Stanković, I., Stojković, T., Milenković, M., Stojanović, Z., & Balov, B. (2020). The role of physical therapy in the treatment of children with chronic functional constipation. *Vojnosanitetski preglad,* 77(1), 87-91.
- Skardoon GR, Khera AJ, Emmanuel AV, Burgell RE. Review article: dyssynergic defaecation and biofeedback therapy in the pathophysiology and management of functional constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Aug;46(4):410-423. doi: 10.1111/apt.14174. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28660663.
- Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003 Apr;4(3):109-21. doi: 10.1054/jpai.2003.434. PMID: 14622708
- Southwell BR. Treatment of childhood constipation: a synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;14(3):163-174. doi: 10.1080/17474124.2020.1733974. PMID: 32098515.
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):258-74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266. PMID: 24345831.

- Tanagho EA. Neural stimulation for bladder control. *Semin Neurol.* 1988 Summer;8(2):170-3. doi: 10.1055/s-2008-1041373. PMID: 3055124.
- Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg.* 2013 Jan;100(2):174-81. doi: 10.1002/bjs.8944. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23124687.
- Türkay, Ö., & Saka, M. (2016). Konstipasyon ve diyet. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(3), 234-239.
- van Engelenburg-van Lonkhuyzen ML, Bols EM, Benninga MA, Verwijs WA, Bluijssen NM, de Bie RA. The effect of pelvic physiotherapy on reduction of functional constipation in children: design of a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2013 Aug 2;13:112. doi: 10.1186/1471-2431-13-112. PMID: 23914827; PMCID: PMC3750818.
- van Mill MJ, Koppen IJN, Benninga MA. Controversies in the Management of Functional Constipation in Children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Apr 25;21(6):23. doi: 10.1007/s11894-019-0690-9. PMID: 31025225.
- Veiga ML, Costa EV, Portella I, Nacif A, Martinelli Braga AA, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol.* 2016 Dec;12(6):396.e1-396.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.047. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27426685.
- Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;17(1):21-39. doi: 10.1038/s41575-019-0222-y. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31690829.
- Vriesman MH, Wang L, Park C, Diefenbach KA, Levitt MA, Wood RJ, Alpert SA, Benninga MA, Vaz K, Yacob D, Di Lorenzo C, Lu PL. Comparison of antegrade continence enema treatment and sacral nerve stimulation for children with severe functional constipation and fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Aug;32(8):e13809. doi: 10.1111/nmo.13809. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32017325; PMCID: PMC7507175.
- Wester T. Functional constipation in children: the pediatric surgeon's perspective. *Pediatr Surg Int.* 2013 Sep;29(9):883-7. doi: 10.1007/s00383-013-3354-0. PMID: 23913262.

BÖLÜM 19

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA ŞEFFAF PLAK TEDAVİLERİ

İlter Burak KÖSE¹, Eyüp Burak KÜÇÜK²

1 Dt, Araştırma Görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye <https://orcid.org/0000-0003-0945-2532>

2 DDs PhD, Doktor Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-5640-0658>

1. GİRİŞ

Gençlerin ve özellikle de yetişkin hastaların çoğunluğunun ortodontik tedavi ihtiyacı, çapraşıklık düzeltilmesi ve yüz estetiğinin iyileştirilmesi arzusunun kaynaklanmaktadır. Hastalar, dişlerinin düzeltilmesini düşündüklerinde diş telleri ve braketler ile yapılan ortodontik tedavi aklı ilk gelen seçenektir. Günümüz ortodontisinde hastaların giderek artan estetik beklentilerini karşılamak amacıyla geleneksel diş tellerine alternatif olarak estetik braket sistemleri, kompozit diş telleri, lingual ortodonti ve şeffaf plaklar gibi çeşitli çözümler üreticiler tarafından geliştirilmiştir (Acar, Kovan, Ates, & Biren, 2014).

Şeffaf plaklar; dişleri istenen konuma hareket ettirmek için oluşturulmuş bir dizi şeffaf, kişiye özel üretilen, takıp çıkarılabilir plastik plaklardır ve son yıllarda estetik arayışında olan yetişkinler-ergenler için giderek yaygınlaşan bir tedavi seçeneğidir (Vasu, 2011).

2. TARİHÇE

Şeffaf plaklarla diş hareketi felsefesi ilk olarak H.D. Kesling tarafından “Kesling kurulumu” olarak literatüre kazandırılmıştır. Bu yöntemde ortodontik tedavinin sonuna yaklaşıldığında hastanın alt ve üst çene ölçüleri alınır. Genellikle birinci molar dişlerin önündeki her bir diş, ince bir alçı kesme testeresi yardımıyla alçı modellerde birbirinden ayrılır ve ardından dişler “bitim kurulumu” adı verilen ideal bir oklüzyona gelecek şekilde tekrar yerleştirilir. Daha sonra bitim kurulumu üzerinde plastik positioner (plak) hazırlanır ve dişler önceden tanımlanmış pozisyona hareket ettirilir. Bu sistem, ortodontik tedaviden sonra oluşan küçük relapsları düzeltmek için bir retansiyon cihazı veya dişleri istenen konuma hareket ettiren aktif bir cihaz olarak kullanılmıştır (Kesling, 1945).

Şeffaf aparey uygulamaları 1959 yılında Marshall ve Horvay tarafından üretilen ‘Vacuum Former’ (basınçlı kalıplama) cihazının kullanılmasıyla devam etmiştir. Nahoum tarafından 1960 yılında bu cihaz kullanılarak ilk ‘şeffaf plak’ üretilmiş ve hasta üzerinde uygulanmıştır (Nahoum, 1964). Benzer yöntemler birçok araştırmacı tarafından da üretilmiş ve kullanıma sunulmuştur (Lindauer, 1998).

Şeffaf plak sistemlerini, süreç içerisinde gelişim bakımından 3 gruba ayırabiliriz:

1. Birinci nesil şeffaf plak sistemleri: Bu sistemlerin en eski versiyonları, sadece dişleri hizalama üzerineydi. Hiçbir yardımcı aparey, eleman ve sistem dâhil edilmemiştir.

2. İkinci nesil şeffaf plak sistemleri: Diş hareketlerini iyileştirmek için ataşmanlardan yararlanılır. Klinisyenler, kompozit ataşman ve buton-

ların dişlere yerleştirilmesini isteyebilir ve ayrıca intermaksiller elastikleri kullanabilirler.

3. Üçüncü nesil şeffaf plak sistemleri: Ataşmanlar artık üretici yazılımı tarafından ekstrüzyon, derotasyon ve kök hareketlerinin gerekli olduğu yerlerde otomatik olarak yerleştirilir. Günümüzde kullanılan şeffaf plak sistemleri bu kategoride yer almaktadır.

3. ŞEFFAF PLAKLARLA TEDAVİ SİSTEMLERİ

Şeffaf plaklarla tedavi sistemleri 'Essix sistemleri' ve 'bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim (Computer-aided design/Computer-aided manufacturing, CAD/CAM) sistemleri' olarak 2 gruba ayrılmıştır:

3.1. Essix sistemleri

İlk olarak Sheridan tarafından sunulan bu yöntemde tedavi edici olarak alçı model üzerinde ısı ve basınçla şekillendirilen şeffaf plaklar kullanılmaktadır. Bu apeareler günümüzde aktif diş hareketi sağlamada kullanılmaktadır ancak her aşamada ölçü alınmasını gerektirmesi bir dezavantajdır. Essix sistemde hedeflenen diş hareketi ayda 1 mm'dir. Tek bir apeare ile 2-3 mm hareket sağlandıktan sonra ekstra hareket ihtiyacı varsa yeni plak yapılması gerekmektedir (J. Sheridan, LeDoux, & McMinn, 1993). Essix ile elde edilebilecek hareketler rotasyon, tork, ekstrüzyon, intrüzyon ve tipping hareketleridir (J. J. Sheridan, 1994).

3. 2. CAD/CAM sistemleri

Bu sistemler ile üretilen plaklarla yapılan diş hareketi, apearelerin CAD/CAM teknolojisi ve laboratuvar tekniklerinin birleşimi ile daha karmaşık biçimde sağlanmaktadır (R. L. Boyd, Miller, & Vlaskalic, 2000). Bu teknikte modeller dijital olarak tarandıktan sonra tedavi planı 3 boyutlu yazılım programlarında oluşturulmakta, plakların üretimi de sistem üzerinden klinisyen onayı verildikten sonra yapılmaktadır (Wong, 2002). Günümüzde CAD/CAM teknolojisi ile üretim yapan çok sayıda şeffaf plak sistemi geliştirilmiştir. Bu plaklar tek kalınlık ve sertlikte tek aşamalı olabildiği gibi yumuşaktan serte doğru kalınlığı ve sertliği artan üç aşamalı şekilde de olabilmektedir. Günümüzde CAD/CAM sistemi ile hizmet veren birçok şeffaf plak firması; farklı hasta tipleri ve maloklüzyon hedefleriyle uzun zamandır 6 milyondan fazla hastaya hizmet vermiştir (Gierie, 2018).

4. ŞEFFAF PLAK TEDAVİSİNİN ENDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLARI

Kullanılan sistemlere göre bazı farklılıklar görülse de genel olarak şeffaf plak tedavisinin endikasyon ve kontrendikasyonları şunlardır

(Bouchez, 2019; Bous, Kochenour, & Valiathan, 2020; Phan & Ling, 2007; Tai, 2018):

Endikasyonlar:

- Hafif/orta düzeyde çapraşıklık ya da boşluğa sahip Sınıf I maloklüzyon
- Hafif çapraşıklığa sahip yarım tüberkül Sınıf II maloklüzyon
- Çekimsiz tedavi edilecek olan, minimal overjet/overbite'a sahip Sınıf III maloklüzyon
- Derin kapanış / Açık kapanış
- Transvers yön problemleri
- Diş çekimli tedaviler
- Gömülü dişler
- Ortognatik cerrahi

Kontrendikasyonlar:

- Aşırı rotasyonlu dişler
- Aşırı aşınmış dişler
- Restorasyon gerektiren dişler
- Eğimi 45°den fazla olan dişler
- Plakların tam saramayacağı aşırı kama şekilli dişler
- Aşırı ekstrüze olmuş dişler
- Herhangi bir ortodontik tedaviye engel genel sağlık sorunları
- Psikolojik problemlili ve plakları takmaya isteksiz hastalar

Şeffaf plak sistemi, son 20 yılda iyileştirilmiştir ve hala geliştirilmektedir. Bu gelişmelere rağmen şeffaf plaklarla tedavinin endikasyonları, kontrendikasyonları, limitasyonları ve etkileri ile ilgili bilimsel kanıt eksikliği vardır, bu nedenle iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Lagravère & Flores-Mir, 2005).

5. ŞEFFAF PLAK TEDAVİSİNİN AVANTAJ VE DEZAVANAJLARI

Şeffaf plak sistemlerinin avantaj ve dezavantajları aşağıda belirtilmiştir (Ahmed, Ashwini, Sidiqha, & Suryavanshi, 2019; Ansari et al., 2020; Bouchez, 2019; Joffe, 2003; Mehta & Mehta, 2014; Muggiano & Quaranta, 2013; Phan & Ling, 2007; Sharma, Rajput, Gupta, & Sharma, 2018; Tai,

2018; Thukral & Gupta, 2015):

Avantajlar:

- Ağızda yaralanmaya neden olan metal braketler veya teller yoktur.
- Kullanımı kolay ve çıkarılabilir.
- Yüksek oranda şeffaftır, bu nedenle neredeyse görünmezdir ve bu da hastaya gülümsemesi için güven verir.
- Lingual sisteme kıyasla teknik olarak daha kolay uygulanır.
- Bonding ve debonding seansları gerektirmemektedir.
- Hasta ağız hijyenini daha rahat sağlayabilir.
- Daha az periodontal hastalık ve mine dekalsifikasyon riski mevcuttur.
- Hastalar plaklarını yemek esnasında çıkarabilir.
- Diyet kısıtlamaları daha azdır.
- Relaps tedavileri için idealdir.
- Klinik seansları daha kısadır.
- Gerektiğinde tedavi randevu aralıkları uzatılarak daha az seans ile tedavi tamamlanabilir.
- Tedavi sırasında parafonksiyonel alışkanlıklardan kaynaklanan oklüzal aşınma daha az olmaktadır.
- Eklem problemi olan hastalar için dişlerin disartikülasyonu avantajlı olabilir.
- Yazılımlar sayesinde diş tellerine göre tedavi süresi ve sonucu daha öngörülebilir.
- Tedavi süresince aynı plaklarla diş beyazlatma işlemi de yapılabilir.

Dezavantajlar:

- Çıkarılabilir olduğu için hasta uyumu gerektirir.
- Plaklarda lekelenme ve deformasyon riski vardır.
- Klinik tecrübe gerektirir.
- Tedavi kalitesi diş morfolojisi ve pozisyonundan direkt etkilenmektedir.
- İntermaksiller düzeltim sınırlıdır.
- Sistem klinisyen ve hasta için maliyetlidir.

- Bisfenol A salınım riski mevcuttur.
- Plaklar oklüzal yüzeyi kaplamasından dolayı oklüzal temasları engellerebilir.
- Şeffaf plaklarla tedavide paralel diş hareketi elde etmek zordur.
- Aparey kalınlığı ile posterior bölgede istenmeyen intrüzyon görülebilmektedir.

6. ÖLÇÜ VE TARAMA YÖNTEMLERİ

Şeffaf plaklarla yapılacak tedavide hastadan alınan diagnostik kayıtlar tedavi planlanmasında kullanılmaktadır. Her şeffaf plak sisteminin işleyişi ve klinisyenden istenen kayıtlar farklılık göstermektedir (Gierie, 2018).

Şeffaf plak tedavisinde dijital tedavi planının hazırlanması, tedavi planının modifiye edilmesi veya tedavi sırasında düzeltmeler yapılması, vaka iyileştirilmesi ve retainer üretiminde dental arkların 3 boyutlu modeli veya polivinilsiloksan (PVS) ölçüler gereklidir (Garino, Garino, & Castroflorio, 2014). Ölçü alma işlemi tamamlandıktan sonra ölçüler ve hasta reçetesi plakların imalatı için firmaya gönderilir.

Dijital ağız içi tarayıcıların klinik kullanımı ile dental yapılar 3 boyutlu olarak görüntülenebilmektedir. Bu yöntemin gelecekte geleneksel olarak alınan ölçülere duyulan ihtiyacı ortadan kaldıracabileceği tahmin edilmektedir (Grünheid, McCarthy, & Larson, 2014). Gelişen teknoloji ile dijital modeller; yüksek doğruluk, güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik ile geleneksel alçı modeller kadar güvenilir hale gelmiştir. Ayrıca maliyet, zaman ve ihtiyaç duyulan depolama alanı açısından avantajları ile mevcut uygulamada yeni altın standart olarak kabul edilebilirler (Rossini, Parrini, Castroflorio, Derogibus, & Debernardi, 2016).

7. SANAL PLANLAMA YAZILIMI VE DİJİTAL İŞ AKIŞI

Günümüzde profesyonel başarı için hasta iletişimi çok önemlidir. Hastaya şeffaf plak tedavisinin klinik potansiyelini anlatabilmek, böylesine yenilikçi ve az bilinen bir ortodonti tekniğinin kabul edilmesinde önemli bir adımdır. Bu bağlamda ağız içi tarayıcıların çok büyük bir avantajı vardır. Tarayıcılar bir sonuç simülatörü yazılımına sahiptir. Bu yazılım; tedavinin sonuç simülasyonunun oluşturulması, temsili görselleştirilmesi ve modifikasyonunu gerçekleştirebilmektedir. Bu yazılım hastalarla güçlü bir iletişim ve pazarlama aracıdır. Aynı zamanda tedavi sürecinde tedavi planının ilerlemesini değerlendirmek için de kullanılır.

7.1. Sanal planlama yazılımı

AlignTechnology, 1997 yılında kurulduğundan bu yana geleneksel braketler yerine şeffaf plaklar kullanan Invisalign sistemini ve ortodontik

hareketlerin dijital planlamasına izin veren ClinCheck yazılımını tanıttı. Bu yazılım Invisalign markasına özgü tescilli bir yazılım programıdır. Çeşitli firmalar ve kullandıkları ara yüzler tablo 2’de gösterilmiştir.

Şeffaf plak firmaları, klinisyenin gönderdiği PVS ölçüleri veya ağız içi tarama görüntülerini kullanarak hastanın 3 boyutlu sanal modelini (.stl dosyası) oluşturur. Bu sanal modeller daha sonra firmaların patentli 3 boyutlu modelleme yazılımlarına aktarılır ve tedavinin dijital bir simülasyonu oluşturulur. Gerekli hizalama ve oklüzyona ulaşmak için klinisyen reçetesi takip edilir ve bu noktada diş hareketleri ayrıntılı protokoller izlenerek ayrı adımlara bölünür. Sonuç olarak oluşturulan sanal kurulum klinisyene sunulur.

Ortodontist tarafından yapılan tüm değişiklikler, ardışık dişlere ve ark formuna otomatik olarak yapılan düzenlemelerle anlık olarak görünür. Sanal kurulum programı, diş ve ark hareketini kontrol etme yeteneği ile ortodontistin istenen sanal düzene ulaşması açısından bir devrimdir.

7.2. Ataşmanlar

Şeffaf plakların dişlere oturması ve dişlerin etrafını sarması, sistemin temel prensibidir. Bu durum, iyi bir ölçü ve ağız içi taramanın önemini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır. Ataşmanlar, gelişen şeffaf plak teknolojisi ile kullanıma girmiş çok fonksiyonlu parçalardır. Kullanılacak ataşmanların tasarımı ve tipi istenilen diş hareketinin şekline, dişlerin kök form ve morfolojilerine göre gereken biyolojik kuvvete ve şeffaf plak materyalinin uygulayacağı kuvvete göre düzenlenir (Gomez, Peña, Martínez, Giraldo, & Cardona, 2015). Ataşmanlar konvansiyonel ataşmanlar ve optimize ataşmanlar olmak üzere ikiye ayrılır (Tai, 2018):

7.2.1. Konvansiyonel ataşmanlar

Bu ataşmanlar pasif ataşmanlardır ve temel olarak şeffaf plakların dişe adaptasyonunu artırır. Yazılım tarafından otomatik şekilde, klinisyen talebi ile veya klinisyen tarafından yazılım üzerinde manuel olarak yerleştirilebilir. 3 tip konvansiyonel ataşman vardır:

a) Elipsoid ataşmanlar: Şeffaf plakların ilk dönemlerinden beri kullanılan orijinal ataşmanlardır. Dişlere pasif olarak otururlar. Ekstrüzyon, ankraj kuvvetlendirme ve retansiyon amacıyla kullanılırlar. 3 mm yüksekliğinde, 2 mm genişliğinde ve 0,75-1 mm kalınlığındadırlar ve keser, kanin ve premolar dişlerde kullanılırlar. Günümüzde özellikle maksiller lateral keser dişler ya da linguale eğimli mandibular ikinci molar dişlerin lingual yüzeyinde tercih edilmektedirler. Rotasyon düzeltiminde tek olarak, kök hareketi elde edilmesinde çift olarak kullanılırlar.

b) Dikdörtgen ataşmanlar: Diğer konvansiyonel ataşmanlar gibi dişlere pasif olarak otururlar. Bu ataşmanlar 3, 4 ya da 5 mm yüksekliğinde, 2 mm genişliğinde ve 0,5-1 mm kalınlığındadır; ayrıca dikey ve yatay olarak da kullanılabilir. Dikey dikdörtgen ataşmanlar rotasyon düzeltiminde, çekimli vakalarda çekim boşluğu bölgesinde, kök kontrolünde ve geniş meziodistal hareketler gerektiğinde kullanılırken yatay dikdörtgen ataşmanlar da intrüzyon, ekstrüzyon, kök kontrolü ve retansiyon amaçlı kullanılırlar. Ayrıca kısa klinik kronlu veya oklüzal temasların dikey dikdörtgen ataşman kullanımına izin vermediği durumlarda tercih edilmektedirler.

c) Eğimli ataşmanlar; Yatay ve dikey ataşmanların her ikisi de eğimli olarak kullanılabilir. Esas olarak intrüzyon vakalarında ankraj amaçlı ve ekstrüzyon hareketi için kullanılırlar. Bu ataşmanlar 3,4 ya da 5 mm genişliğinde, 2 mm yüksekliğinde ve 0,25-1,25 mm kalınlığında olabilirler. Eğimli yüzey aktif yüzeydir ve şeffaf plağa istenilen diş hareketini oluşturmaya için alan sağlar. Örneğin ekstrüzyon hareketi için gingivale eğimli, intrüzyon hareketi için ise oklüzale eğimli yatay bir ataşman kullanılır.

7.2.2. Optimize ataşmanlar:

Bu ataşmanlar yazılım tarafından otomatik olarak yerleştirilir. Her bir diş için özel olarak tasarlanır. Tüm optimize ataşmanların her bir dişin morfolojisine göre değişen geometrileri ve aktif yüzeyleri vardır.

Şeffaf plak teknolojisi geliştikçe ataşmanların şekilleri ve uygulama protokolü değişebilir. Sonuçta ataşmanların temel prensibi şeffaf plağın dişleri hareket ettirmesi için plağa bir bağlantı ve kuvvet uygulama yüzeyi sağlamaktır. Amaç, her bir dişe özel kuvvet uygulama noktası, yönü ve miktarını sağlamaktır.

7.3. Sanal kurulum tedavi planının değerlendirilmesi

Hasta kliniğe başvurduğunda klinisyen hastanın tanı kayıtlarını inceler, maloklüzyon tanısını koyar ve bir tedavi planı oluşturur. Tedavi planı diş hareketlerini ve tedavi hedeflerini de öngörecektir şekilde reçete forumuna işlenerek yazılım teknisyenine iletilir. Daha sonra yazılım programı bitim oklüzyonu oluşturmaya yönelik bir tedavi simülasyonu üretir. Daha önce de belirtildiği gibi bu nihai tedavi planı değildir. Klinisyen bu yazılım planını inceler, gerekirse planda değişiklik yapar ve nihai planı onaylar. Planın onaylanmasının ardından plaklar üretilir ve oluşturulan plan doğrultusunda hastaya uygulanır.

7.4. Dijital iş akışı

Şeffaf plak sistemi ile tedavi kararı verdikten sonra dijital iş akışı ve tedavi süreci başlar. Dijital iş akışı aşağıdaki adımları içerir (Tai, 2018):

- Yeni hasta muayenesi ve ön teşhis
- Hasta kayıtlarının toplanması, teşhis ve tedavi planlaması
- Sanal kurulum tedavi planının incelenmesi ve onaylanması
- Şeffaf plakların uygulanması
- Kontrol ve şeffaf plakları uyumlama randevuları
- Gerekli görülürse ek plak kayıtlarının toplanması ve dijital tarama
- Ek plakların uygulanması
- Ek plaklara yönelik kontrol ve plak uyulmama randevuları
- Tedavi sonu kayıtlarının toplanması
- Retansiyon

7.5. Tedavinin takibi ve kontrol seansları

Kontrol seanslarında tedavinin takibi ve ilerlemesi için klinisyenin yapması gereken işlemler aşağıda sırayla belirtilmiştir (Tai, 2018):

- Hasta uyumu ve plakların takılması süresinin sorgulanması
- Ağız hijyeni ve plakların temizliğinin kontrolü
- Uygulanan plağın uyumunun kontrolü
- Ataşmanların sağlığı ve uyumu
- Tedavinin mevcut aşamasının sanal kurulum planı ile paralelliğinin kontrolü
- Oklüzyonun tedavi planına uygun olarak düzelip düzelmediğinin kontrolü
- İnterproksimal temasların kontrolü
- Mevcut randevuda yapılması gerekenlerin uygulanması
- Sonraki plağın uygulanması ve uyumunun kontrolü

8. ŞEFFAF PLAKLARLA DİŞ HAREKETİ

Şeffaf plaklar, aralıklı ortodontik kuvvetler uygulayarak diş hareketi üretir. Hafif sürekli kuvvetler, viskoelastik yapı nedeniyle periodonsiyum tarafından aralıklı kuvvetler olarak algılanır. Bu nedenle, aralıklı kuvvetler periodonsiyumda olumsuz etkiler yaratabilir (Nakao et al., 2007). Herhangi bir 2 haftalık şeffaf plak protokol döngüsü sırasında diş hareketinin büyük çoğunluğunun ilk haftada meydana geldiği gösterilmiştir (Drake, McGorray, Dolce, Nair, & Wheeler, 2012).

Ortodontik diş hareketlerinde şeffaf plakların etkisinin anlaşılması

konusunda çok ilerleme kaydedilmiştir. Yine de, farklı tipte diş hareketlerini gerçekleştirmede şeffaf plakların yeteneğini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kron ve kök kontrolü: Şeffaf plaklarla devrilme hareketi kolaylıkla elde edilmektedir. Ancak bu kolaylık çekimli vakalarda kök paralellliğini sağlama ve devrilmeyi kontrol etme gereksinimi ortaya çıkarır. Devrilme hareketine karşı çıkmak için yeterli bir moment gereklidir. Şeffaf plaklarda bu moment ‘power arm’, ataşmanlar ve sanal çatı bükümleri ile elde edilir. Birçok çalışmada şeffaf plaklarla kütle hareketlerin veya tork hareketlerinin mümkün olup olmadığı sorgulanmış ve sonuç olarak yalnızca devrilme hareketinin gerekli olduğu durumlarda kullanılmalarını önerilmiştir (Brezniak & Wasserstein, 2008; Drake et al., 2012; Hahn et al., 2010). Şeffaf plaklarla devrilme hareketi özellikle molar ve premolar dişlerde etkili bir şekilde elde edilir (Lombardo, Arreghini, Ramina, Ghislanzoni, & Siciliani, 2017). Sabit apareyler şeffaf plaklara göre daha iyi kök kontrolü sağlamaktadır (Galan-Lopez, Barcia-Gonzalez, & Plasencia, 2019). Bunun yanında kütle hareketleri elde etmede yaşanan zorlukları aşmak adına AlignTechnology şeffaf plakların uyguladığı biyomekaniği iyileştirmeye yardımcı olan optimize ataşmanlar geliştirmiştir. Gomez ve arkadaşları (Gomez et al., 2015) 3 boyutlu sonlu eleman modeli aracılığıyla, ataşmanlı ve ataşmansız üst kanin dişlerinin kütle hareketi sırasında bir plak tarafından oluşturulan ilk kuvvet sistemini incelemiştir. Sonuçlar, normalde Invisalign protokollerinde kullanılan optimize edilmiş bir çift ataşman tarafından üretilen kuvvetlerin, bir dişin kütle hareketini elde etmek için ihtiyaç duyulana benzediğini göstermiştir. Tersine, ataşmanların yokluğu dişin devrilmesine neden olmuştur. Comba ve arkadaşları (Comba, Parrini, Rossini, Castorflorio, & Deregibus, 2017) 3 boyutlu sonlu eleman analizi kullanarak dikdörtgen (dikey ve yatay) ataşmanların kullanımı, optimize edilmiş ataşmanlar ve sınıf II elastiklerin kaninlerin retraksiyon hareketleri üzerindeki etkileri arasındaki farkları analiz etmiştir. Sonuç olarak, dikey ataşmanlar dişin vestibüler dislokasyonuna neden olmuş, yatay ataşman bir devrilme hareketi ve kanin intrüzyonu yaratmış, optimize edilmiş ataşmanlar ise kütle hareket elde etmek için kullanılmış ancak bu harekete intrüzyon da eşlik etmiştir. Sınıf II elastiklerin uygulanması, plakların performansını artırarak istenmeyen intrüzyonu azaltmıştır.

Ekstrüzyon: Şeffaf plaklarda ekstrüzyon hareketinin bir zamanlar sorunlu hareketlerden biri olduğu düşünülüyordu. Bu varsayımın nedeni şeffaf plakların etkili ekstrüzyon hareketi için plağın kendi içinde gerilememesi; sonuç olarak, ekstrüzyon için ihtiyaç duyulan yönde bir elastik deformasyon gösterememesidir. Bu problemin üstesinden gelmek için buton, elastik ve ataşmanlar kullanılabilir. Şeffaf plaklar bir diş grubunun ekstrüzyonunu da başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir.

2009 yılında yapılan bir çalışmada Kravitz ve arkadaşları (Kravitz, Kusnoto, BeGole, Obrez, & Agran, 2009) maksiller keser (%18) ve mandibular keser dişlerde (%25) daha az doğruluk göstererek %30'luk bir ortalama öngörülebilirlik bildirmiştir. Çalışmada elde edilen ortalama ekstrüzyon 0,56 mm'dir. Materyal tipi ve tedavi süresinin şeffaf plaklarla ortodontik hareketlerin etkinliği üzerindeki etkilerini ölçen bir çalışmada, intrüzyon hareketinin başarılı bir şekilde kontrol edilebildiği ortaya koyulmuştur (Clements et al., 2003). 2009'dan beri AlignTechnology, önce tek bir keser dişin ekstrüzyonu için optimize edilmiş ataşmanlar geliştirdi ve o zamandan beri birden fazla dişin ekstrüzyonu için protokoller ekledi. Şu anda, ekstrüzyon hareketinin keser ve kanin dişler için 2,5 mm'ye kadar; premolar ve molar dişler için ise 0,5 mm'ye kadar öngörülebilir olduğu gösterilmiştir (Sivia Caruso, 2019).

Intrüzyon: Şeffaf plaklarda bölgesel veya tek bir diş için intrüzyon başarı ile gerçekleştirilebilir. Bu hareket için 'baskı bölgeleri', ataşmanlar ve elastikler kullanılabilir. Intrüzyon hareketi, ister tek dişte olsun ister tüm arkta olsun şeffaf plaklarla tedavinin başlangıcından beri zor hareketlerden biri olarak kabul edilir (Krieger et al., 2012; Turatti, Womack, & Bracco, 2006). Invisalign sisteminde yakın zamanda tanıtılan G5 iyileştirmeleri, keser veya üst kanin dişlerin arkasında plaklara entegre edilmiş 'Bite Ramp'lar ve optimize ataşmanlar intrüzyon hareketini ve spee eğrisinin düzleştirilmesini kolaylaştırır. AlignTechnology şu anda keser dişler ve kaninler için 2,5 mm'ye kadar; premolar ve molarlar için ise 0,5 mm'ye kadar intrüzyon hareketini öngörülebilir olarak göstermektedir (Sivia Caruso, 2019). Al-Balaa ve arkadaşları (Al-Balaa et al., 2021) 2021 yılında yaptığı çalışmada anterior intrüzyonda ortalama düzelme miktarını %48,81 bulmuş; tedavi ortası iyileştirmeleri azaltmak ve iyileşme oranını artırmak için yardımcı elemanlar kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Buna karşın Rossini ve arkadaşlarının (Rossini, Parrini, Castorflorio, Deregibus, & Debernardi, 2015) 2015 yılında yayımladığı sistematik derlemede şeffaf plaklar anterior intrüzyonda başarılı bulunmuştur.

Tork: Şeffaf plaklarda tork kontrolü çeşitli şekillerde yapılabilir. Hedeflenen tork tedavi öncesinde belirlenebilir. Lingual kök torku elde etmek için 'power ridge' özelliği kullanılır. Tork kaybının istendiği durumlarda ise bu önceden reçete edilebilir. Ancak plak ve dişler arasında kalan çok az miktardaki boşluk, bir miktar tork kaybına ve hedeflenenden daha az tork elde edilmesine neden olur. Keser torku ifadesi, sabit ortodontik tedavi alanında da sıklıkla tartışılan bir konudur. Şeffaf plaklarla tedavide de bu konu üzerinde durulmaktadır. Bazı çalışmalar, şeffaf plakların kök torkunu kontrol etme yeteneğinin sınırlı olduğunu bildirmiştir (Baldwin, King, Ramsay, Huang, & Bollen, 2008; Brezniak & Wasserstein, 2008; Hahn et al., 2010). Yakın tarihli bir ön çalışma, Power

Ridge kullanımı sayesinde yaklaşık 10°'lik düzeltmelerde tork kaybının ihmal edilebilir seviyede olduğunu ve %95'in üzerinde bir öngörülebilirlik olduğunu göstermektedir (Castroflorio, Garino, Lazzaro, & Debernardi, 2013). Power Ridge, plağın vestibüler yüzeyinde, dişin dişeti kenarına retansiyonunu iyileştirmek ve dişin gerekli torku almasına izin veren bir çift kuvvet oluşturmak için oluşturulmuş bir bükümdür. Şu anda Invisalign protokollerindeki aralık plak başına 1° torktur.

Rotasyon: Şeffaf plaklarla rotasyonların düzeltilmesi iki temel nedenden dolayı sorunlu olabilir. İlk olarak plaklar, plastiğin hafifçe deforme olmasıyla diş hareketi üretir ve ardından plak önceden belirlenmiş şekline dönerken dişi de düzeltir. Rotasyon durumunda, plak malzemesi önemli bir dönme hareketi üretebilecek şekilde bozulma kabiliyetine sahip değildir. Bu durum, kalın bir çelik ark teli ile bir dişi döndürmeye çalışmaya benzer. Unutulmaması gereken bir nokta, mekanik ne kadar iyi tasarlanırsa tasarlanırsa her diş kökünün silindirik olmaması, dilasasyonlar ve kök varyasyonları nedeniyle rotasyon hareketinin her zaman tahmin edildiği kadar elde edilememesidir. Rotasyon düzeltimi için geçmişte eğimli rotasyon ataşmanları, günümüzde de optimize rotasyon ataşmanları kullanılmaktadır. Bir dişin 5°'den fazla rotasyonu varsa, yazılım otomatik olarak optimize rotasyon ataşmanı yerleştirir. Şeffaf plaklarla yapılabilecek rotasyon düzeltim miktarı 30-35° arasındadır. Bu nedenle rotasyonel düzeltmeyi gerçekleştirmek için şeffaf plak tedavisi öncesinde, sırasında veya sonrasında yardımcı elemanlar ve klinik uygulamalar gerekebilir. Tedaviye başlamadan önce kuvvet çifti ile rotasyon düzeltimi, tedavi sırasında rotasyona uğratılacak dişin önce etrafında boşluk açılarak hareketin kolaylaştırılması, plak üzerinde buton kesileri yapılarak elastik zincir ile rotasyon düzeltimi yapmak bu yardımcı uygulamalara örnek olarak verilebilir (Graber, Vanarsdall, Vig, & Huang, 2016; Tai, 2018). Prospektif çalışmalar genellikle rotasyon hareketi için düşük derecede öngörülebilirlik ve kontrol ortaya çıkarmıştır. (Kravitz, Kusnoto, Agran, & Viana, 2008; Kravitz et al., 2009) Silindirik kronlara sahip dişlerde rotasyon hareketinin şeffaf plaklarla gerçekleştirilmesi daha zordur. Çünkü bir ataşman yardımı olmadan plakların retansiyonunu kaybetme ve diş yüzeyinden kayma riski vardır. Ataşmanların kullanılması bu hareketin doğruluğunu artırır (Djeu, Shelton, & Maganzini, 2005). Diş çevresinde IPR uygulaması da hareketin doğruluğunu olumlu etkiler (Kravitz et al., 2008). Premolarların rotasyonunu analiz eden Simon ve arkadaşları (Simon, Keilig, Schwarze, Jung, & Bourauel, 2014) ataşman kullanımının rotasyonun öngörülebilirliği üzerinde büyük etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Ortalama doğruluk %47,3 bulunmuş ancak premolar rotasyonları 15°'den büyükse bu doğruluk %23,6'ya düşmüştür. Gerçek klinik bulgulara sahip makalelerin neredeyse tamamı, şeffaf plaklarla

döndürülmesi en zor olan dişlerin alt kaninler olduğu sonucuna varmıştır; bu nedenle bu dişlere özel olarak dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Bu, rotasyonu aşırı düzelterek veya dişin lingual yüzeyine bir ataşman ekleyerek (kuvvet çifti oluşturmak için) başarılabilir. AlignTechnology tarafından rotasyonlarda belirtilen parametreler molar dişler için 20°, üst yan keser dişler için 30°, kaninler ve premolarlar için 45° ve santral keser dişler için 40°'yi göstermektedir. Hareket aralığı, aşama başına 2° olarak belirtilir. Teknoloji ve klinik tecrübelerin artması ile hareketin öngörülebilirliği artsa da şeffaf plaklar rotasyon düzeltiminde tek başına etkili bulunmamıştır ve yardımcı elemanlar gereklidir (Charalampakis, Iliadi, Ueno, Oliver, & Kim, 2018; Galan-Lopez et al., 2019; Haouili, Kravitz, Vaid, Ferguson, & Makki, 2020; Lombardo et al., 2017; Rossini et al., 2015).

9. ŞEFFAF PLAK TEDAVİSİNDE VAKA SEÇİMİ VE TEDAVİ ETKİNLİĞİ

Şeffaf plaklarla ortodontik tedavide en önemli aşama uygun vaka seçimidir. Klinisyen kullandığı plak sisteminin sınırlarını ve şeffaf plaklarla klinik tecrübesini göz önünde bulundurarak karar vermelidir ve öncelikle basit vakaların tedavisine başlanmalıdır. Tecrübe arttıkça daha karmaşık vakalar tedavi edilebilir. Gelişen plak teknolojisi ve klinisyenlerin artan tecrübesiyle tedavi yelpazesi, etkinliği ve öngörülebilirlik artmaktadır (Haouili et al., 2020).

Şeffaf plak tedavisinin kullanıma girmesi ve yaygınlığının artmasıyla tedavi etkinliği, öngörülebilirlik, yazılım işleyişi, hareketlerin doğruluğu ve tedavinin sınırlarına yönelik çalışmalar yapılmış ve yayımlanmıştır.

Seviyeleme: Rossini ve arkadaşlarının (Rossini et al., 2015) 2015 yılında yayımladığı sistematik derlemede şeffaf plak tedavisi çapraşıklık çözümünde etkili ve güvenli bulunmuştur. Bunun yanında şeffaf plaklar çekim yapılmayan vakalarda genellikle tahmin edilen diş pozisyonlarını yüksek doğrulukla elde edebilmesine rağmen, bazen gerçek sonuçlar tahmin edilen sonuçlardan farklı olabilir. Bu durumda klinisyenin tedavi planında düzeltme yapması gerekebilir (Grünheid, Loh, & Larson, 2017). Şeffaf plaklar çapraşıklık durumunda interkanin, interpremolar ve intermolar genişliği değiştirebilir. Keser dişlerde çapraşıklık 6 mm'den fazla olduğunda dişler proklinasyon ve protrüzyon yapma eğilimindedir (Galan-Lopez et al., 2019). Bunu önlemek için başvurulan başlıca yöntemlerden biri IPR'dır. De Felice ve arkadaşları (De Felice et al., 2020) 2020 yılında yaptığı çalışmada gerçekleştirilen redüksiyon miktarını planlanan redüksiyon miktarından az bulmuş ancak bulunan fark klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Kalemaj ve arkadaşları (Kalemaj & Levrini, 2021) ise gerçekleşen ve planlanan redüksiyon arasındaki farkı en çok alt kanin dişlerde ve dişlerin distal yüzeylerinde bulmuştur. Yine aynı

çalışmada manuel şeritler yerine frezler ve ölçüm göstergesi kullanmanın aradaki farkı azalttığı bildirilmiştir.

Dikey boyut kontrolü: Rossini ve arkadaşlarının (Rossini et al., 2015) 2015 yılında yayımladığı sistematik derlemede şeffaf plaklar anterior ekstrüzyon düzeltiminde etkili bulunmamıştır. Khosravi ve arkadaşlarının (Khosravi et al., 2017) yaptığı çalışma şeffaf plakların overbite'ı yönetmede nispeten başarılı olduğunu göstermektedir. Şeffaf plaklar normal overbite'ı olan hastalarda ise mevcut durumu korumaktadır. Bu çalışma aynı zamanda şeffaf plakların derin kapanışı öncelikle mandibular keser dişlerin proklinasyonu ile iyileştirdiğini göstermektedir. Sonuç olarak şeffaf plaklar öncelikle keser diş ekstrüzyonu yoluyla hafif ila orta dereceli anterior açık kapanışları düzelttiğini göstermektedir. Harris ve arkadaşları (Harris et al., 2020) da benzer bir çalışmada maksiller ve mandibular keser diş ekstrüzyonu ile maksiller ve mandibular molar intrüzyon kombinasyonu ve hafif mandibula oto rotasyonu ile maksiller ve mandibular keser dişlerin önemli ölçüde retraksiyonunu gözlemledi. Sonuç olarak şeffaf plaklar, açık kapanış hastalarında dikey boyutu azaltmada ve kontrol etmede etkilidir.

Distalizasyon: Şeffaf plaklarla distalizasyon, nispeten güvenli hareketlerden biridir ve ClinCheck yazılımı tarafından kullanılan protokoller, plak başına 0,25 mm'lik sıralı bir distalizasyon planlamaktadır. Simon ve arkadaşları (Simon et al., 2014), en az 1,5 mm distalizasyon ile üst molar dişlerin kütleli hareketinde %88 oranında bir doğruluk buldu. Hareket ataşmanlarla desteklendiğinde tahmin edilebilirlik daha yüksek bulundu. Ravera ve arkadaşları (Ravera et al., 2016) da kaninden ikinci molara kadar dikdörtgen, yatay ataşman ve elastikleri kullanarak distalizasyonu gözlemledi. Çalışma sonucunda önemli bir devrilme ve dikey kron hareketi olmadan posterior dişlerde distalizasyon gerçekleşti. Anterior dişlerde de önemli bir tork kaybı olmadan retraksiyon gözlemlendi. Farklı sistematik derlemeler 1,5 mm'lik bir distalizasyon reçete edildiğinde üst molarların paralel hareketini kontrol etmede şeffaf plakların etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Galan-Lopez et al., 2019; Rossini et al., 2015).

Öngörülebilirlik ve tedavi sonuçları: Şeffaf plak tekniği tek başına plaklara dayalı olmayıp hareketin öngörülebilirliğini geliştirmek için yardımcı elemanların (ataşmanlar, intermaksiller elastikler, IPR) kullanılmasını gerektirir. Yardımcı elemanlar kullanılmadan şeffaf plaklar programlanmış harekete %100 öngörülebilirlikle ulaşamazlar (Buschang, Ross, Shaw, Crosby, & Campbell, 2015; Galan-Lopez et al., 2019; Izhar et al., 2019; Lombardo et al., 2017; Rossini et al., 2015). Kravitz ve arkadaşları (Haouili et al., 2020) 2009 yılında yaptığı çalışmanın aynısını 2020 yılında tekrar yapmış, bu çalışma sonucunda şeffaf plak sistemlerinin doğruluk oranının arttığını ancak güçlü ve zayıf yönlerinin nispeten aynı kaldığını belirtmiştir.

Transvers değişiklikler: Şeffaf plaklarla dental arklar transversal olarak genişletilebilir ve sonuç olarak arka yer kazanılarak çapraşıklık kısmen çözülebilir. Literatürde şeffaf plaklarla başarılı bir şekilde genişletme yapılabildiğine dair birçok çalışma vardır. Vlaskalic (Vlaskalic & Boyd, 2001) yaptığı çalışmada 2 ila 4 mm'lik bir genişletme aralığı belirtmiştir. Ali ve arkadaşları (AH Ali & Miethke, 2012) nüksetme ve dişeti çekilme riskini en aza indirmek için genişletme değerinin kadrana başına 2-3 mm ile sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir. Pavoni ve arkadaşları (Pavoni, Lione, Laganà, & Cozza, 2011) kendiliğinden bağlanan braketler ile şeffaf plakların ark genişletme etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada şeffaf plaklarla tedavide ikinci interpremolar genişlikte (0,45 mm) ve intermolar genişlikte (0,5 mm) önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Charalampakis ve arkadaşları (Charalampakis et al., 2018), transvers boyutun öngörülebilirliğini değerlendirmiş ve mandibular ark genişliğinin (%95-%97) maksiller arkta (%77-%78) daha öngörülebilir olduğunu göstermiştir. Clincheck yazılımı paralel hareketle genişlemeyi plakların kabiliyetinden daha fazla tahmin eder ancak yapılan genişletme işleminde dişlerde daha çok devrilme gözlemlenir. Bu nedenle maksiller arkın posterior bölgesindeki genişleme planlanırken fazladan düzeltme yapılması önerilmektedir (Houle, Piedade, Todescan Jr, & Pinheiro, 2017; Zhou & Guo, 2020). Lopez ve arkadaşları (Galan-Lopez et al., 2019) da yaptığı sistematik derlemede sabit apareylerin şeffaf plaklara göre daha iyi posterior bukkolingual eğim sağladığını ortaya koymuştur.

10. ŞEFFAF PLAK TEDAVİSİ SIRASINDA DIŞ VE ÇEVRE DOKULARDA KARŞILAŞILABİLECEK PROBLEMLER

10.1. Periodontal sağlık

Şeffaf plaklarla tedavinin periodontal etkisi geçmişten günümüze birçok çalışmanın konusu olmuştur. Miethke ve Vogt (Miethke & Vogt, 2005) ile Miethke ve Brauner (Miethke & Brauner, 2007), şeffaf plaklarla tedavi gören hastaların periodontal sağlıklarını hem labial sabit cihazlar hem de lingual sabit cihazlarla tedavi gören hastalarla karşılaştırmışlar ve riskin labial cihazlardan daha fazla olmadığını ve lingual sabit cihazlardan daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Boyd (R. Boyd & Dugoni, 2005; R. L. Boyd, 2008), şeffaf plaklar ile tedavi sırasında periodontal sağlığın gerçekten iyileşebileceğini bulmuştur. Bu gelişmeyi; hastaların plakları çıkarma, dişlerini fırçalama ve diş ipi kullanmak için daha fazla zaman harcama imkânına bağlamıştır.

Çalışmalar aynı zamanda şeffaf plaklarla tedavinin periodontitis riski taşıyan yetişkin hastalar için tercih edilen bir tedavi şekli olduğunu göstermiştir. Karkhanechia ve arkadaşları (Karkhanechi et al., 2013) sabit cihazlarla tedavi edilen hastalar ve şeffaf plaklarla tedavi edilen

hastalar arasındaki periodontal durumu karşılaştıran bir yıllık bir çalışma yürütmüştür. Çalışma sonucunda şeffaf plaklarla tedavi edilen hastaların sabit cihazlarla tedavi edilen hastalara kıyasla artmış periodontal sağlığa ve azalmış periodontopatojen bakterilere sahip olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, 32'si şeffaf plaklar ile tedavi edilen, 35'i sabit cihazlarla tedavi edilen ve 10'u kontrol hastası olmak üzere 67 ortodonti hastasının periodontal sağlıkları karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, şeffaf plak grubunda daha iyi periodontal durum bulunduğunu ve periodontopatojen bakterilerin bulunmadığını bildirmişlerdir (Levrini et al., 2015). Buna karşın Wang ve arkadaşları (Wang et al., 2019) bu iki yöntemin oral mikrobiyota üzerine etkisini tükürük aracılığıyla genler üzerinden değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda şeffaf plakların oral mikrobiyota üzerindeki etkisinin, sabit cihazlara göre ağız sağlığı için daha iyi olmadığı sonucuna varılmıştır. Ağız mikrobiyotasındaki değişikliklerden ziyade ağız hijyenini sürdürmedeki kolaylık, şeffaf plaklarla tedavinin ağız sağlığı üzerindeki performansının altında yatan neden olarak düşünülmüştür.

Rossini ve arkadaşları (Rossini, Parrini, Castroflorio, Deregibus, & Debernardi, 2014) da şeffaf plaklarla tedavi sırasında periodontal sağlığı değerlendirmek için yaptıkları sistematik incelemede; şeffaf plaklarla tedavi sırasında periodontal indekslerde, özellikle sabit cihazlarla tedaviye kıyasla önemli bir gelişme olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak, incelemelerine az sayıda çalışma dâhil edildiğinden ve bu çalışmaların önyargı, heterojenlik, körlüme ve uygun randomizasyon yöntemlerinin eksikliği gibi çeşitli metodolojik problemleri olduğu için sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

10.2. Kök rezorpsiyonu

Şeffaf plaklar ile ortodontik tedavi kök uzunluğunda ortalama $<10\%$ luk bir rezorpsiyona yol açabilir. Sıklığı ise ortodontik hafif kuvvetler için tarif edilene benzerdir (Gay et al., 2017). Aman ve arkadaşları (Aman et al., 2018) şeffaf plaklar ile tedavi olan 160 hastanın kök rezorpsiyonunu CBCT ile değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda şeffaf plak uygulanan hastalarda minimum kök rezorpsiyonu olduğunu ve kök uzunluğundaki değişim yüzdesinin esas olarak cinsiyet, maloklüzyon ve çapraşıklıktan etkilendiğini bulmuşlardır. Başka bir pilot çalışma (Eissa, Carlyle, & El-Bialy, 2018), şeffaf plaklar ile tedavi edilen 11 ortodonti hastasını iki farklı tipte sabit cihazla tedavi edilen hastalarla karşılaştırmıştır (11'i Damon braketlerle ve 11'i normal sabit braketlerle tedavi edilmiştir). Bu çalışma sonucunda geleneksel sabit apareylerle tedavi edilenlere kıyasla şeffaf plaklarla tedavi edilen hastalarda kök rezorpsiyonunun daha düşük olduğu bulunmuştur. Li ve arkadaşlarının (Li et al., 2020) 70 hasta ve 373 kök üzerinde CBCT kullanarak tedavi öncesi ve sonrası kök uzunluğunu karşılaştırdığı çalışmada, şeffaf plaklarla tedavi edilen hastalarda görülen

kök rezorpsiyonunun sabit cihazlarla tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Kök rezorpsiyonu üzerine bir sistematik incelemede araştırmacılar (Aldeeri et al., 2018), şeffaf plaklar ile tedavide kök rezorpsiyonunun hafif kuvvetli sabit cihazlarla karşılaştırılabilir seviyede ve ağır kuvvetli sabit cihazlardan daha az olduğu sonucuna varmışlardır. Yayımlanan bir başka sistematik derleme ve meta-analizde ise Gandhi ve arkadaşları (Gandhi et al., 2021) hem şeffaf plaklarla hem de sabit apareylerle yapılan tedavinin maksiller keser dişlerde klinik olarak önemli derecede (1mm) kök rezorpsiyonuna yol açmadığını bildirmiştir. İncelenen 16 çalışmadan 12'sinde maksiller keser dişlerin eksternal apikal kök rezorpsiyonu miktarı, sabit aparey grubunda daha yüksek bulunmuştur. Kalan 4 çalışmada ise aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Şeffaf plaklarla ortodontik tedavinin kök rezorpsiyonu üzerine etkisi ile ilgili henüz kanıta dayalı tam bir cevap yoktur. Bu konuyu net bir şekilde anlamak için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

10.3. Beyaz nokta lezyonları

Kesitsel analizler (Azaripour et al., 2015), şeffaf plak tedavisinin sabit ortodontik tedaviye göre daha iyi periodontal sağlıkla sonuçlandığını göstermiştir. Bazı durumlarda şeffaf plaklarla yapılan tedavilerin süresi daha kısadır ve bu da beyaz nokta lezyonlarının gelişimini sınırlayabilir (Buschang, Shaw, Ross, Crosby, & Campbell, 2014).

Şeffaf plaklarla tedavi edilen ortodonti hastaları arasında beyaz nokta lezyonlarını değerlendiren tek çalışma %2,9'luk bir insidans bildirmiştir (Azeem & Hamid, 2017). Buna karşın bu çalışmanın örneklem boyutunun küçük olması ve karşılaştırma grubunun olmaması çalışmanın bir eksikliği olarak belirtilmiştir. Buschang ve arkadaşları (Buschang, Chastain, Keylor, Crosby, & Julien, 2019) fotoğraflar üzerinden yaptığı çalışmada şeffaf plakları ve geleneksel sabit cihazları karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda şeffaf plaklarla tedavi edilen hastalarda beyaz nokta lezyonu gelişme riski geleneksel sabit cihazlarla tedavi edilen hastalara göre daha az bulunmuş; yazarlar bu durumu kısmen daha kısa tedavi süresine ve daha iyi tedavi öncesi oral hijyene bağlı olabileceğini bildirmiştir. Albhaisi ve arkadaşları (Albhaisi, Al-Khateeb, & Alhaija, 2020) da şeffaf plaklar ve sabit cihazlarda mineralizasyon kaybını kantitatif lazer floresans yöntemi ile incelemiştir. Çalışma sonucunda şeffaf plaklarda sabit cihazlara göre daha az ortalama floresans kaybı ve beyaz nokta lezyonu görülmüştür. Şeffaf plak grubu daha büyük ancak daha sığ beyaz nokta lezyonları geliştirmiş, sabit cihaz grubu ise daha büyük şiddette ve daha fazla yeni lezyon geliştirmiştir. Sabit cihaz grubunda şeffaf plak grubuna kıyasla daha fazla plak birikimi bulunması da bu sonucu desteklemiştir.

11. ŞEFFAF PLAK TEDAVİSİNDE HASTA FAKTÖRLERİ

11.1. Hayat kalitesi ve hasta deneyimi

Flores-Mir ve arkadaşları (Flores-Mir, Brandelli, & Pacheco-Pereira, 2018) şeffaf plaklar ile geleneksel braketler kullananlar arasında ortodontik tedavi sonunda hastanın yaşam kalitesinde değişen durumları ve tedavi memnuniyetini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda şeffaf plak grubu yeme-içme ve çiğneme konusunda konvansiyonel braket grubuna göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Ayrıca her iki tedavi yöntemi ağrı, konfor, tedavinin günlük hayat performansına etkisi, doktor-hasta ilişkisi, dentofasiyal gelişim ve psikososyal gelişim konularında ise benzer olumlu etkiler göstermiştir. White ve arkadaşları (White, Julien, Jacob, Campbell, & Buschang, 2017) da aynı iki grubu tedavinin başlangıç dönemine yönelik karşılaştırmıştır. Şeffaf plak grubundaki hastalarda sabit aparey grubuna göre daha az rahatsızlık ve ağrı keser kullanımı gözlemlenmiştir. Buna karşın uyku sorunu yaşama konusunda iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Pereira ve arkadaşları (Pacheco-Pereira, Brandelli, & Flores-Mir, 2018) şeffaf plak tedavisinden hemen sonra hasta memnuniyetini ve ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesindeki değişiklikleri bir anket çalışması ile değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda en önemli gelişmeler dentofasiyal iyileşme, görünüm, yeme ve çiğneme kategorilerinde görülmüştür ve hastalar bu kategorilerdeki soruların %70'inden fazlasına olumlu yanıt vermiştir. Buna karşılık dişler arasına gıda kaçması ve yemek yerken oluşan ağrı katılımcıların sırasıyla %24'ünü ve %16'sını etkileyen en yaygın memnuniyetsizlik kaynakları olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte bu olumsuz deneyimlerin, hastaların bildirdiği genel olumlu deneyimi azaltacak kadar güçlü olmadığına da dikkat çekilmiştir.

Al Seraidi ve arkadaşları (AlSeraidi, Hansa, Dhaval, Ferguson, & Vaid, 2021) bir anket çalışmasında labial, lingual ve şeffaf plak sistemini dört alanda (fiziksel sağlık, psikolojik sağlık, sosyal ilişkiler ve çevresel faktörler) araştırmıştır. Çalışma sonuçları fiziksel sağlık kategorisinde şeffaf plak grubunun diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek skorlara sahip olduğunu göstermiştir. Psikolojik sağlık kategorisinde en olumlu grup şeffaf plak grubu olurken bunu sırasıyla lingual ve labial tedavi grubu izlemiştir. Sosyal ilişki kategorisinde, şeffaf plak ve lingual grup puanları labial tedavi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çevresel faktörler (mali, sağlık ve sosyal güvenlik) kategorisinde ise şeffaf plak grubu en yüksek puanı almış, bunu lingual tedavi grubu ve son olarak da labial tedavi grubu izlemiştir. Çalışmada genel olarak en yüksek ortalama puan şeffaf plak grubu tarafından elde edilmiş ve en düşük ortalama puan labial tedavi grubu tarafından elde edilmiştir.

11.2. Ağrı

Ortodontik tedavi sırasında ağrı deneyimi, yıllardır ilgi çeken bir araştırma konusudur. Hastalar, şeffaf plakları yaşam kaliteleri üzerinde daha az olumsuz etkiye sahip olduğunu düşünerek tercih etmektedir (Flores-Mir et al., 2018). Bu nedenle, ortodontik sabit cihazlar ile şeffaf plaklar arasında ağrı algısında bir fark olup olmadığının araştırılması hastanın ve klinisyenin şeffaf plak tedavisi hakkında daha dikkatli karar vermesine katkıda bulunabilir.

Fujiyama ve arkadaşları (Fujiyama, Honjo, Suzuki, Matsuoka, & Deguchi, 2014) sabit edgewise, Invisalign ve hem edgewise hem Invisalign'ın beraber kullanıldığı 3 grupta ağrı seviyelerini ve şeffaf plaklarda oluşan ağrı sebeplerini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda Invisalign grubunda tedavinin ilk aşamalarında daha az ağrı görülmüştür. Invisalign grubunda en çok ağrıya sebep olan durumun plağın deformasyonu sonucu oluşan ağrı olduğu belirtilmiştir. Gao ve arkadaşları (Gao et al., 2020) da sabit cihazlar ve şeffaf plakları tedavinin ilk haftasında ağrı, yaşam kalitesi ve ağız sağlığı bakımından kıyaslamış ve benzer sonuçları bulmuştur. Almasoud ve arkadaşları (Almasoud, 2018) pasif kendiliğinden bağlanan sabit apareylerle şeffaf plakları tedavinin ilk haftasındaki ağrı bakımından karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda şeffaf plak grubu sabit aparey grubuna göre anlamlı ölçüde düşük ağrı düzeyleri göstermiştir. Her iki grupta da en yoğun ağrı ilk 24 saatte gözlemlenmiştir. Buna karşılık Shalish ve arkadaşları (Shalish et al., 2012) labial sistem, lingual sistem ve şeffaf plakları karşılaştırdığı çalışmada şeffaf plaklarda daha çok ağrı görüldüğünü saptamıştır.

Literatürdeki bu çelişkileri sonuçlandırmak için şeffaf plak tedavisinde görülen ağrı konusunda bazı sistematik derlemeler de yapılmıştır. Pereira ve arkadaşları (Pereira, Machado, Botelho, Mendes, & Delgado, 2019) yayımladığı çalışma sonucunda 1. ve 3. günlerde benzer ancak ondan sonra genel olarak şeffaf plakların sabit cihazlara göre daha iyi ağrı ve rahatsızlık deneyimi sağladığını ortaya koymuştur. Cardoso ve arkadaşları (Cardoso, Espinosa, Mecnas, Flores-Mir, & Normando, 2020) yayımladığı sistematik derlemede Invisalign ile tedavi edilen ortodonti hastalarının, tedavinin ilk birkaç gününde sabit cihazlarla tedavi edilenlere göre daha düşük ağrı seviyeleri hissettiği sonucuna ulaşmıştır. Ancak daha sonraki zamanlarda anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

12. SONUÇ

Estetik diş hekimliğine olan talep son yıllarda artmıştır ve giderek daha fazla yetişkin hasta ortodontide estetik uygulamaları tercih etmektedir. Ortodontik tedavi sürecinde estetiği iyileştirmek için seramik braketler, lingual braketler ve şeffaf plaklar kullanıma sunulmuştur. Şeffaf

plak sistemi sabit ve çıkarılabilir cihazların özelliklerini birleştirerek ortodontik hedefleri gerçekleştirirken sabit mekaniklerle oluşan bazı komplikasyonları ortadan kaldırır. Günlük hayatta ortodontik tedavinin hissettirdiği rahatsızlığı ve bunun sonuçlarını anlamak, ortodontistlerin ortodontik tedaviye ilişkin gerçekçi beklentilere sahip olmasına ve daha uygun bir tedavi yöntemi seçmesine yardımcı olabilir. Şeffaf plaklarla tedavi bu durumda iyi bir alternatif yöntemdir ancak bu yöntemin eksik yönlerinin iyileştirilmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için daha fazla süre ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

13. REFERANSLAR

- Acar, Y. B., Kovan, A., Ates, M., & Biren, S. (2014). How Efficient Are Clear Aligners? Clear Aligners Vs Traditional Orthodontic treatment: A Systematic Review. *Turkish Journal of Orthodontics*, 27(3), 106-110.
- AH Ali, S. A., & Miethke, H. R. (2012). Invisalign®, an innovative invisible orthodontic appliance to correct malocclusions: advantages and limitations. *Dental update*, 39(4), 254-260.
- Ahmed, N., Ashwini, B., Sidiqha, N., & Suryavanshi, S. (2019). Clear Aligners. *IP Indian Journal of Orthodontics and Dentofacial Research*, 5(4), 121-125.
- Al-Balaa, M., Li, H., Mohamed, A. M., Xia, L., Liu, W., Chen, Y., . . . Hua, X. (2021). Predicted and actual outcome of anterior intrusion with Invisalign assessed with cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 159(3), e275-e280.
- Albhaisi, Z., Al-Khateeb, S. N., & Alhaija, E. S. A. (2020). Enamel demineralization during clear aligner orthodontic treatment compared with fixed appliance therapy, evaluated with quantitative light-induced fluorescence: A randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 157(5), 594-601.
- Aldeeri, A., Alhammad, L., Alduham, A., Ghassan, W., Shafshak, S., & Fatani, E. (2018). Association of Orthodontic Clear Aligners with Root Resorption Using Three-dimension Measurements: A Systematic Review. *The journal of contemporary dental practice*, 19(12), 1558-1564.
- Almasoud, N. N. (2018). Pain perception among patients treated with passive self-ligating fixed appliances and Invisalign® aligners during the first week of orthodontic treatment. *Korean journal of orthodontics*, 48(5), 326.
- AlSeraidi, M., Hansa, I., Dhaval, F., Ferguson, D. J., & Vaid, N. R. (2021). The effect of vestibular, lingual, and aligner appliances on the quality of life of adult patients during the initial stages of orthodontic treatment. *Progress in orthodontics*, 22(1), 1-6.
- Aman, C., Azevedo, B., Bednar, E., Chandiramami, S., German, D., Nicholson, E., . . . Scarfe, W. C. (2018). Apical root resorption during orthodontic treatment with clear aligners: A retrospective study using cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(6), 842-851.
- Ansari, F. M., Kanish Aggarwal, D., Brar, R. S., Tiwari, R. V., Gautam, N., & Pius, A. (2020). Invisalign: Boom in New Era of Orthodontia: A Review.
- Azaripour, A., Weusmann, J., Mahmoodi, B., Peppas, D., Gerhold-Ay, A., Van Noorden, C., & Willershausen, B. (2015). Braces versus Invisalign®: gingival parameters and patients' satisfaction during treatment: a cross-sectional study. *BMC oral health*, 15(1), 1-5.
- Azeem, M., & Hamid, W. U. (2017). Incidence of white spot lesions during orthodontic clear aligner therapy. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 6(3), 127-130.

- Baldwin, D. K., King, G., Ramsay, D. S., Huang, G., & Bollen, A.-M. (2008). Activation time and material stiffness of sequential removable orthodontic appliances. Part 3: premolar extraction patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 133(6), 837-845.
- Bouchez, R. (2019). *Clinical Success in Invisalign Orthodontic Treatment*: Quintessence International Editeur.
- Bous, R. M., Kochenour, N., & Valiathan, M. (2020). A novel method for fabricating nasoalveolar molding appliances for infants with cleft lip and palate using 3-dimensional workflow and clear aligners. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 158(3), 452-458.
- Boyd, R., & Dugoni, A. (2005). Improving periodontal health through Invisalign treatment. *Clinical feature*, 24-26.
- Boyd, R. L. (2008). Esthetic orthodontic treatment using the invisalign appliance for moderate to complex malocclusions. *Journal of dental education*, 72(8), 948-967.
- Boyd, R. L., Miller, R., & Vlaskalic, V. (2000). The Invisalign system in adult orthodontics: mild crowding and space closure cases. *Journal of Clinical Orthodontics*, 34(4), 203-212.
- Brezniak, N., & Wasserstein, A. (2008). Root resorption following treatment with aligners. *The Angle Orthodontist*, 78(6), 1119-1124.
- Buschang, P. H., Chastain, D., Keylor, C. L., Crosby, D., & Julien, K. C. (2019). Incidence of white spot lesions among patients treated with clear aligners and traditional braces. *The Angle Orthodontist*, 89(3), 359-364.
- Buschang, P. H., Ross, M., Shaw, S. G., Crosby, D., & Campbell, P. M. (2015). Predicted and actual end-of-treatment occlusion produced with aligner therapy. *The Angle Orthodontist*, 85(5), 723-727.
- Buschang, P. H., Shaw, S. G., Ross, M., Crosby, D., & Campbell, P. M. (2014). Comparative time efficiency of aligner therapy and conventional edgewise braces. *The Angle Orthodontist*, 84(3), 391-396.
- Cardoso, P. C., Espinosa, D. G., Mecnas, P., Flores-Mir, C., & Normando, D. (2020). Pain level between clear aligners and fixed appliances: a systematic review. *Progress in orthodontics*, 21(1), 1-17.
- Castroflorio, T., Garino, F., Lazzaro, A., & Debernardi, C. (2013). Upper-incisor root control with Invisalign appliances. *J Clin Orthod*, 47(6), 346-351.
- Charalampakis, O., Iliadi, A., Ueno, H., Oliver, D. R., & Kim, K. B. (2018). Accuracy of clear aligners: A retrospective study of patients who needed refinement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(1), 47-54.
- Clements, K. M., Bollen, A.-M., Huang, G., King, G., Hujoel, P., & Ma, T. (2003). Activation time and material stiffness of sequential removable orthodontic appliances. Part 2: dental improvements. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 124(5), 502-508.
- Comba, B., Parrini, S., Rossini, G., Castroflorio, T., & Deregibus, A. (2017). A three-dimensional finite element analysis of upper-canine distalization with

- clear aligners, composite attachments, and class II elastics. *J Clin Orthod*, 51(1), 24-28.
- De Felice, M. E., Nucci, L., Fiori, A., Flores-Mir, C., Perillo, L., & Grassia, V. (2020). Accuracy of interproximal enamel reduction during clear aligner treatment. *Progress in orthodontics*, 21(1), 1-7.
- Djeu, G., Shelton, C., & Maganzini, A. (2005). Outcome assessment of Invisalign and traditional orthodontic treatment compared with the American Board of Orthodontics objective grading system. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128(3), 292-298.
- Drake, C. T., McGorray, S. P., Dolce, C., Nair, M., & Wheeler, T. T. (2012). Orthodontic tooth movement with clear aligners. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
- Eissa, O., Carlyle, T., & El-Bialy, T. (2018). Evaluation of root length following treatment with clear aligners and two different fixed orthodontic appliances. A pilot study. *journal of orthodontic science*, 7.
- Flores-Mir, C., Brandelli, J., & Pacheco-Pereira, C. (2018). Patient satisfaction and quality of life status after 2 treatment modalities: Invisalign and conventional fixed appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(5), 639-644.
- Fujiyama, K., Honjo, T., Suzuki, M., Matsuoka, S., & Deguchi, T. (2014). Analysis of pain level in cases treated with Invisalign aligner: comparison with fixed edgewise appliance therapy. *Progress in orthodontics*, 15(1), 1-7.
- Galan-Lopez, L., Barcia-Gonzalez, J., & Plasencia, E. (2019). A systematic review of the accuracy and efficiency of dental movements with Invisalign®. *Korean journal of orthodontics*, 49(3), 140.
- Gandhi, V., Mehta, S., Gauthier, M., Mu, J., Kuo, C.-L., Nanda, R., & Yadav, S. (2021). Comparison of external apical root resorption with clear aligners and pre-adjusted edgewise appliances in non-extraction cases: a systematic review and meta-analysis. *European journal of orthodontics*, 43(1), 15-24.
- Gao, M., Yan, X., Zhao, R., Shan, Y., Chen, Y., Jian, F., . . . Lai, W. (2020). Comparison of pain perception, anxiety, and impacts on oral health-related quality of life between patients receiving clear aligners and fixed appliances during the initial stage of orthodontic treatment. *European journal of orthodontics*.
- Garino, F., Garino, G. B., & Castroflorio, T. (2014). The iTero intraoral scanner in Invisalign treatment: a two-year report. *J Clin Orthod*, 48(2), 98-106.
- Gay, G., Ravera, S., Castroflorio, T., Garino, F., Rossini, G., Parrini, S., . . . Derigibus, A. (2017). Root resorption during orthodontic treatment with Invisalign®: a radiometric study. *Progress in orthodontics*, 18(1), 1-6.
- Gierie, W. V. (2018). Clear aligner therapy: An overview. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 52(12), 665-674.
- Gomez, J. P., Peña, F. M., Martínez, V., Giraldo, D. C., & Cardona, C. I. (2015). Initial force systems during bodily tooth movement with plastic aligners

and composite attachments: A three-dimensional finite element analysis. *The Angle Orthodontist*, 85(3), 454-460.

- Graber, L. W., Vanarsdall, R. L., Vig, K. W., & Huang, G. J. (2016). *Orthodontics-e-book: current principles and techniques*: Elsevier Health Sciences.
- Grünheid, T., Loh, C., & Larson, B. E. (2017). How accurate is Invisalign in nonextraction cases? Are predicted tooth positions achieved? *The Angle Orthodontist*, 87(6), 809-815.
- Grünheid, T., McCarthy, S. D., & Larson, B. E. (2014). Clinical use of a direct chairside oral scanner: an assessment of accuracy, time, and patient acceptance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(5), 673-682.
- Hahn, W., Zapf, A., Dathe, H., Fialka-Fricke, J., Fricke-Zech, S., Gruber, R., . . . Sadat-Khonsari, R. (2010). Torquing an upper central incisor with aligners—acting forces and biomechanical principles. *The European Journal of Orthodontics*, 32(6), 607-613.
- Haouili, N., Kravitz, N. D., Vaid, N. R., Ferguson, D. J., & Makki, L. (2020). Has Invisalign improved? A prospective follow-up study on the efficacy of tooth movement with Invisalign. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 158(3), 420-425.
- Harris, K., Ojima, K., Dan, C., Upadhyay, M., Alshehri, A., Kuo, C.-L., . . . Nanda, R. (2020). Evaluation of open bite closure using clear aligners: a retrospective study. *Progress in orthodontics*, 21(1), 1-9.
- Houle, J.-P., Piedade, L., Todescan Jr, R., & Pinheiro, F. H. L. (2017). The predictability of transverse changes with Invisalign. *The Angle Orthodontist*, 87(1), 19-24.
- Izhar, A., Singh, G., Goyal, V., Singh, R., Gupta, N., & Pahuja, P. (2019). Comparative Assessment of Clinical and Predicted Treatment Outcomes of Clear Aligner Treatment: An in Vivo Study. *Turkish Journal of Orthodontics*, 32(4), 229.
- Joffe, L. (2003). Invisalign®: early experiences. *Journal of orthodontics*, 30(4), 348-352.
- Kalemaj, Z., & Levrini, L. (2021). Quantitative evaluation of implemented interproximal enamel reduction during aligner therapy: A prospective observational study. *The Angle Orthodontist*, 91(1), 61-66.
- Karkhanechi, M., Chow, D., Sipkin, J., Sherman, D., Boylan, R. J., Norman, R. G., . . . Cisneros, G. J. (2013). Periodontal status of adult patients treated with fixed buccal appliances and removable aligners over one year of active orthodontic therapy. *The Angle Orthodontist*, 83(1), 146-151.
- Kesling, H. D. (1945). The philosophy of the tooth positioning appliance. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*, 31(6), 297-304.
- Khosravi, R., Cohanım, B., Hujoel, P., Daher, S., Neal, M., Liu, W., & Huang, G. (2017). Management of overbite with the Invisalign appliance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 151(4), 691-699. e692.

- Kravitz, N. D., Kusnoto, B., Agran, B., & Viana, G. (2008). Influence of attachments and interproximal reduction on the accuracy of canine rotation with Invisalign: a prospective clinical study. *The Angle Orthodontist*, 78(4), 682-687.
- Kravitz, N. D., Kusnoto, B., BeGole, E., Obrez, A., & Agran, B. (2009). How well does Invisalign work? A prospective clinical study evaluating the efficacy of tooth movement with Invisalign. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(1), 27-35.
- Krieger, E., Seiferth, J., Marinello, I., Jung, B. A., Wriedt, S., Jacobs, C., & Wehrbein, H. (2012). Invisalign® treatment in the anterior region. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 73(5), 365-376.
- Lagravère, M. O., & Flores-Mir, C. (2005). The treatment effects of Invisalign orthodontic aligners: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association*, 136(12), 1724-1729.
- Levrini, L., Mangano, A., Montanari, P., Margherini, S., Caprioglio, A., & Abbate, G. M. (2015). Periodontal health status in patients treated with the Invisalign® system and fixed orthodontic appliances: A 3 months clinical and microbiological evaluation. *European journal of dentistry*, 9(3), 404.
- Li, Y., Deng, S., Mei, L., Li, Z., Zhang, X., Yang, C., & Li, Y. (2020). Prevalence and severity of apical root resorption during orthodontic treatment with clear aligners and fixed appliances: a cone beam computed tomography study. *Progress in orthodontics*, 21(1), 1-8.
- Lindauer, S. J. (1998). Comparison of Essix and Hawley retainers. *J Clin Orthod*, 32, 95-97.
- Lombardo, L., Arreghini, A., Ramina, F., Ghislanzoni, L. T. H., & Siciliani, G. (2017). Predictability of orthodontic movement with orthodontic aligners: a retrospective study. *Progress in orthodontics*, 18(1), 1-12.
- Mehta, F., & Mehta, S. (2014). Aligners: The rapidly growing trend in orthodontics around the world. *Indian J. Basic Appl. Med. Res*, 3, 402-409.
- Miethke, R.-R., & Brauner, K. (2007). A comparison of the periodontal health of patients during treatment with the Invisalign® system and with fixed lingual appliances. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 68(3), 223-231.
- Miethke, R.-R., & Vogt, S. (2005). A comparison of the periodontal health of patients during treatment with the Invisalign® system and with fixed orthodontic appliances. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 66(3), 219-229.
- Muggiano, F., & Quaranta, A. (2013). The aesthetic alternative in orthodontics with sequential aligners: the invisalign system.
- Nahoum, H. I. (1964). The vacuum formed dental contour appliance. *NY State Dent J*, 9, 385-390.
- Nakao, K., Goto, T., Gunjigake, K., Konoo, T., Kobayashi, S., & Yamaguchi, K. (2007). Intermittent force induces high RANKL expression in human periodontal ligament cells. *Journal of dental research*, 86(7), 623-628.

- Pacheco-Pereira, C., Brandelli, J., & Flores-Mir, C. (2018). Patient satisfaction and quality of life changes after Invisalign treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(6), 834-841.
- Pavoni, C., Lione, R., Laganà, G., & Cozza, P. (2011). Self-ligating versus Invisalign: analysis of dento-alveolar effects. *Annali di stomatologia*, 2(1-2), 23.
- Pereira, D., Machado, V., Botelho, J., Mendes, J. J., & Delgado, A. S. (2019). Comparison of Invisalign Aligners versus Fixed Appliance Treatment in pain perception: a systematic review and meta-analysis.
- Phan, X., & Ling, P. H. (2007). Clinical limitations of Invisalign. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(3).
- Ravera, S., Castroflorio, T., Garino, F., Daher, S., Cugliari, G., & Deregibus, A. (2016). Maxillary molar distalization with aligners in adult patients: a multicenter retrospective study. *Progress in orthodontics*, 17(1), 1-9.
- Rossini, G., Parrini, S., Castroflorio, T., Deregibus, A., & Debernardi, C. L. (2014). Periodontal health during clear aligners treatment: a systematic review. *European journal of orthodontics*, 37(5), 539-543.
- Rossini, G., Parrini, S., Castroflorio, T., Deregibus, A., & Debernardi, C. L. (2015). Efficacy of clear aligners in controlling orthodontic tooth movement: a systematic review. *The Angle Orthodontist*, 85(5), 881-889.
- Rossini, G., Parrini, S., Castroflorio, T., Deregibus, A., & Debernardi, C. L. (2016). Diagnostic accuracy and measurement sensitivity of digital models for orthodontic purposes: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 149(2), 161-170.
- Shalish, M., Cooper-Kazaz, R., Ivgi, I., Canetti, L., Tsur, B., Bachar, E., & Chausu, S. (2012). Adult patients' adjustability to orthodontic appliances. Part I: a comparison between Labial, Lingual, and Invisalign™. *European journal of orthodontics*, 34(6), 724-730.
- Sharma, R., Rajput, A., Gupta, K., & Sharma, H. (2018). Clear aligner: invisalign: A review. *Indian Journal of Orthodontics and Dentofacial Research*, 4(4), 173-175.
- Sheridan, J., LeDoux, W., & McMinn, R. (1993). Essix retainers: fabrication and supervision for permanent retention. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 27(1), 37-45.
- Sheridan, J. J. (1994). Essix appliances: minor tooth movement with divots and windows. *J Clin Orthod*, 28, 659-663.
- Simon, M., Keilig, L., Schwarze, J., Jung, B. A., & Bourauel, C. (2014). Treatment outcome and efficacy of an aligner technique—regarding incisor torque, premolar derotation and molar distalization. *BMC oral health*, 14(1), 1-7.
- Sivia Caruso, R. G. (2019). *The Invisalign® experts' look at use and predictability of Invisalign® treatments and ClinCheck® software*: Aracne editrice.
- Tai, S. (2018). *Clear Aligner Technique*: Quintessence Publishing Company, Incorporated.

- Thukral, R., & Gupta, A. (2015). Invisalign: invisible orthodontic treatment-a review. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 3(5), S42.
- Turatti, G., Womack, R., & Bracco, P. (2006). Incisor intrusion with Invisalign treatment of an adult periodontal patient. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 40(3), 171-174.
- Vasu, M. S. (2011). Orthodontics without braces and wires!!.... A new paradigm. *Indian Journal of Dental Advancements*, 3(2), 508-512.
- Vlaskalic, V., & Boyd, R. (2001). Orthodontic treatment of a mildly crowded malocclusion using the Invisalign System. *Australian orthodontic journal*, 17(1), 41.
- Wang, Q., Ma, J.-b., Wang, B., Zhang, X., Yin, Y.-l., & Bai, H. (2019). Alterations of the oral microbiome in patients treated with the Invisalign system or with fixed appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 156(5), 633-640.
- White, D. W., Julien, K. C., Jacob, H., Campbell, P. M., & Buschang, P. H. (2017). Discomfort associated with Invisalign and traditional brackets: a randomized, prospective trial. *The Angle Orthodontist*, 87(6), 801-808.
- Wong, B. H. (2002). Invisalign a to z. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121(5), 540-541.
- Zhou, N., & Guo, J. (2020). Efficiency of upper arch expansion with the Invisalign system. *The Angle Orthodontist*, 90(1), 23-30.

BÖLÜM 20

ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASINDA (NAFLD) GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİYOBELİRTEÇLERİN TANIDAKİ YERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa CENGİZ¹, Abdurrahman ŞAHİN²

1 Doç. Dr.,İSBÜ-Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara/TÜRKİYE. e-mail: drmustafacen@gmail.com

2 Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, Tokat, TÜRKİYE. ORCID No: 0000-0001-5477-9492

GİRİŞ

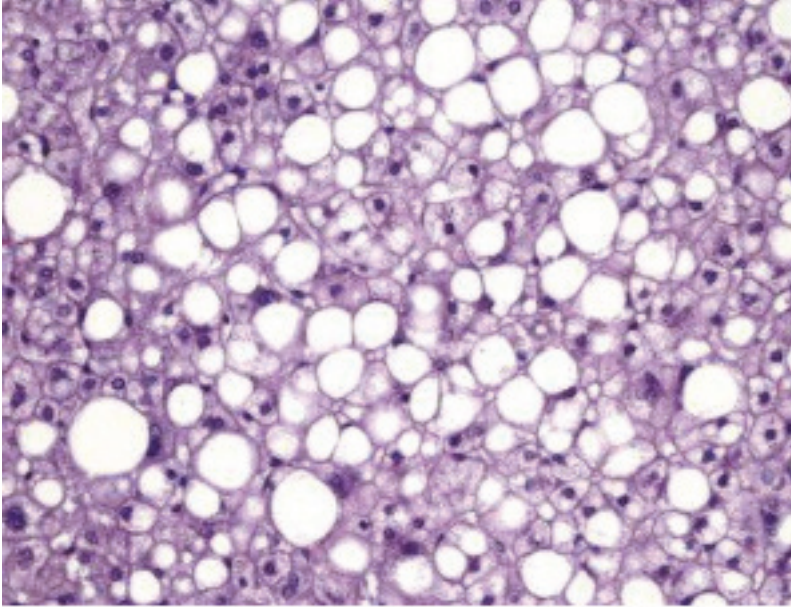
1. NAFLD

Alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD), karaciğere zarar verebilecek düzeyde alkol alımı olmadan histopatolojik olarak makroveziküler karaciğer yağlanmasının görüldüğü bayağı geniş spektrumu içeren bir hastalıktır. Basit karaciğer yağlanması (steatoz), ayrıca inflamasyonun birlikte olabileceği steatohepatitis ve ilerleyen dönemlerde fibrozise bile ilerleyebilen bir hastalık profili olarak karşımıza çıkmaktadır.

1.1 Basit steatoz

Serbest halde bulunan yağ asitleri ya bağırsaklardan emilim yoluyla veya adipoz dokunun yıkılması sonucu karaciğere geçer ve trigliserid olarak yer alırlar. Normalde karaciğerde yağ asidinin metabolik prosesi sıkı bir şekilde kontrol altındadır ancak lipogenezin arttığı durumlarda karaciğerde yağ birikmesi sonucu var olan denge bozulmaktadır ve artan serbest, formdaki yağ asitleri farklı mekanizmalarla karaciğere hasar verecek özellik kazanmaktadır (Feldstein et al., 2004; Leclercq et al., 2000). Yağlı karaciğer ağırlığının %5'den daha fazla yağ olması ve patolojik olarak %5'ten fazla yağ damlacıklarının görülmesi basit steatoz olarak tanımlanmıştır. **Şekil 1**'de basit steatozun histolojik özellikleri gösterilmiştir.

Şekil 1. Basit karaciğer steatozunun histolojik bulguları



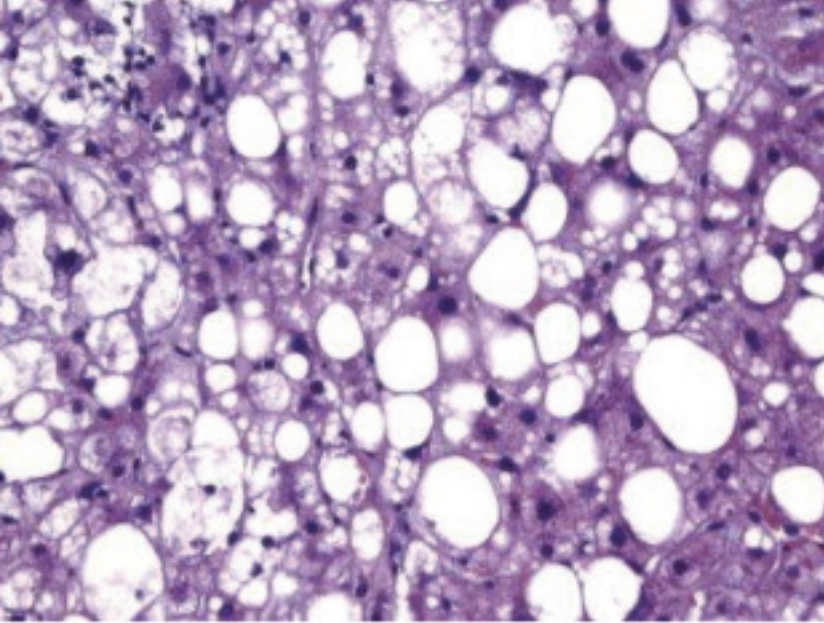
Basit steatoz (yağlı karaciğer)'un histolojik özellikleri. Tipik özelliği diffüz makroveziküller steatozis. Glkojenize nukleuslar yaygın olarak görülür (Hematoxylin ve eozin H&E).

1.2. Non-alkolik steatohepatitis (NASH)

NAFLD hastalığı içerisinde basit karaciğer yağlanması, lobüler inflamasyon ile birlikte yağlı değişimin olduğu hepatoselüler hasar olması, Mallory cisimcikleri varlığı ve ilerleyici fibrotik hasarı da içeren NASH gibi geniş bir spektrum alt hastalık grubunu içermektedir. Gelişmiş ülkelerde NAFLD erişkin nüfusta yaklaşık olarak %20 oranında görülürken NASH %2-%3 arasında görülmektedir (Ruhl & Everhart, 2004).

NAFLD hastalığı karaciğere zamanla daha da artan düzeyde hasar vererek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. İlk defa 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları hiç alkol kullanmayan fakat karaciğer enzim yüksekliği görülen orta yaşta bazı hastaların karaciğer biyopsilerinde alkolik hepatite benzeyen histopatolojik bulguların olduğunu göstermişler ve karaciğer hastalığını "non alkolik steatohepatitis" (NASH) olarak tarif etmişlerdir (Ludwig, Viggiano, McGill, & Oh, 1980). NASH'ın histolojik özellikleri **Şekil 2'**de gösterilmiştir.

Şekil 2. NASH histolojik özellikleri



Non-alkolik stetaohepatitin histolojik özellikleri. Diffüz veya perivenüller makroveziküller yağlanma mevcuttur. Nötrofil, lenfosit ve diğer monosit hücrelerden oluşan lobüler inflamasyon, hepatosit

balonlaşması ve değişik evrelerde nekroz olması ana ayırıcı özelliklerdir. Glikojenize nukleuslar görülmektedir. Küçük, seyrek ve gözden kaçabilecek mallory cisimcikleri görülmektedir (Hematoxylin ve Eosin).

NAFLD hastalığının ilerleyen evrelerinde görülmeye başlanan ve patofizyolojisi net olarak henüz aydınlatılamayan fibrozisin, Disse mesafesinin subendotelyal bölgesinde hepatik steallat hücrelerinin aktif hale gelip proliferasyonu sonucu olarak kollojenin tip1 ve tip3'ünün içinde olduğu hücre dışı matriks salınımı ile meydana geldiği bildirilmiştir (Pinzani & Rombouts, 2004).

NAFLD'nin en ciddi formu olarak kabul edilen NASH hastalığının sıklığı hızla artmakta ve patolojisinde yaşam tarzı ve genetik faktörlerin yer aldığı ciddi bir metabolik durumdur. Bu hastalık karaciğer sirozu veya yetmezliği gibi hastalıkların yanı sıra obezite, diabetes mellitus (DM), kolesterol yüksekliği, tansiyon yüksekliği (HT), lipid yüksekliği (HL), insülin direnci gibi metabolik bozukluklar ve kalp-damar hastalıkları ile ilişkili olarak görülmektedir. Obezite yani vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin 30 kg/m² üzerinde olmasının NASH ile yakın ilişkisi mevcuttur. Yağlı karaciğer hastalığının normal kilolularda görülme sıklığı %10-15 arasındayken obez kişilerde bu sıklık %80'lere kadar yükselmektedir. NASH hastalığı normal kilolularda yaklaşık olarak %3 civarında görülürken ciddi obezitesi olanlarda %15 ile %20 gibi yüksek bir oranda görülebilmektedir. Ancak yağlı karaciğer veya NASH hastalıkları hemen hemen her yaşta görülebilmektedir. En çok görüldüğü yaşlar 5. dekattır. Eskiden kadınlarda daha sık görülürken son zamanlarda kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit oranlarda görülmeye başlanmıştır. NAFLD'nin insülin rezistansı, HL, HT, trigliserid yüksekliği ile karakterize metabolik sendrom hastalığının karaciğer komponenti olduğu düşünülmektedir. NAFLD metabolik sendrom, pankreas, böbrek, adipoz doku, gastrointestinal sistem, kalp-damar hastalıkları gibi pek çok hastalıkla ilişkili olabilir. (Filippello et al., 2021; Filippello et al., 2018; Younossi et al., 2016).

1.3. NAFLD Patogenezi

NASH'in patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamışsa da, Day ve James tarafından geliştirilen çift virüs teorisi hala en çok değerlendirilen görüş olarak terini korumaktadır (Day & James, 1998). Bu teoriye göre ilk virüsta insülin direncinin olması karaciğerde yağ moleküllerinin birikmesi sonucunda normal karaciğer yağlı bir hal almaktadır. İnsüline karşı direnç olması ve sonucunda insülin düzeyinin kanda artması nedeniyle dokularda yağ yıkımına, karaciğere serbest halde bulunan yağ asitlerinin geçişinin artmasına ve organda endojen olarak yağ asitlerinin yapımının artmasına sebebiyet vermektedir. Ayrıca sayısal olarak artan serbest formdaki yağ asitleri insülin hormonunun reseptör alt kısımlarına bağlanarak azaltma

yönünde etki göstererek insüline direnç oluşmasına neden olmaktadır. İnsülin karaciğerde serbest halde bulunan yağ asitlerinin yapımını arttırmakla birlikte VLDL parçacıklarını yıkılmasıyla trigliseridlerin artmasına neden olarak karaciğerde yağlanmanın oluşumuna neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak karaciğerin steatotik olması sonrasında gelebilecek ikinci vuruşa hassasiyetinin artmasına neden olmaktadır. Bu yağlı değişim organın ikinci vuruşa karşı duyarlılığını arttırmaktadır. Sonrasında oksidatif stres ve adipositokinler yardımıyla karaciğer hasarı, inflamasyon ve nihai olarak fibrozisi de içine alan ikinci vuruş ortaya çıkmaktadır. Sayıları artan serbest haldeki yağ asitleri lizozom organellerinin duvar zarlarının parçalanmasına ve Tümör Nekrozis Faktör- α 'nın (TNF- α)'nın salınmasına yol açarlar. Bunun sonucu olarak sitokrom P450'nin olduğu aktive olarak serbest halde bulunan oksijen radikallerinin yapımının fazlalaşmasına neden olurlar. Peroksisomal proliferatör-aktive edilen reseptör-alfa (PPAR- α)'nın uyarılıp arttırılması artan serbest haldeki yağ asitlerinin aktivasyonu ile meydana gelmektedir. PPAR- α uyarılması sonucu kendisi de serbest olan yağ asitlerinin oksidasyonunu fazlalştırarak oksidatif stresin yüksek derecede artmasına neden olur. Bunun yanı sıra PPAR- α 'nın karsinogenez mekanizmasında da rol aldığı bildirilmektedir. Tüm bu mekanizmalara ek olarak yağlı hale gelen karaciğerde ATP yapımının bozulduğu hipotezi bildirilmiştir (Angulo, 2002). Reaktif halde bulunan serbest oksijen radikalleri asıl olarak mitokondrilerde üretilmekte ve dolayısıyla lipid peroksidasyonu, sitokin salınımının artması ve Fas ligandının artması sonucu steatohepatit ve fibrozisi uyarılmasına neden olurlar (Angulo, 2002).

Serbest yağ asidi artışı ile lizozomların duvarındaki zarlar parçalanır ve TNF- α uyarılmaya başlar. Bununla birlikte serbest oksijen radikalleri de p450 enzimi üzerinden üretilmeye başlanır. Serbest haldeki yağ asitleri, PPAR- α 'yı uyarır. Böylelikle oksidatif stres artar. Bunun sonucunda karsinogenezde de artış olabilir. Ayrıca karaciğer yağlanmasında ATP sentezinin bozulduğu gösterilmiştir. Reaktif oksijen radikallerinin ana kaynağı mitokondriler lipid peroksidasyonu, FAS ligandının uyarılması ve sitokin aktifleşmesi yoluyla steatohepatitis ve fibrozisi tetiklenmektedir (Angulo, 2002).

Obezite, tip2 DM ile steatoz arasındaki bağlantı bilinmekle birlikte insülin direncinin steatoz oluşumunda sık görülen bir etkidir. Hatta bazı araştırmacılar yağlı karaciğer varlığının insülin direncinin çok erken bir göstergesi olduğunu öne sürmektedirler.

O kadar ki steatoz varlığı insülin direncinin öncü mekanizması olarak düşünülmektedir. DM, glukoz yüksekliği ve bozulmuş glukoz toleransı karaciğer yağlanması ile birlikte görülür. Karaciğer yağlanması varsa obezite olmasa bile insülin direnci ve insülin yüksekliği görülebilmektedir.

İnsülin direnci başlı başına karaciğer hasarına neden olmaktadır. Böylece hasar sessiz olarak ilerler. Kriptojenik siroz tanısı alan hastalarda altta yatan komorbid hastalık olarak DM ve obezite çoğunlukla bulunmuş ve dolayısıyla etyolojinin NASH olabileceği bildirilmiştir (Neuschwander-Tetri & Caldwell, 2003).

1. 4. NAFLD Histoloji

NAFLD hastalığı şemsiyesi altında olan NASH hastalığındaki karaciğer yağlanması alkolik hepatitte görülenden hem daha fazla, daha ciddi ve diffüz olarak görülür hem de santral zonu daha çok etkiler. Lobüler inflamasyon lenfosit, monositik hücreler ve polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu ile karakterize NASH hastalığının ana histopatolojik bulgusudur. (Cortez-Pinto, Baptista, Camilo, & De Moura, 2003; Zafrani, 2004). Nükleusun glikojenize olması, hepatosit balonlaşması ve nekroz varlığı hastalığın ileri evrede olduğunu göstermektedir (Gramlich et al., 2004; Ratziu et al., 2000).

Küçük, az sayıda görülen Mallory cisimcikleri, hafif demir birikimi hastaların hemen hemen yarısında görülebilir. NASH hastalığında periselüler, perisinüzoidal ve periportal fibrozis çoğunlukla yaklaşık olarak %40-85 oranında görülebilmektedir. Fibrozisin genişliği damar etrafının ve hücre gruplarının tutulumuyla karakteriz olan hafif forma gibi olabileceği gibi hepatik yapıyı tamamen bozan yoğun fibrotik septalar şeklinde de görülebilir. En çok terminal hepatik ven etrafındaki zon3'te görülen perisinüzoidal fibrozis görülür (Boden, 2006).

NAFLD hastalarında ilk tanı anında yaklaşık olarak %15 oranında siroz görülürken bunun obezite ile ilişkili olduğu tanısız olarak hastalığın herhangi bir histolojik özelliğini içermediği için kriptojenik siroz olarak bulunmuştur (Dixon, Bhathal, & O'Brien, 2001; Marchesini et al., 2003).

1.5. NAFLD tanısı

NASH hastalığının histopatolojik tanısı için henüz net kriterler oluşturulamamıştır. Tanısı, klinik ve patolojik kriterler kullanılarak konur. Genelde hastalar karaciğer enzim yüksekliği ve büyümesi nedeniyle araştırılırken tanı alırlar. NAFLD tanısı diğer karaciğer hasarı yapan hastalıkların dışlanması ve aşırı alkol alımının olmamasıyla konmaktadır. Radyolojik olarak karaciğerde yağlanma görülebilir ve karaciğer biyopsisi ile net olarak basit karaciğer yağlanması steatohepatitten ayırt edilebilir. Tam bu noktada basit karaciğer yağlanmasını NASH ve ileri fibrozisten ayırt edebilecek girişimsel olmayan teknikler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2. KARACİĞER BİYOPSİSİ

NAFLD tanısı konması için karaciğer biyopsisi yapılması çok invaziv bir metod olarak kabul edilmektedir. Pek çok kişi klinik ve laboratuvar testlerin sonuçlarıyla diğer karaciğere hasar veren hastalıkları dışlayarak tanı konabileceği belirtilmiştir. Bu hastalığın karaciğer biyopsisi yapıldığında tedavi modaliteleri arasında herhangi bir değişiklik yapılamayacağı için biyopsi kesin tanı modalitesi olmamaktadır. Bundan dolayı karaciğer biyopsisi sonucuna göre tedavisinin değişebileceği hastalara biyopsi yapılması daha mantıklı bir yaklaşım olmaktadır. Uzun süreli karaciğer enzim yüksekliği olan, metabolik sendromu olması, yaşlı hastalar, AST/ALT oranının >1 olması, biyokimyasal testlerin ciddi yüksekliği olması, portal hipertansiyon olması ve radyolojik olarak ileri fibrozis düşünülen hastalara daha agresif protokoller uygulanabileceği için karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (Angulo, 2002; Angulo, Keach, Batts, & Lindor, 1999; Ratzu et al., 2000).

Son birkaç yılda, basit steatoz ile NASH ve evre fibrozisini ayırt etmek için non-invaziv biyobelirteçlerin tanımlanması, hepatolojik alandaki araştırmaların en önemli amaçlarından biri haline gelmiştir. Bu konu, genel popülasyonda NAFLD prevalansının yüksek olması, daha ciddi hastalıklara doğru potansiyel ilerleme ve büyük ölçekte karaciğer biyopsisi uygulamanın imkansızlığı nedeniyle çok önemlidir.

Bu makalede, hem klinik uygulamada kullanılan rutin biyobelirteçleri hem de NAFLD spektrumu içinde basit karaciğer yağlanması, NAFLD ve NASH hastalarında yeni biyobelirteçleri analiz etmeyi amaçlıyoruz.

3. BİYOBELİRTEÇLER

3. 1. Basit karaciğer yağlanması (Steatoz)

Steatoz tanısı, hepatic steatozun belirlenmesinde (hepatositlerin %5'inde trigliserit birikiminin histolojik varlığı olarak tanımlanır) ve sınırlı miktarda alkol alan yani sırasıyla kadın ve erkeklerde günde < 20/30 g alan veya hiç alkol almayan kişilerde karaciğer hasarının diğer nedenlerinin dışlanmasıyla tanı konur. Basit steatoz olarak da adlandırılan bu hastalıkta karaciğer biyopsisinin yerini almak için pek çok girişimsel olmayan metod araştırılmıştır (Piazzolla & Mangia, 2020; Zhou, Cai, She, & Li, 2019).

3. 1.1. Serum biyobelirteçleri ve diğer paneller

Son zamanlarda steatozun tanı konması için pek çok indeks ve skorlamalar araştırılmıştır. Fatty liver indeks (FLI) VKI, bel çevresini, serum TG ve gama-glutamil transferaz (GGT) içermektedir. Ekografik değerlendirilmelerle karşılaştırıldığında orta düzeyde etkili bir indekstir. (AUC=0.84). Ancak steatozun evresini göstermede düşük etkinliği mevcuttur (Bedogni et al., 2006; Fedchuk et al., 2014; Wong, Adams, de Ledinghen, Wong, & Sookoian, 2018).

Hepatik steatoz indeksi (HSI) ALT/AST, VKI, cinsiyet, tip2 DM varlığı içeren bir indekstir ve steatozu göstermede orta derecede (AUC=0.67) etkinliğe sahipken obez çocuklarda etkinliği düşük olarak bulunmuştur (Koot et al., 2013; Lee et al., 2010).

Ayrıca steatozun evresini göstermede etkinliği düşüktür. Manyetik rezonans ile tespit edilen NAFLD karaciğer yağ skoru karaciğer yağlanmasını tespit ederek metabolik sendrom, tip 2 DM, insülin düzeyi, AST, ALT/AST oranı gibi parametreleri ekleyerek skor oluşturulmaktadır. Bu skorun steatozu göstermede iyi bir etkinliği mevcuttur (AUC=0.87). (Kotronen et al., 2009).

Ancak insülin düzeyini içermesi kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. SteatoTest daha spesifik parametreler içeren ve steatozu tahmin etmek için geliştirilmiş bir indekstir. Fibrotestin 6 adet elementiyile birlikte (α 2-macroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein, A1, GGT, total bilirübin düzeyi ve ALT) VKI kolesterol düzeyi, trgliserid ve kan şekeri değerleri de eklenmiştir ancak buna rağmen biyopsi tanıli steatozu ayırt etmede etkinliği orta düzeydedir (AUC=0.80). Çok pahalı olması ve steatozun evresini ayırt edemediği için yaygın olarak kullanılamamaktadır (Poynard et al., 2005).

3. 1. 2. Görüntüleme biyobelirteçleri

En sık kullanılan görüntüleme metodu ekografi hem ucuz hem de uygulaması kolaydır. Bir metaanalizde orta ciddi steatoz ayırımında elastografinin yüksek doğrulukla etkili olduğu tespit edilmiştir (AUC=93). Ancak steatoz %20'nin altındaysa steatozu tespit edememekte, fibrozis varlığından etkilenmekte ve yapan kişiye bağımlı bir test olduğundan dolayı kullanımı kısıtlıdır. Controlled attenuation parameter (CAP) yağ varlığına göre ultrasonun azalmasına bağlı olarak steatozun evresini ölçer ancak hem yapan kişiye bağlı olması hem de düşük derece steatozu net olarak ayırt edemediğinden dolayı kullanımı kısıtlıdır (Karlas et al., 2017).

Magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF) karaciğer yağlanmasını haritalandıran CAP'tan daha etkili olarak steatozun evresini gösterebiliyorsa da çok vakit alması, çok pahalı olması ve kalifiye personel gerekliliğinden dolayı kullanımı daha zor ve kısıtlıdır (Park et al., 2017).

3. 1. 3. Omics bazlı biyobelirteçler

“Omics teknolojileri”, binlerce farklı molekülün tespiti yoluyla, steatoz teşhisi için faydalı olabilecek yeni biyobelirteçleri tanımlayabilir. Proteomik, az miktarda biyolojik sıvı kullanarak çok çeşitli proteinleri eş zamanlı olarak analiz eder. 70 hasta (35 kontrol ve 35 NAFL) üzerinde yürütülen bir çalışma, kontrole karşı NAFLD'de 20 protein tepe noktası

tanımlamıştır (duyarlılık %89 ve özgüllük %83); ayrıca bu yaklaşımla NAFLD hastalarının daha yüksek bazal hemoglobin düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Otuz beşi kontrol ve 35'i steatotik toplam 70 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada tariflenen 20 proteinin steatozlarda kontrollere göre daha yüksek pik değerleri bulunmuş ve steatoz olan hastalarda hemoglobin değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada yaklaşık olarak 605 protein içeren bir çalışma yapılmış ancak steatozu NASH'ten ayırt etmede etkili bulunmamıştır (Yu et al., 2012).

NAFLD başlangıcı sırasında seviyeleri değişen safra asitleri ve glutatyon gibi NAFLD'a özgü metabolik profili belirlemek için metabolomikler uygulanmıştır. Lipidomik temelli çalışmalar, örneğin kısa zincirli yağ asitleri ve eikosanoidler gibi lipit türlerinin seviyelerinin değişimini tanımlar. Yapılan çalışmalarda bunların etkinliği düşük olarak bulunmuştur (Kalhan et al., 2011).

Omics bazlı biyobelirteçlerde steatozun NASH'tan ayırımında etkili olduğu tespit edilmiştir (Mayo et al., 2018). Ancak tüm bu metotlarda hasta sayısının az olması, validasyonun yapılamamış olması ve steatoz evreleri arasında ayırım yapamamaları eksiklik olarak kabul edilmektedir.

3. 2. NASH biyobelirteçleri

NASH hastalarında siroz gelişimi ve kardiyovasküler veya karaciğer hastalıklarına bağlı ölüm ihtimali yüksektir. Bu mortaliteyi düşürmek amaçlı olarak NASH'ın ayırt edilmesi önemlidir. Pek çok çalışmada steatozdan NASH'a geçişteki yolaklarda yer alan biyobelirteçleri kullanarak ayırımın sağlanması için biyokimyasal ve moleküler biyobelirteçler üzerine çalışmalar yapılmıştır. NASH ile bağlantılı yolaklar apoptozis, oksidatif stres, inflamasyon yolakları ve adiponektin bağımlı sinyalizasyon metodlarıdır.

3. 2. 1. Apoptozis ve inflamasyon ilişkili biyobelirteçleri

Apoptozis NASH' te görülen karaciğer hasarında ciddi bir rol oynamaktadır ve bu prosesin belirteci sitokeratin 18 (CK18)'dir. Apoptozis geliştiğinde CK18 yıkılır ve ekstraselüler alana geçer. Düzeyleri ELISA ile kolayca ölçülebilmektedir. NASH tanısının konmasında CK18 ile ilgili yapılan bir meta analiz sonucunda sensitivitesi %66 ve spesivitesi %82 olarak bulunduğundan dolayı kullanımı kısıtlanmıştır. Az hasta içeren bir çalışmada ck18'den elde edilen M30 ile sFAS molekülünün birleştirilmesi sonucu NASH'de tanılabilirliğinde artış görülmüştür (AUC=0.79-0.93) ancak, az hasta içermesi ve valide edilememesi nedeniyle kullanılması kısıtlanmıştır. Ayrıca CK18 içeren değişik çalışmalarda değişik sonuçlar bulunmuş ancak az hasta sayısı ve validasyonun olmaması nedeniyle kullanılması kısıtlanmıştır (Shen et al., 2012; Tamimi et al., 2011; Younossi

et al., 2008).

Steatohepatitin inflamasyonla karakterize olmasından dolayı kronik inflamasyonla ilişkili olarak C-reaktif protein (CRP), TNF, IL-6, IL-1, IL1RA ve CXCL10 gibi moleküller ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları tatmin edici bulunamamış ve ayrıca valide edilemediğinden dolayı NASH ayırımında kullanılabilirliği sağlanamamıştır. Pek çok moleküle ilgili çalışma yapılmış olmasına rağmen etkinliği kısıtlı olarak gösterilebilen tek molekül olarak plasminogen activator inhibitor (PAI-1) bulunmuştur (Ajmera et al., 2017).

3. 2. 2 Omics bazlı biyobelirteçler

Oksidatif stres karaciğer hasarının anahtar mekanizması olmakla birlikte serum örneklerinde görülebilen lipid oksidasyonuna da neden olmaktadır. Kütle spektrometrisi kullanılarak gerçekleştirilen lipidomik çalışmalarda, NASH ile ilişkili yağ asitlerinden türetilen spesifik ürünlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Özellikle, 11-hidroksieikosatetraenoik asit (11-HETE) dahil olmak üzere araşidonik asit oksidasyon ürünleri ve hidroksioktadekadienoik asit (HODE) ve 9 ve 13 okso-oktadekadienoik asit (okso-ODE) gibi linoleik asit oksidasyon ürünleri NASH'ın biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca oxNASH panelini oluşturmak için diğer klinik parametrelere (yaş, VKI ve AST) linoleik asit ve 13-HODE oranları eklenmiştir. Bu panel, NASH olan ve olmayanlar arasındaki ayırımında NASH'de %81'lik bir duyarlılık ve %97'lik bir özgüllükle ayırım yapabilmıştır (Feldstein et al., 2010). "Omics teknolojileri", binlerce farklı molekülün tespiti yoluyla, NAFLD teşhisi için faydalı olabilecek yeni biyobelirteçleri tanımlayabilir.

3. 2. 3. Görüntüleme biyobelirteçleri

Rutin olarak yapılan abdominal ultrason, CT veya MRI steatozu NASH'tan ayırt edebilmektedir. MRI ile ilgili pek çok teknik hayvan çalışmalarında ve pilot insan çalışmalarında devam etmektedir. Süperparamagnetik demir oksit MRI ile yapılan in vivo çalışmalarda, NASH hastalarında defektif kuppfer hücre alımını tespit etmektedir. Ancak testin 72 saat sonrasında kontrolünün yapılması gerekliliği testin en büyük kısıtlılığıdır. Karaciğerin sertliğini ölçen manyetik rezonans elastografinin etkinliğinin netleşmesi için büyük kohort çalışmalara ve fibrozis evresine düzeltilebilir özelliğinin eklenmesi ile kullanışlı hale gelebilir (Abrigo et al., 2014; Chen et al., 2011).

3. 3. Fibrozis biyobelirteçleri

NASH'e bağlı gelişen fibrozis F0 ile F4 arasında olmak üzere 4 evreye bölünmüştür. Klinik olarak bu fibrozis grupları kendi aralarında önemli

F2-F4 veya F3-F4 ileri fibrozis olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak fibrozis başlangıcının tanısını koymada, yaş, ciddi obezite, tip2 DM, yüksek AST/ALT oranı, hipertansiyon ve hiperlipidemi olması gibi metabolik sendrom özellikleri kullanılabilen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Dixon et al., 2001; Ratzu et al., 2000). Yayımlanan bir araştırmaya göre, hepatik fibrozis evresi, NAFLD prognozunu belirlemede ve siroz ve ilgili komplikasyonlara ilerleme riskini önlemede en önemli faktör olarak tespit edilmiştir (Angulo, 2010). NAFLD hastalığında fibrozisin evrelemesi için yeni non-inaviz biyobelirteçlerin belirlenmesi önem kazanmıştır. Klinik pratikte fibrozisin tahmin edilebilmesinde en sık kullanılan belirteçler dolaylı, direkt ve görüntüleme belirteçleri olarak sınırlandırılmıştır.

3. 3. 1. Karaciğer fibrozisi için dolaylı belirteçler

Dolaylı biyobelirteçler, fibrojenesi veya fibrinolizi doğrudan ölçmez, ancak sıklıkla fibrozis için risk faktörleri ile ilişkilidir; ayrıca sınırlı doğruluklarını artırmak için iki veya daha fazlası panellerde birleştirilir. AAR (AST: ALT oranı) ve APRI (AST:Platelet oran indeksi) hesaplanması en basit indekslerdir, ancak ileri evre 3 fibrozisi ayırt etmede düşük doğruluğa sahiptirler (AUC AST:ALT oranı: 0.66 ile 0.74 arasında; AUC APRI: 0.74). BARD skoru, üç parametrenin (VKI, AST: ALT oranı, diyabet varlığı) toplamına dayanır ve F3 fibrozis hastalarını belirlemede orta düzeyde bir doğruluğa sahiptir (AUC 0,69 ile 0,81 arasında). FIB-4 indeksi (dört faktöre dayalı fibrozis indeksi) daha karmaşık bir hesaplama içerir ve bu nedenle çevrimiçi hesaplayıcılar sıklıkla kullanılır: yaş, AST, ALT ve trombosit sayısını içerir ve iyi bir tanı performansına sahiptir (AUC: 0.80 in F3 fibrozis evresindeki deneklerin belirlenmesi). NAFLD fibrozis skoru (NFS) yaş, diyabet varlığı, vücut kitle indeksi, trombositler, albümin ve AAR taranarak elde edilir. Bu puan birkaç çalışmada doğrulanmıştır ve F3 fibrozis tespitinde 0,75 ile 0,83 arasında bir tahmini AUC'ye sahiptir (Angulo, 2010; McPherson, Stewart, Henderson, Burt, & Day, 2010; Shah et al., 2009; Sheth, Flamm, Gordon, & Chopra, 1998). Bu skorlar, doğrudan spesifik fibrozis belirteçlerinden daha az doğruluğa sahip olsa da, geniş uygulanabilirlikleri, basit hesaplanabilmeleri ve kolay ulaşılabilirlikleri sayesinde tarama için en sık kullanılan indekslerdir.

3. 3. 2. Fibrozisin direk belirteçleri

Fibrozis biyobelirteçleri, doğrudan fibrojenез ve/veya fibrinoliz ile ilgili molekülleri içerir. Hepatik fibrozis, hyaluronik asidin (HA) en çok temsil edildiği hücre dışı matris bileşenlerinin birikmesiyle belirlenir. Serum HA düzeylerinin AUC'si evre F2 fibrozisi için 0,87 ve siroz için 0,92'dir. Hücre dışı matrisin diğer bileşenleri arasında kollajen, proteoglikanlar, elastin, fibronektin ve laminin bulunur. Serum prokollajen III amino-terminal peptidi (PIIINP), yeni kolajen III biyosentezinden veya mevcut

kolajen III fibril bozulmasından kaynaklanır. PIIINP seviyeleri tek başına fibrozis için iyi bir tanısal biyobelirteçtir, ancak Pro-C3'ün (PIIINP neo-epitop) kolajen III biyosentezinin etkili üretimini yansıttığı gösterilmiştir. Ayrıca serum Pro-C3 seviyelerinin artması NASH ve fibrozis ile ilişkilidir (Nielsen et al., 2013; Suzuki et al., 2005).

Metalloproteaz-1 inhibitörünün (TIMP1) dolaşımdaki seviyesi, hücre dışı matris bileşimini, yara iyileşmesini etkiler ve hepatik fibrogenez ve fibrinoliz sırasında doku matrisinin yeniden şekillenmesindeki değişikliği yansıtır. TIMP1, NASH ile ilişkili fibrozisli obez hastaları, eşleşen kontrollere göre ayırt etmede mükemmel tanısal performansla (AUC: 0.97) sahiptir. Laminin, bazal membranda en bol bulunan glikoproteindir ve serum seviyeleri, mükemmel tanı performansı ile NAFLD hastalarında fibrozisin varlığını belirleyebilir (AUC: 0.87) (Abdelaziz, Elbasel, Esmat, Essam, & Abdelaaty, 2015; Santos et al., 2005).

Gelişmiş karaciğer fibrozu testi (ELF), fibrozisin doğrudan biyobelirteçlerini analiz eden bir panel olmakla birlikte hücre dışı matris bileşenlerini algılar. ELF, üç fibrozis biyobelirtecini (HA, TIMP1 ve PIIINP) saptanmasıyla hesaplanır ve hem yetişkin hem de çocuk NAFLD hastalarında gelişmiş fibrozis tanımlamasında çok iyi bir tanısal etkinliğe sahiptir (erişkinlerde AUC 0.93 ve çocuklarda AUC 0.99). Fibrozis tespiti için başka bir araç, beş adet biyobelirteç (haptoglobulin, α 2-makroglobulin, Apolipoprotein A1, total bilirubin ve GGT) birleştirilmesi yoluyla elde edilen FibroTest'tir ve tanısal değeri, geniş bir NAFLD hasta kohortunda değerlendirilmiş ve AUC 0.88'lik çok iyi bir tanısal etkinliğe ulaşmıştır (Nobili et al., 2009).

NAFLD FibroMeter, ağırlık, protrombin indeksi ve ALT, AST, ferritin ve açlık glikozunun serum seviyesini içeren bir indekstir. Asya ve Avrupa'da yürütülen iki farklı çalışmada, NAFLD FibroMeter, F2 hasta ayırımı için (AUC: 0.76) ve F3 hasta ayırımı için (AUC: 0.77) bir etkinliğe ulaşan sonuçların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet, bilirubin serum seviyesi, GGT, HA ve α 2m'den hesaplanarak elde edilen Hepascore, NAFLD hastalarında ileri fibrozisi (evre F3-F4) teşhis etmek için iyi bir tanısal performans ortaya koymuştur (AUC 0.82) (Boursier et al., 2016; Loong et al., 2017).

Fibrozisin direkt indeksleri, dolaylı biyobelirteçlerinden daha üstün bir tanısal etkinliğe sahip ise de, direkt fibroz biyobelirteçlerinin sayısının az olması, maliyetleri ve patentli bir formülün kullanılması gerekliliği nedeniyle geniş ölçekli kullanımları sınırlı kalmaktadır.

3. 3. 3. Fibrozisin görüntüleme biyobelirteçleri

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki hızlı ilerleyiş, karaciğer fibrozisin girişimsel olmayan bir şekilde tahmin edilebilirliği olasılığı artarken bununla birlikte karaciğer hastalığının klinik yönetiminde önemli bir rol oynamaya başlamıştır. FibroScan veya VTCE (titreşim kontrollü geçici elastografi), karaciğerde yayılan bir titreşim dalgasını ileten, karaciğer elastikiyetinin ölçümünü sağlayan ekografik probun kullanımına dayanır ve dalga yayılma hızı, doku sertliği ile orantılıdır. Sonuçlar kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir. Genellikle, sağlıklı deneklerde ölçümlerin ortalaması 1,5 ile 7,5 kPa arasındayken, > 10,5 kPa değerlerinde ise fibrozis ve ileri fibrozis varlığını tespit edebilmektedir. Yağ dokusunun hem elastik dalgaları hem de ultrasonu zayıflatmasından dolayı, ciddi obez NAFLD hastalarında VCTE veya M problemleri daha az güvenilirdir. Bu nedenle, bu sorunun üstesinden gelmek için VKI > 30 kg/m² olan hastalar için yeni bir “XL” probu geliştirilmiştir. FibroScan M ve XL problemlerinin gelişmiş fibrozis için tanısal performansları sırasıyla 0,88 ve 0,85'tir (Wilder & Patel, 2014; Xiao et al., 2017).

ARFI yöntemi (akustik radyasyon kuvveti darbesi) aracılığıyla yürütülen elastografi, rutin ekografi sırasında sertliği tespit eden geleneksel bir ultrason probu ile entegre edilebilen hepatik doku sertliğini tahmin etmek için alternatif bir yöntemdir. İlgilenilen bir bölge, akustik darbeler kullanılarak mekanik olarak uyarılır. Hepatik rijidite m/s cinsinden ifade edilir ve bu yöntemin belirli fibrozis evrelerini ayırt etmek için bir eşik değeri tanımını sınırlayan sınırlı bir aralığı (0,5-4,4 m/s) vardır. ARFI tekniği ile elastografinin tanısal doğruluğunun, ciddi fibrozis ve sirozu ayırt etmede (AUC: F3 için 0.74–0.97; AUC: F4 için 0.78–0.89) daha az şiddetli evrelerden F2 (AUC: 0.70–0.83) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Cassinotto et al., 2016).

Manyetik rezonans elektrografisi (MRE), NAFLD hastalarında fibrozisi saptamak için invaziv olmayan başka bir tekniktir. Hepatik doku sertliğini gösteren görünür bir harita (elastogram) oluşturmak için manyetik rezonansı bir ses dalgasıyla birleştirir. Daha ayrıntılı olarak, 232 NAFLD hastalarını içeren 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, MRE'nin hepatik inflamasyondan ve BMI'den bağımsız olarak karaciğer fibrozisini ve fibrozisin her aşaması için yüksek bir tanısal değer tespit edilmiştir (AUC değeri 0.86-0.91) (Singh et al., 2015; Venkatesh, Wang, Teo, & Ang, 2014). Bu yöntem, F2 fibrozunu (AUC: 0,86–0,89'a karşı AUC: 0,84) ve F4 fibrozunu (AUC: 0,88–0,97'ye karşı AUC: 0,95) saptamada Fibro Scan'den daha yüksek bir doğruluğa sahiptir. Bununla birlikte yüksek maliyeti ve az sayıda da olsa tanımlanmış molekül içermesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Imajo et al., 2016).

4. SONUÇLAR

NAFLD morbiditesi, mortalitesi ve genel popülasyondaki yüksek prevalansı nedeniyle küresel sağlık için bir risktir. NAFLD hastaları arasında NASH hastalarını doğru bir şekilde belirleme ve fibrozu evreleme olanakları önemli klinik zorluklardır. Şu anda karaciğer biyopsisi, NASH ve fibrozis evresinin teşhisi için hala altın standarttır. Bununla birlikte, biyopsi ile ilgili riskler, komplikasyonlar ve maliyet nedeniyle, klinisyenler, sınırlı tanısal performansla karakterize edilmelerine rağmen, genellikle biyokimyasal ve görüntüleme testlerini kullanırlar.

Yeni non-invaziv yöntemlerin belirlenmesi tedavi yanıtının ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesini kolaylaştırması açısından önemli görülmektedir. Son birkaç yılda, steatoz, NASH ve fibrozisin evresini teşhis etmek için spesifik proteinler veya metabolitler gibi birkaç molekül sınıfı önerilmiştir. Sınırlı tanısal performansları, bu belirteçlerin NAFLD taraması ve fibrozis evrelemesi için klinik uygulamasını kısıtlamaktadır. Birkaç çalışmada panellerdeki çeşitli serum biyobelirteçlerinin kombinasyonu ile tanısal performanslarının arttırdığını göstermişlerdir. Bunun sonucu olarak bu birleşik yaklaşım gelecekte steatoz teşhisi ve evreleme için klinik uygulamaya izin verebilecek bir özellik gibi durmaktadır.

Yeni “omik” teknolojilerinin tanıtılması, NAFLD hasta tanımlaması, NASH’e karşı steatoz hasta ayırımı ve fibrozis evrelemesi için yeni non-invaziv biyobelirteçlerin tanımlanmasına olanak sağlayabilir. Bununla birlikte, bu omik çalışmalarının klinik uygulamada kullanılmadan önce daha büyük ve daha heterojen kohortlarda doğrulanması gerekmektedir. İlerleyen yıllarda bunların uygulanması klinik açıdan önem kazanacaktır.

5. KAYNAKÇA

- Abdelaziz, R., Elbasel, M., Esmat, S., Essam, K., & Abdelaaty, S. (2015). Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1 and 2 and Obesity Related Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is There a Relationship. *Digestion*, 92(3), 130-137. doi:10.1159/000439083
- Abrigo, J. M., Shen, J., Wong, V. W., Yeung, D. K., Wong, G. L., Chim, A. M., . . . Chu, W. C. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: spectral patterns observed from an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol*, 60(4), 809-815. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.018
- Ajmera, V., Perito, E. R., Bass, N. M., Terrault, N. A., Yates, K. P., Gill, R., . . . Network, N. C. R. (2017). Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 65(1), 65-77. doi:10.1002/hep.28776
- Angulo, P. (2002). Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 346(16), 1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775
- Angulo, P. (2010). Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology*, 51(2), 373-375. doi:10.1002/hep.23521
- Angulo, P., Keach, J. C., Batts, K. P., & Lindor, K. D. (1999). Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 30(6), 1356-1362. doi:10.1002/hep.510300604
- Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., & Tiribelli, C. (2006). The Fatty Liver İndeks: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*, 6, 33. doi:10.1186/1471-230X-6-33
- Boden, G. (2006). Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*, 6(3), 177-181. doi:10.1007/s11892-006-0031-x
- Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., Hiriart, J. B., Lannes, A., Le Bail, B., . . . de Ledinghen, V. (2016). Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 65(3), 570-578. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.023
- Cassinotto, C., Boursier, J., de Ledinghen, V., Lebigot, J., Lapuyade, B., Cales, P., . . . Aube, C. (2016). Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*, 63(6), 1817-1827. doi:10.1002/hep.28394
- Chen, J., Talwalkar, J. A., Yin, M., Glaser, K. J., Sanderson, S. O., & Ehman, R. L. (2011). Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*, 259(3), 749-756. doi:10.1148/radiol.11101942

- Cortez-Pinto, H., Baptista, A., Camilo, M. E., & De Moura, M. C. (2003). Non-alcoholic steatohepatitis--a long-term follow-up study: comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci*, 48(10), 1909-1913. doi:10.1023/a:1026152415917
- Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 114(4), 842-845. doi:10.1016/s0016-5085(98)70599-2
- Dixon, J. B., Bhathal, P. S., & O'Brien, P. E. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 121(1), 91-100. doi:10.1053/gast.2001.25540
- Fedchuk, L., Nascimbeni, F., Pais, R., Charlotte, F., Housset, C., Ratziu, V., & Group, L. S. (2014). Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 40(10), 1209-1222. doi:10.1111/apt.12963
- Feldstein, A. E., Lopez, R., Tamimi, T. A., Yerian, L., Chung, Y. M., Berk, M., . . . Hazen, S. L. (2010). Mass spectrometric profiling of oxidized lipid products in human nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res*, 51(10), 3046-3054. doi:10.1194/jlr.M007096
- Feldstein, A. E., Werneburg, N. W., Canbay, A., Guicciardi, M. E., Bronk, S. F., Rydzewski, R., . . . Gores, G. J. (2004). Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology*, 40(1), 185-194. doi:10.1002/hep.20283
- Filippello, A., Di Mauro, S., Scamporrino, A., Malaguarnera, R., Torrisi, S. A., Leggio, G. M., . . . Piro, S. (2021). High Glucose Exposure Impairs L-Cell Differentiation in Intestinal Organoids: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*, 22(13). doi:10.3390/ijms22136660
- Filippello, A., Urbano, F., Di Mauro, S., Scamporrino, A., Di Pino, A., Scicali, R., . . . Piro, S. (2018). Chronic Exposure to Palmitate Impairs Insulin Signaling in an Intestinal L-cell Line: A Possible Shift from GLP-1 to Glucagon Production. *Int J Mol Sci*, 19(12). doi:10.3390/ijms19123791
- Gramlich, T., Kleiner, D. E., McCullough, A. J., Matteoni, C. A., Boparai, N., & Younossi, Z. M. (2004). Pathologic features associated with fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol*, 35(2), 196-199. doi:10.1016/j.humpath.2003.09.018
- Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., Tomeno, W., Ogawa, Y., Mawatari, H., . . . Nakajima, A. (2016). Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*, 150(3), 626-637 e627. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.048
- Kalhan, S. C., Guo, L., Edmison, J., Dasarathy, S., McCullough, A. J., Hanson, R. W., & Milburn, M. (2011). Plasma metabolomic profile in nonalcohol-

- lic fatty liver disease. *Metabolism*, 60(3), 404-413. doi:10.1016/j.metabol.2010.03.006
- Karlas, T., Petroff, D., Sasso, M., Fan, J. G., Mi, Y. Q., de Ledinghen, V., . . . Wiegand, J. (2017). Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*, 66(5), 1022-1030. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022
- Koot, B. G., van der Baan-Slootweg, O. H., Bohte, A. E., Nederveen, A. J., van Werven, J. R., Tamminga-Smeulders, C. L., . . . Benninga, M. A. (2013). Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Obesity (Silver Spring)*, 21(3), 583-590. doi:10.1002/oby.20173
- Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., Sevastianova, K., Bergholm, R., Johansson, L. M., . . . Yki-Jarvinen, H. (2009). Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*, 137(3), 865-872. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.005
- Leclercq, I. A., Farrell, G. C., Field, J., Bell, D. R., Gonzalez, F. J., & Robertson, G. R. (2000). CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*, 105(8), 1067-1075. doi:10.1172/JCI8814
- Lee, J. H., Kim, D., Kim, H. J., Lee, C. H., Yang, J. I., Kim, W., . . . Lee, H. S. (2010). Hepatic steatosis indeks: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 42(7), 503-508. doi:10.1016/j.dld.2009.08.002
- Loong, T. C., Wei, J. L., Leung, J. C., Wong, G. L., Shu, S. S., Chim, A. M., . . . Wong, V. W. (2017). Application of the combined FibroMeter vibration-controlled transient elastography algorithm in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 32(7), 1363-1369. doi:10.1111/jgh.13671
- Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 55(7), 434-438.
- Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., . . . Rizzetto, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37(4), 917-923. doi:10.1053/jhep.2003.50161
- Mayo, R., Crespo, J., Martinez-Arranz, I., Banales, J. M., Arias, M., Mincholé, I., . . . Mato, J. M. (2018). Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun*, 2(7), 807-820. doi:10.1002/hep4.1188
- McPherson, S., Stewart, S. F., Henderson, E., Burt, A. D., & Day, C. P. (2010). Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advan-

- ced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 59(9), 1265-1269. doi:10.1136/gut.2010.216077
- Neuschwander-Tetri, B. A., & Caldwell, S. H. (2003). Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 37(5), 1202-1219. doi:10.1053/jhep.2003.50193
- Nielsen, M. J., Nedergaard, A. F., Sun, S., Veidal, S. S., Larsen, L., Zheng, Q., . . . Leeming, D. J. (2013). The neo-epitope specific PRO-C3 ELISA measures true formation of type III collagen associated with liver and muscle parameters. *Am J Transl Res*, 5(3), 303-315.
- Nobili, V., Parkes, J., Bottazzo, G., Marcellini, M., Cross, R., Newman, D., . . . Rosenberg, W. M. (2009). Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 136(1), 160-167. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.013
- Park, C. C., Nguyen, P., Hernandez, C., Bettencourt, R., Ramirez, K., Fortney, L., . . . Loomba, R. (2017). Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 152(3), 598-607 e592. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.026
- Piazzolla, V. A., & Mangia, A. (2020). Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*, 9(4). doi:10.3390/cells9041005
- Pinzani, M., & Rombouts, K. (2004). Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis*, 36(4), 231-242. doi:10.1016/j.dld.2004.01.003
- Poynard, T., Ratzu, V., Naveau, S., Thabut, D., Charlotte, F., Messous, D., . . . Albrecht, J. (2005). The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*, 4, 10. doi:10.1186/1476-5926-4-10
- Ratzu, V., Giral, P., Charlotte, F., Bruckert, E., Thibault, V., Theodorou, I., . . . Poynard, T. (2000). Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 118(6), 1117-1123. doi:10.1016/s0016-5085(00)70364-7
- Ruhl, C. E., & Everhart, J. E. (2004). Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis*, 8(3), 501-519, vii. doi:10.1016/j.cld.2004.04.008
- Santos, V. N., Leite-Mor, M. M., Kondo, M., Martins, J. R., Nader, H., Lanzoni, V. P., & Parise, E. R. (2005). Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res*, 38(5), 747-753. doi:10.1590/s0100-879x2005000500012
- Shah, A. G., Lydecker, A., Murray, K., Tetri, B. N., Contos, M. J., Sanyal, A. J., & Nash Clinical Research, N. (2009). Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7(10), 1104-1112. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.033

- Shen, J., Chan, H. L., Wong, G. L., Choi, P. C., Chan, A. W., Chan, H. Y., . . . Wong, V. W. (2012). Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol*, 56(6), 1363-1370. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.025
- Sheth, S. G., Flamm, S. L., Gordon, F. D., & Chopra, S. (1998). AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*, 93(1), 44-48. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x
- Singh, S., Venkatesh, S. K., Wang, Z., Miller, F. H., Motosugi, U., Low, R. N., . . . Ehman, R. L. (2015). Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13(3), 440-451 e446. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.046
- Suzuki, A., Angulo, P., Lymp, J., Li, D., Satomura, S., & Lindor, K. (2005). Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 25(4), 779-786. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01064.x
- Tamimi, T. I., Elgouhari, H. M., Alkhouri, N., Yerian, L. M., Berk, M. P., Lopez, R., . . . Feldstein, A. E. (2011). An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol*, 54(6), 1224-1229. doi:10.1016/j.jhep.2010.08.023
- Venkatesh, S. K., Wang, G., Teo, L. L., & Ang, B. W. (2014). Magnetic resonance elastography of liver in healthy Asians: normal liver stiffness quantification and reproducibility assessment. *J Magn Reson Imaging*, 39(1), 1-8. doi:10.1002/jmri.24084
- Wilder, J., & Patel, K. (2014). The clinical utility of FibroScan((R)) as a noninvasive diagnostic test for liver disease. *Med Devices (Auckl)*, 7, 107-114. doi:10.2147/MDER.S46943
- Wong, V. W., Adams, L. A., de Ledinghen, V., Wong, G. L., & Sookoian, S. (2018). Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 15(8), 461-478. doi:10.1038/s41575-018-0014-9
- Xiao, G., Zhu, S., Xiao, X., Yan, L., Yang, J., & Wu, G. (2017). Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*, 66(5), 1486-1501. doi:10.1002/hep.29302
- Younossi, Z. M., Jarrar, M., Nugent, C., Randhawa, M., Afendy, M., Stepanova, M., . . . Baranova, A. (2008). A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg*, 18(11), 1430-1437. doi:10.1007/s11695-008-9506-y
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-a-

analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. doi:10.1002/hep.28431

Yu, C., Xu, C., Xu, L., Yu, J., Miao, M., & Li, Y. (2012). Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 56(1), 241-247. doi:10.1016/j.jhep.2011.05.027

Zafrani, E. S. (2004). Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch*, 444(1), 3-12. doi:10.1007/s00428-003-0943-7

Zhou, J. H., Cai, J. J., She, Z. G., & Li, H. L. (2019). Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*, 25(11), 1307-1326. doi:10.3748/wjg.v25.i11.1307

BÖLÜM 21

KARDİYAK REHABİLİTASYONDA ALTERNATİF EGZERSİZ UYGULAMALARI

Gülşah BARĞI¹, Ayşe AKKUŞ², Ebru KÖSE³

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

2 MSc., İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-0941-2477

3 MSc., İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-2134-6118

1. Kardiyak Rehabilitasyon

Kardiyak rehabilitasyon programları ilk kez 1960'lı yıllarda akut miyokard enfarktüsünden iyileşen hastalarda uygulanmaya başlamıştır. Kardiyak rehabilitasyon; bir kardiyak olaydan sonra mümkün olan en kısa sürede kalp hastalarının günlük yaşam aktivitelerine dönerek yaşamlarını sürdürmelerini sağlayan kapsamlı bir iyileşme ve yeniden uyum sağlama sürecidir. Bu sürecin amacı kalp hastalarını fiziksel, duyuşsal, entelektüel, psikolojik ve sosyal perspektiflerden en iyi fonksiyonel seviyelere ulaştırmak ve ulaştırılan seviyeleri de koruyabilmektir. Kardiyak rehabilitasyonun amaçları aşağıdaki şekilde özetlenmektedir (Wenger, 2008, ss. 1619-1631):

- Hastaların kalp ve akciğer kapasitelerini geliştirmek,
- Birincil ve ikincil koruma yollarıyla hastalarda aterotromboz oluşumunu önlemek,
- Hastalarda var olan aterotrombozu tedavi etmeye yönelik olarak risk faktörlerini doğru değerlendirmek ve yönetmek,
- Kalp hastalarına psikolojik ve sosyal destek sağlamak,
- Kalp hastaları için istihdamı artırma,
- Miyokard enfarktüsü sonrası hastaneye yatış oranını azaltmak,
- Komplikasyonları azaltmak.

Günümüzde kardiyak rehabilitasyon programları birçok kalp hastaları için genişletilmiştir. Kardiyak rehabilitasyona uygun olan ve olmayan hastalar Tablo 1'de sunulmuştur (Wenger, 2008, ss. 1619-1631).

Tablo 1. Kardiyak rehabilitasyonun endikasyonları ve kontraendikasyonları

| Endikasyonları | Kontraendikasyonları |
|---|--|
| Miyokard enfarktüsü sonrası | Kararsız angina pektoris |
| Koroner revaskülarizasyon sonrası | İleri düzey kalp yetmezliği |
| Kararlı angina pektoris | İleri düzey hipertansiyon |
| Semptomatik angina pektoris | Sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı |
| Kalp kapak hastalığı | 2 veya 3. derece atriyoventriküler (AV) blok |
| Postoperatif kalp hastalıkları | Kalp kası iltihabı |
| Miyokardiyopatiler | Aktif perikarditler |
| Kronik kalp yetmezliği | İleri düzey kapak hastalıkları |
| Koroner kalp hastalığı | Ventriküler aritmiler |
| Konjenital kalp hastalığı | Aort diseksiyonu |
| Yüksek kardiyovasküler riske sahip bireyler (hipertansiyon, diyabet, vb.) | Akut tromboflebit |
| Kalp transplantasyonu | Emboli |
| Kalp yetmezliği | Ağır psikiyatrik rahatsızlıklar |
| Periferik arter hastalıkları | Ağır hareket engelleri |
| Yüksek riskli sağlıklı bireyler | |

2. Kardiyak Rehabilitasyonun Fazları ve Bileşenleri

Geleneksel olarak kardiyak rehabilitasyon üç faza ayrılır (Squires ve ark., 1990, ss. 731-755):

Faz I (yatan hasta fazı): Hasta hala hastanedeysen başlatılır. Klinik olarak stabil olan kalp hastasına uygulanan basit ev işlerini yapmak için gereken aktivite düzeyine ulaşmayı hedefleyen erken ilerleyici mobilizasyondan oluşur. Modern kardiyak yatan hasta tıbbi tedavi anlayışı ile hastaların hastanede kalma süresi kısalmıştır. Bu durum, yatan hastalarda uygulanan standart hasta eğitimi ve egzersiz programlarının yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çoğunlukla taburculuğa kadar süren yatan hasta kardiyak rehabilitasyon programları hastanın kendine bakımını mümkün kılmak için erken ilerleyici mobilizasyon ile hastalığın doğası, tedavisi, risk faktörleri yönetimi ve takip planlaması hakkında kısa danışmanlıkla sınırlanmaktadır

Faz II: Çoğu ülkede bu faz yaklaşık olarak 3-6 ay sürer. Kardiyak hastalar bu fazda dış hasta olarak gözetim altında egzersiz ve agresif risk faktörünün azaltılmasına yönelik eğitimleri içeren tedavi programına alınırlar. Bazı ülkelerde, özellikle Avrupada, bu fazda tedavi edilen hastalara 3-4 hafta süren konaklama programları sunulmaktadır.

Faz III: fiziksel uygunluk ve risk faktörü azaltılmasına yönelik ek eğitimlerin vurgulandığı bir ömür boyu bakım aşamasıdır. Faz II sırasında öğrenilen risk faktörü modifikasyonunu ve egzersiz programını sürdürmek amacıyla hastanın evinde veya uygun bir spor salonunda uygulanan egzersizden oluşmaktadır.

Amerikan Kalp Derneği, Kardiyoloji Vakfı Amerikan Koleji ile Amerikan Kardiyovasküler ve Pulmoner Rehabilitasyon Derneği, çağdaş kardiyak rehabilitasyon ve ikincil koruma programlarının temel bileşenlerini belirleyerek kardiyovasküler hastalıkların tespiti, yönetimi ve önlenmesi için güncel kılavuzlar oluşturmuştur. Çağdaş kardiyak rehabilitasyon ve ikincil koruma programlarının temel bileşenleri aşağıdaki şekildedir (Thomas ve ark., 2007, ss. 260-290):

1. Hastayı değerlendirme: Kardiyak rehabilitasyon programının başlangıcında hastalara kardiyak rehabilitasyonun farklı yönlerinde rehberlik etmek, hastaların bireysel ihtiyaçlarını karşılamak ve rehabilitasyondan elde edecekleri faydaları en uygun hale getirmek için tam bir fiziksel ve mental değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme, hastalarda kardiyak rehabilitasyonun hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Hastalarda prognozu, tanıyı ve tedaviyi belirlemek için egzersiz eğitiminden önce semptomla sınırlı egzersiz testi yapılması önemlidir. Rehabilitasyon programı katılımının sonunda, hedeflere ulaşıp ulaşılmadığını doğrulamak ve uzun vadede hastalarda sürekli bir ilerleme sağlayabilmek için rutin

olarak ikinci bir değerlendirme gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

2. Egzersiz eğitimi: Egzersiz eğitimi uygulanan kalp hastalarında hemodinamik yanıtlar, egzersiz kapasitesi, insülin direnci, lipid profili ve günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki performans iyileşir, vücut ağırlığı azalır, egzersizle ilişkili enerji harcaması artar, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı azalır, mortalitenin önemli bir belirleyicisi olan anormal kalp hızı cevabındaki geri dönüş egzersiz eğitimi ile normalleştirilebilir (Rognmo ve ark., 2004, ss. 216-222; Warburton ve ark., 2005, ss. 1080-1084). Bu sebeple hastaya en uygun şekilde düzenlenen ve yürütülen egzersiz eğitimi kardiyak rehabilitasyonun önemli bir bileşenidir. Egzersiz eğitimi programı hem kardiyovasküler dayanıklılık hem de ilerleyici dirençli egzersiz eğitimi içermelidir. Hastaların dayanıklılık ve dirençli egzersiz eğitimi için çeşitli materyaller (koşu bandı, stepper, ağırlıklar, kol ergometresi, eliptik bisiklet, egzersiz bisikletleri, halterler vb.) kullanılmaktadır. Yüzme havuzları, aşırı derecede kuvvetsiz olan hastaların eğitimine yardımcı olmaktadır. Egzersiz eğitimi öncesinde uygulanan semptomla sınırlı egzersiz testi sonucuna göre egzersizin temel bileşenlerini (egzersizin tipi, yoğunluğu, süresi, sıklığı ve ilerlemesi) içeren hastaya özel detaylı bir egzersiz programı hazırlanır. Genel olarak hastalara ısınma ve soğuma periyodlarını içeren hafif/orta şiddetli egzersizler ve/veya yüksek şiddetli interval aerobik egzersizler, ortalama 45 dk./seans, 3 seans/hafta, toplam 6-12 hafta süren egzersiz eğitimi programı şeklinde uygulanır (Rognmo ve ark., 2004, ss. 216-222; Warburton ve ark., 2005, ss. 1080-1084).

3. Fiziksel aktivite danışmanlığı: Düzenli yapılan fiziksel aktivite kalp hastalığı olan bireylerde vücut ağırlığını, kan basıncını, tüm nedenlere bağlı mortalite oranını ve tekrarlayan miyokard enfarktüsü riskini azaltır, insülin direncini ve lipid profilini iyileştirir. Kılavuzlarda orta şiddetli fiziksel aktivite ve egzersizlerin (tempolu yürüyüş, işte yürüyüş molaları, bahçe işleri ve ev işleri yapmak, vb.) en az 30 dk./gün, 5-7 gün/hafta şeklinde yapılması önerilmektedir (Smith Jr ve ark., 2011, ss. 2458-2473).

4. Tütün bırakma: Aktif ve/veya pasif sigara içiciliğini bırakmak, kardiyovasküler hastalıkları önlemek için önerilen tüm yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde en önemli ve en ekonomik olanıdır. Sigarayı bırakan kalp hastalarında mortalite oranı azalır. Günümüzde sigarayı bırakmak için farmakolojik yardım (nikotin benzeri maddeler, bupropion, vareniklin, vb.), danışmanlık, eğitim ve grup desteği gibi birçok yöntem vardır (Brennan, 1997, ss. 737-740).

5. Beslenme danışmanlığı: Kardiyak rehabilitasyonda beslenme danışmanlığının amacı, kalp hastalarının gıdaların insan sağlığı üzerindeki etkisini anlamalarına ve sağlıklı gıda seçimi yapmalarına yardımcı olmaktır. Bu nedenle, hastaların temel günlük kalori alımı ve diyet bilgileri diyetisyen tarafından toplandıktan sonra bu hastalara bireysel diyet

profillerine göre uyarlanmış öneriler verilmektedir.

6. Vücut ağırlığı kontrolü: Günümüzde fazla kilo ve obezitenin fiziksel aktivite ve hipertansiyon, kolesterol ve diyabet insidansı üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. Kalp hastalarının kardiyak rehabilitasyon merkezlerine yaptıkları ziyaretler sırasında antropometrik ölçümleri alınmaktadır. Ardından, kalori alımını azaltma ve kalori harcamasını artırma yoluyla hastaların daha sağlıklı bir vücut ağırlığına ulaşmalarına yardımcı olunur. Kardiyak rehabilitasyonun diğer tüm bileşenlerinin vücut ağırlığının kontrolü üzerinde etkisi olmaktadır. 2011 yılında Amerikan Kalp Derneği'nin yayınladığı Bilimsel Bildiriye göre (Rao ve ark., 2011, ss. 1182-1203); kalp hastalarında vücut ağırlığı yönetiminin amacı, vücut kütle indeksinin 18,5-24,9 kg/m² ve bel çevresinin erkeklerde <40 inç ve kadınlarda <35 inç olmasıdır. Kilo verme tedavisinin ilk hedefi, vücut ağırlığını başlangıca göre yaklaşık %10 oranında azaltmaktır.

7. Agresif koroner risk faktörü yönetimi: Türk Kardiyoloji Derneği'nin (2002) Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzuna göre Tablo 2'deki gibi tanımlanmaktadır:

Tablo 2. Koroner risk faktörleri

| | |
|--|--|
| Yaş | <ul style="list-style-type: none"> • Erkeklerin 45 ve üzeri yaşta olması • Kadınların 55 ve üzeri yaşta olması veya 55 yaşın altında olmasına rağmen menopoza girmiş olmaları |
| Vücut kütle indeksi | <ul style="list-style-type: none"> • Vücut kütle indeksine göre fazla kilolu (25-29,9 kg/m²) veya obez (≥30 kg/m²) olunması |
| Ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü | <ul style="list-style-type: none"> • Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce koroner arter hastalığının gelişmiş olması • Anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce koroner arter hastalığının gelişmiş olması |
| Diyabet | <ul style="list-style-type: none"> • Diyabetes mellitus tanısı konularak tedavisini alıyor olmak • Açlık plazma glukozunun ≥126 mg/dl olması |
| Hipertansiyon | <ul style="list-style-type: none"> • Sistolik kan basıncının (≥140 mmHg) ve/veya diyastolik kan basıncının (≥90 mmHg) yüksek olması ve/veya hipertansiyona yönelik tedavi alıyor olmak |
| Hiperkolesterolemi | <ul style="list-style-type: none"> • Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün ≥130 mg/dl (diyabeti olanlarda ≥100 mg/dl) olması ve/veya total kolesterolün ≥200 mg/dl olması ve/veya hiperlipidemiye yönelik tedavi alıyor olmak |
| Trigliserid yüksekliği | <ul style="list-style-type: none"> • Trigliserid düzeylerinin ≥150 mg/dl olması |
| Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü | <ul style="list-style-type: none"> • HDL kolesterol düzeylerinin <40 mg/dl olması |
| Sigara kullanımı | <ul style="list-style-type: none"> • Sigara içiyor olmak • Bir yıl öncesine kadar sigara kullanmış olmak |
| Fiziksel aktivite | <ul style="list-style-type: none"> • Yeterli düzeyde sportif ve fiziksel aktivite yapmamak |

Hiperkolesterolemi, miyokard enfarktüsü sonrası risk yüzdesi en yüksek olan risk faktörüdür. Dahası, LDL kolesteroldeki her 1 mmol/L'lik (38,7 mg/dL) azalmanın kardiyovasküler olayları %21 oranında azalttığı gösterilmiştir (Yusuf ve ark., 2004, ss. 937-952). Bu sebeple kalp hastalığı olan bireylerde hiperkolesteroleminin iyileştirilmesi önemlidir. Egzersiz eğitimi, beslenme danışmanlığı ve vücut ağırlığı yönetimi gibi birçok kardiyak rehabilitasyon bileşeni, hastaların lipid profilinin iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Kalp hastalığı olan bireylerde lipid profilinin düzenlenmesi için sıklıkla farmakolojik tedaviye de başvurulmaktadır.

Kalp hastalığı olan bireylerde sistolik kan basıncındaki 10 mmHg'lık azalma kardiyovasküler mortaliteyi %20-40 oranında azaltırken, diyastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg'lık azalma inme riskini %42 ve koroner kalp hastalığı riskini %15 oranında azaltabilmektedir. Bu sebeple, kardiyak rehabilitasyon programı sırasında kalp hastalığı olan bireylere hipertansiyonun kontrolünün önemi, kullanılan ilaçlar ve yan etkileri, kan basıncını iyileştirecek yaşam tarzı değişikliklerinin önemi ve kan basıncı ölçüm cihazlarının kullanımını öğretilmektedir.

Kalp hastalığı olan bireylerin yaklaşık %26'sında diyabet bulunmaktadır ve bu hastaların çoğunluğunda (%93) başka bir ilişkili risk faktörü (sigara içiciliği %16, hipertansiyon %54, hiperkolesterolemi %51, kilo fazlalığı %40, obezite %34) daha bulunmaktadır (Romon ve ark., 2008, ss. 140-147). Kardiyak rehabilitasyon programları, diyabeti kontrolünü sağlayarak iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu sayede, kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltılabilmektedir (Banzer ve ark., 2004, ss. 81-84).

8. Psikolojik ve sosyal danışmanlık: Kalp hastalığı olan bireyler sıklıkla hem morbidite hem de mortalite oranlarını etkileyebilecek düzeyde psikolojik ve sosyal sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Miyokard enfarktüsünü takiben hastaların %20 kadarında depresyon, anksiyete ve inkâr görülür. Kardiyak rehabilitasyon takibi sırasında hastalar, anksiyete, depresyon, madde bağımlılığı, ailevi veya diğer sosyal sorunların tespit edilebilmesi için rutin bir taramadan geçerler. Kardiyak rehabilitasyon merkezlerindeki multidisipliner ekipte yer alan sosyal hizmet uzmanları ve diğer uzmanlar, hastalara işe dönüşlerini ve normal yaşamlarını planlamaları için ihtiyaç duydukları bilgi ve yardımı sağlarlar. Hastaların bireysel sorunlarına özel tıbbi, psikolojik ve sosyal destek sunulur. Egzersiz eğitimi ile stres ve buna bağlı ölüm oranları azalmaktadır (Milani ve Lavie, 2007, ss. 799-806). Birçok kardiyak rehabilitasyon programı, hastaların stresli durumları tanımlamasına, bunlardan kaçınmasına ve bunlarla başa çıkmasına yardımcı olmak için stres yönetimi atölyeleri de sunmaktadır.

Egzersiz eğitiminin yanı sıra, birçok kardiyak rehabilitasyon programı meditasyon, gevşeme ve nefes egzersizleri, yoga gibi stres azaltma tekniklerini de içerebilmektedir.

Kardiyak rehabilitasyon ziyaretleri sırasında hastalar tarafından sıklıkla dile getirilerek tartışılan diğer konular arasında cinsel işlev bozukluğu, alkol tüketimi ve stres yönetimi yer almaktadır (Mampuya, 2012, ss. 38-49).

Dünya Sağlık Örgütü'nün geçtiğimiz 10 yıl içerisinde yapmış olduğu çalışmalara göre en sık karşılaşılan ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (Zheng ve ark., 2019, ss. 1-7). Günümüzde kalp hastalığı olan bireylerde kardiyak rehabilitasyonun fiziksel kuvveti ve koroner ateroskleroz gelişimini önlemedeki önemi açıkça ortadadır. Her hasta kendi fiziki durumuna ve çevresel koşullarına uygun olan kardiyak rehabilitasyon programı modellerine katılım gösterebilmektedir (Tian ve ark., 2019, ss. 27-33). Diğer yünden, kardiyak rehabilitasyonun hastaların mevcut tedavilerinin devamı niteliğinde olduğu da önemle vurgulanmaktadır (Anchah ve ark., 2017, ss. 10).

Günümüzde kardiyak rehabilitasyon üç evreye ayrılmaktadır (Astley ve ark., 2017, ss. 236-243):

Birinci evre: Kalp hastalığı olan birey hastanede yatarken başlar ve erken mobilizasyon, değerlendirme ve rehabilitasyon rehberliğinden oluşmaktadır.

İkinci evre: Ayaktan tedavi şeklinde rehabilitasyon sürecidir; bu evre hastaneden taburcu olduktan sonraki 2-6 haftayı içerir. Bu evrede kardiyopulmoner fonksiyonların değerlendirilmesinin ardından hastalara bireyselleştirilmiş egzersiz programları hastanede gözetim altında uygulanmaktadır. Egzersiz eğitimine paralel olarak hastalara yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedaviler de uygulanmaktadır.

Üçüncü evre: Ev ve/veya toplum temelli rehabilitasyonu kapsamaktadır. Temel amaç ikinci evre rehabilitasyon programının etkisini pekiştirmek ve hastalar için daha güvenli bir egzersiz ortamı sağlayarak daha sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemelerine yardımcı olmaktır.

3. Kardiyak Rehabilitasyonda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Eğitimi

Sistematik olarak yapılan egzersizler de dahil olmak üzere düzenli yapılan fiziksel aktivite, çoğu kardiyovasküler hastalık için tedavinin önemli bir bileşeni olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıklara ve diğer tüm nedenlere bağlı mortalite oranında azalma ile ilişkilidir. Diğer yünden günümüzde toplumlarda obezite ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler

hastalık riskinde artış ile hareketsiz bir yaşam tarzına yönelik eğilim söz konusudur (Pelliccia ve ark., 2021, ss. 17-96). 2020 yılının başlarından bu yana tüm dünyada olumsuz etkisini sürdürmekte olan COVID-19 pandemisine bağlı olarak da tüm dünyada uygulanan çeşitli kısıtlamalar ve karantinalar sonucunda toplumun her kesiminde fiziksel aktiviteler ciddi düzeyde azalmış, günlük sedanter davranışlar artmış ve tüm bunların sonucunda bireylerin psikolojik durumları da negatif yönde etkilenmiştir (Barğı ve ark., 2021, ss. 159-168; Daşdemir ve Suner-Keklik, 2021, ss. 1-7; Runacres ve ark., 2021, ss. 11286). Dolayısıyla içinde yaşadığımız çağda, bireylerin fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz yapmaya teşvik edilmesi her zamankinden daha önemlidir (Pelliccia ve ark., 2021, ss. 17-96).

Oldukça nadir olmasına rağmen, egzersiz, özellikle daha önce sedanter olan veya şiddetli kardiyovasküler hastalığı olan kalp hastalarında ani kardiyak arresti tetikleyebilir (Chugh ve Weiss, 2015, ss. 493-502). Bu sebeple kalp hastalığı olan bireylere fiziksel aktivite danışmanlığı ve egzersiz eğitimi uygulanmadan önce bu bireylere detaylı değerlendirmeler ve semptomla sınırlı egzersiz testi yapılması hayati önem taşımaktadır. Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin sağlık için önemli yararları olmasına rağmen, yoğun egzersiz altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığında yaşamı tehdit eden ventriküler aritmileri tetikleyebilmektedir. Her düzeyde ve yaştaki bireyler için egzersiz yaparken kardiyovasküler açıdan güvenliğin sağlanması ve takip, sıklıkla önlenilebilir olan ani kardiyak ölümlerden kaçınmak için zorunludur. Aşağıdaki Tablo 3'te egzersizle ilişkili olarak ortaya çıkabilen major kardiyovasküler olaylar verilmiştir (Pelliccia ve ark., 2021, ss. 17-96):

Tablo 3. Egzersizle ilişkili olarak görülebilen major kardiyovasküler olaylar

| |
|---|
| 1. Ani kardiyak arrest |
| 2. Ani kadiyak ölüm |
| 3. Akut koroner sendromlar <ul style="list-style-type: none"> • Miyokard iskemisi • Miyokard enfarktüsü • Geçici iskemik atak • Serebrovasküler olaylar • Supraventriküler taşiaritmiler |

Egzersiz ve fiziksel aktivite sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da birbirinden farklı anlamlara sahiptirler. Fiziksel aktivite, iskelet kası tarafından üretilen ve enerji harcamasıyla sonuçlanan vücut hareketidir. Egzersiz veya egzersiz eğitimi ise, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini iyileştirmek veya korumak için amaçlarına yönelik olarak yapılandırılmış olan tekrarlayıcı fiziksel aktivitedir. Egzersiz eğitimi programının temel ilkeleri “tip, sıklık, şiddet ve süre” kavramları kullanılarak tanımlanmaktadır:

Egzersiz tipi: Egzersizler; geleneksel olarak dayanıklılık veya direnç (kuvvet) egzersizleri, metabolik olaylarla olan ilişkisine göre aerobik veya anaerobik egzersizler, kas kontraksiyon tipine göre de izotonik [dirence karşı kas boyunu kısaltarak kontraksiyon cevabı oluşturur (konsantrik) ya da dirence karşı kas boyunu uzatarak kontraksiyon cevabı oluşturur (eksantrik)] veya izometrik (statik veya kasın uzunluğunda değişiklik olmadan kontraksiyon cevabı oluşur) egzersizler olarak sınıflandırılır. Endürans eğitimi, kuvvet veya dirençli egzersiz eğitimi, çeviklik, esneklik, koordinasyon ve denge eğitimleri şeklinde de egzersizleri sınıflandırmak mümkündür (Vanhees ve ark., 2012a, ss. 670-686; Vanhees ve ark., 2012b, 1005-1033).

- **Aerobik egzersiz:** Dinamik aktiviteler sırasında geniş kas gruplarını dahil edildiği kalp hızını ve enerji tüketimini artıran egzersizlerdir. Hafif ile orta şiddette yapılan bisiklete binme, koşma ve yüzme aerobik egzersizlere birer örnektir (Vanhees ve ark., 2012a, ss. 670-686). Aerobik egzersiz sürekli ve aralıklı (interval) olarak planlanabilmektedir. Aralıklı aerobik egzersiz eğitim programları dinlenme araları içeren yüksek şiddetli egzersizlerdir. Aralıklı aerobik egzersiz eğitim programları; kardiyopulmoner, periferik ve metabolik sistemler üzerinde sürekli aerobik egzersiz eğitim programlarına göre daha fazla yük oluşturmaktadır. Bu sebeple klinik olarak stabil olan kalp hastalarında uygulanması önerilmektedir (Arena ve ark., 2013, ss. 95-105).

Algılanan eforun şiddeti ve kalp hızı gibi değerlerdeki artışa göre aerobik egzersizler farklı şiddetlerde uygulanabilmektedir. Çok yüksek şiddetli egzersizler ise anerobik metabolizmayı kullanarak çalışmaktadır (Pelliccia ve ark., 2021, ss. 17-96).

Tablo 4. Maksimum egzersiz testi ve eğitim alanlarına göre aerobik egzersizler için egzersiz şiddeti endeksleri

| | Egzersiz Şiddeti | | | |
|------------------------------|------------------|---------|-----------------|---------------------------|
| | Düşük | Orta | Yüksek | Çok yüksek |
| Maks VO ₂ (%) | <40 | 40-69 | 70-85 | >85 |
| Maks kalp hızı (%) | <55 | 55-74 | 75-90 | 90 |
| Kalp hızı rezervi (%) | <40 | 40-69 | 70-85 | 85 |
| Algılanan efor ölçeği (0-20) | 10-11 | 12-13 | 14-16 | 17-19 |
| Eğitim alanı | Aerobik | Aerobik | Aerobik, Laktat | Aerobik, Laktat, Anerobik |

- **Anaerobik egzersiz:** Egzersiz sırasında gereksinim duyulan enerji metabolizmasının büyük çoğunluğunun anaerobik glikoliz aracılığı ile sağlandığı yüksek yoğunluklu aktivitelerdir. Aralıklı yüksek şiddetli

egzersizler örnek gösterilebilmektedir (Vanhees ve ark., 2012b, 1005-1033).

Egzersizin sıklığı: Orta düzeyde egzersizin haftanın çoğu gününde ve bir haftada en az 150 dakika olarak yapılması önerilmektedir.

Egzersizin şiddeti: Mutlak şiddet, egzersiz sırasında enerji harcaması oranını ifade eder ve genellikle kcal/dk. veya metabolik eşdeğerler (MET) olarak belirlenir (Vanhees ve ark., 2012a, ss. 670-686). Göreceli egzersiz şiddeti, bir bireyin egzersiz sırasında sürdürülen maksimum gücünün (yükünün) bir kısmını ifade eder ve genellikle bir kardiyopulmoner egzersiz testi ile elde edilen maksimum aerobik kapasitenin (maks VO_2) yüzdesi olarak belirlenir. Ayrıca, egzersiz şiddeti bir egzersiz testi sırasında kaydedilen maksimum kalp hızının (maks KH) yüzdesi olarak da ifade edilebilir veya denklem [maks KH= 220-yaş] üzerinden tahmin edilebilir (Lavie ve ark., 2009, ss. 373-383). Alternatif olarak, egzersiz şiddeti bireyin kalp hızı rezervinin yüzdesine (Karvonen formülü) göre ifade edilebilir. Beta-bloker ilaç kullanan bireylerde egzersiz şiddeti; ilaç kullanılırken yapılan egzersiz testinden elde edilen kalp hızı kullanılarak, algılanan efor ölçeği (Borg ölçeğinde: 12-14 puan) aracılığıyla veya konuşma testi kullanılarak belirlenir (Vanhees ve Stevens, 2006, ss. 78-79).

Egzersizin süresi: Egzersiz şiddeti, egzersiz süresi ile ters orantılıdır. Egzersiz seanslarının sıklığı ve egzersiz periyodunun süresi, egzersiz eğitimi programının toplam enerji harcamasını sağlar. Rehberlere göre bir haftada yapılan fiziksel aktiviteler en az 1000 kcal veya 10 MET/saat sürmelidir. Egzersizde ilerleme haftalık olarak egzersiz şiddetinde %2,5'lük artış veya egzersiz süresinde 2 dakikalık artış ile sağlanmalıdır. Ancak egzersizlerin ilerleme hızı bireylerin biyolojik adaptasyonuna göre özelleştirilmelidir (Warburton ve ark., 2005, ss. 1080-1084). Egzersizlere adaptasyonun bireyin yaşı, genetiği, fiziksel uygunluk düzeyi ve hidrasyon, sıcak, soğuk ve rakım gibi çevresel faktörlerden de etkilendiği dikkate alınmalıdır.

Kardiyovasküler risk faktörü veya kalp hastalığı olan her bireyin orta seviyede fiziksel aktiviteye ve egzersiz eğitimine katılımı önerilmektedir (Pelliccia ve ark., 2021, ss. 17-96). Egzersiz eğitimi uygulanan bireylerde kardiyovasküler iyilik hali, kilo kontrolü, egzersiz kapasitesi ve esneklikte artış, kuvvet, endurans ve genel vücut fonksiyonlarında gelişme sağlanabilmektedir. Kardiyak rehabilitasyonda egzersiz eğitimi ise birincil önleme ve kardiyovasküler olay sonrası tedavi bileşenleri içerisinde yer almaktadır (Mampuya, 2012, ss. 38-49). Fiziksel uygunlukta her 1 MET'lik artış elde edildiğinde kardiyovasküler mortalite riski %19 oranında azalmaktadır (Lee ve ark., 2011, 2483-2490). Bu sebeple, her yaştan sağlıklı yetişkinler ve bilinen kalp hastalığı olan bireyler, haftanın çoğu

gününde ve toplamda en az 150 dakika orta şiddetli egzersiz yapmalıdırlar.

3. Kardiyak Rehabilitasyonda Alternatif Egzersiz Uygulamaları

Kardiyak rehabilitasyon programında egzersiz eğitiminin etkinliği ve geçerliliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak kalp hastaları bu programlara devam ve uyum sağlama, programları sürdürme konularında sorunlar yaşamaktadır. Bu sebeple geçtiğimiz yıllarda alternatif egzersiz uygulamaları arayışına girilmiştir ve 1990 yılına doğru kalp hastalarının rehabilitasyon programlarında alternatif tedavilere yönelim artmıştır (Uysal, 2016, ss. 69-83). Kardiyak hastalıklarda sıklıkla tercih edilen alternatif egzersiz uygulamalarından bazıları aşağıda sunulmuştur:

3.1. Çigong ve tai chi: Son yıllarda, standart egzersiz uygulamalarını içeren rehabilitasyon programlarına alternatif egzersiz uygulamaları arayışında olan kalp hastaları çigong ve tai chi gibi geleneksel Çin egzersizlerine yönelmeye başlamıştır (Salmoirago-Blotcher ve ark., 2017, ss. e006603). Çigong; nefes egzersizleri, meditasyon ve yavaş uygulanan fiziksel egzersizlerden oluşan eski bir iç savaş tekniğidir. Ekipman gerektirmeden her an her yerde uygulanabilir. Nefes egzersizleri ile fiziksel egzersizlerin birleştirilerek uygulanmasını sağlar. Bu nedenle çigongun kardiyak rehabilitasyonda umut vadeden bir rehabilitasyon tekniği olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Yao ve ark., 2021, ss. 1068623). Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada maksimum oksijen tüketimini arttırdığı, fonksiyonel performansı ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği de görülmüştür (Chen ve ark., 2020, ss. 2034625). Tai chi egzersizleri de çigong tekniğinden türetilmiştir (Chen ve ark., 2020, ss. 2034625). Gevşeme ve nefes egzersizleri eşliğinde hafif vücut hareketlerine dayanarak uygulanan tai chi (Wayne ve Kaptchuk, 2008, ss. 95-102), kardiyak rehabilitasyona katılamayan hastalar için umut verici bir egzersiz seçeneği olabilmektedir (Salmoirago-Blotcher ve ark., 2017, ss. e006603). Diğer yönden, kardiyak rehabilitasyonda uygulanan çigong ve tai chi egzersizlerinin kronik kalp rahatsızlığı bulunan hastaların fiziksel performansını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği de bildirilmektedir (Wang ve ark., 2016, ss. e002562.). Tai chi ve çigong'un aerobik egzersize benzer kardiyak değişiklikler oluşturduğu da belirtilmektedir (Chen ve ark., 2020, ss. 2034625).

3.2. Su tedavisi: Suya daldırılmış birey suyun basıncına maruz kaldığı için kanı, venöz ve lenfatik sistemlerinden yukarı yani merkeze doğru yer değiştirir; kan önce uyluklara, sonra karın boşluğundaki damarlara ve nihayet göğüs boşluğunun büyük damarlarına ve kalbe gider. Birey ksifoide kadar daldırıldığında santral venöz basınç artar. Nötr ısıda veya soğuk suya daldırma sırasında artan kalp dolumunun ve azalan kalp hızının bir sonucu olarak nabız basıncında artış olur (Gabrielsen ve ark., 2000, ss. R1583-1588). Boyun seviyesine kadar daldırma sırasında merkezi kan

hacmi yaklaşık 0,7 L (%60), kalbin hacmi %27-30 oranında ve de sonuçta atım hacmi de %35 oranında artar. Bu sırada, ortalama havuz sıcaklığında, kalp hızı tipik olarak %12-15 oranında düşer (Haffor ve ark., 1991, ss. 123-127). Bu düşüş değişkendir ve azalma miktarı su sıcaklığına bağlıdır. Ilık suda, kalp hızı genellikle önemli ölçüde artar ve bu durum yüksek sıcaklıkta kalp debisinin daha da artmasına katkıda bulunur (Weston ve ark., 1987, ss. 613-616). Suda koşu bandında belirli bir yürüme hızındaki (53 m/dk.) oksijen tüketimi (VO_2) karada olduğundan 3 kat daha fazladır, bu nedenle suda oluşan eğitim etkisi karada yapılan eğitime göre daha yavaş bir hızda bir elde edilebilir (Gleim ve Nicholas, 1989, ss. 248-252). Karada olduğu gibi sudaki metabolik şiddet, kalp hızı izlenerek belirlenebilir.

Klavikulaya kadar daldırma sırasında kalp debisi yaklaşık 1.500 mL/dk. artar ve bunun %50'si artan kas kan akışına yönlendirilir (Weston ve ark., 1987, ss. 613-616). Bu derinliğe daldırma yaklaşık 100 mL/atım'lık bir kardiyak atım hacmi ürettiğinden, 86 atım/dk.'lık bir dinlenme nabızı 8,6 L/dk.'lık bir kalp debisi ve halihazırda artan bir kardiyak iş yükü üretir (Weston ve ark., 1987, ss. 613-616).

Nötral sıcaklıklarda boyuna kadar daldırma sırasında, azalmış sempatik vazokonstriksiyon hem periferik venöz tonusu hem de sistemik vasküler direnci %30 oranında azaltır. Bu durum, diyastol sonu basınçlarını azaltır. Sistolik kan basıncı artan iş yükü ile artar, ancak bu artış karadakinine göre genellikle suda yaklaşık %20 daha azdır (Weston ve ark., 1987, ss. 613-616). Çoğu çalışma, normal havuz sıcaklıklarına daldırma sırasında ya ortalama kan basıncında herhangi bir değişiklik olmadığını ya da basınçlarda bir düşüş olduğunu göstermektedir. Kan basıncı normal olan hastalara göre sodyuma duyarlı hipertansiyon hastalarında kan basıncında daha büyük düşüşler (18-20 mmHg) görülürken sodyuma duyarlı olmayan hastaların kan basıncında daha küçük düşüşler (5-14 mmHg) görülmektedir. Toplumdaki yaygın inanışın aksine, 31-38 °C arasındaki havuz sıcaklıklarında uygulanan su tedavisi hem kan basıncı normal olan hem de hipertansiyonu olan hastalar için güvenli ve potansiyel olarak terapötik bir ortamdır. Ayrıca genellikle enfarktüs ve iskemik kardiyomiyopati sonrası kardiyak rehabilitasyonda su ortamlarının kullanımını desteklenmektedir. Şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda (ortalama ejeksiyon fraksiyonu: %16-34) sıcak bir ortama maruz kalmak periferik vazodilatasyona, vasküler dirençte ve kardiyak ardyükte azalmaya neden olarak iyileştirici etkiye sahiptir. Sıcak su banyosuna (41°C) 10 dakikalık tek bir daldırma sırasında hem pulmoner uç basıncı hem de sağ atriyal basınç %25 oranında düşerken kalp debisi ve atım hacmi birlikte artmaktadır (Tei ve Tanaka, 1996a, ss. 29-30). Dört hafta boyunca 5 gün/hafta ve 1-2 defa/gün şeklinde sıcak suya daldırma veya sauna banyosu uygulamasını takiben hastalarda sol ventrikül diyastol sonu boyutunda azalmanın eşlik ettiği ejeksiyon fraksiyonunda yaklaşık

%30'luk iyileşme görülmektedir, ayrıca hastaların genel iyilik hali ile uyku ve yaşam kaliteleri de iyileşmektedir (Tei ve Tanaka, 1996b, ss. 67-69). Sistolik konjestif kalp yetmezliği olan yaşlı bireylerin çoğunun sıcak suya daldırma sırasında kalp debisinde ve ejeksiyon fraksiyonlarında artış gösterilmiştir (Cider ve ark., 2006, ss. 308-313).

Suya tam daldırma sırasında kardiyak genişleme mekanik olarak kapak yetmezliği problemini daha da kötüleştirebilir. Bu sebeple, şiddetli kapak yetmezliği olan hastalara su tedavisi uygularken daha dikkatli olunmalıdır. Bazı çalışmalarda su tedavisinin, çok şiddetli veya kontrolsüz kalp yetmezliği olan veya çok yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş bireyler için güvenli olmayabileceği de bildirilmiştir (Meyer, 2006, ss. 817-818; Meyer ve Bücking, 2004, ss. 2017-2023). Bununla birlikte, hafif ve orta dereceli kalp yetmezliği olan bireylerde su ve termal tedavilerin çok faydalı bir alternatif rehabilitasyon tekniği olabileceği de bildirilmektedir (Mussivand ve ark., 2008, ss. 180-186). Sonuç olarak, su tedavisi, sıcak küvete daldırma ve derin banyo kompanse edilemeyen konjestif kalp yetmezlik veya çok yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş bireylerde kontrendikasyon olarak belirlenmiştir. Tipik olarak kullanılan programlar, nötral sıcaklığı olan ortamda hafif ile orta düzeylerde aerobik egzersiz uygulamasını içermektedir. Su içi egzersiz uygulamaları sırasında alt ekstremitelerin ve omurganın yerçekimine karşı ağırlık taşıma durumu azalmaktadır. Bu avantajından dolayı su içi egzersiz uygulamaları kalp hastalığı olan bireylere hafif ve orta şiddette egzersiz yapma imkânı sunmaktadır (Becker, 2009, ss. 859-872). Koroner arter hastalarına uygulanan 12 haftalık su içi dairesel egzersiz programının spor salonunda yapılan egzersiz eğitimine benzer düzeyde hastalarda aerobik kapasiteyi, alt ekstremita kas kuvvetini ve vücut yağ kütesini iyileştirmektedir (Scheer ve ark., 2021, ss. 284-290). Egzersiz sonrasında sıcak veya soğuk suya daldırma bireylerde kardiyometabolik değişiklikler oluşturarak kardiyovasküler zindeliği artırır; sıcak suya daldırma ise egzersize uyumu kolaylaştırır ve egzersiz sonrası toparlanmayı hızlandırır (Russell ve ark., 2021, ss. 759240).

3.3. Sanal gerçeklik: Kardiyak rehabilitasyonun morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiş olmasına rağmen, birçok uygun hasta kardiyak rehabilitasyon programına katılamamaktadır. Ayrıca, tedaviye katılan birçok hasta da rehabilitasyon sürecini tam olarak tamamlayamamaktadır. Tüm bunlar, sosyoekonomik faktörlerden, hastaların bakımlarının önemini anlayamamalarından ve bakımlarını sürdürmek için motivasyon eksikliğinden kaynaklanır. Günümüzde teknolojinin gelişmesiyle birlikte rehabilitasyon programlarına sanal gerçeklik gibi yeni uygulamalar dahil olmaya başlamıştır. Rehabilitasyon programları bu şekilde daha eğlenceli hale getirebilir, evde ve hastanede rahatlıkla birçok hasta tarafından

uygulanabilir. Diğer yünden, sanal gerçeklik daha önce birçok sağlık bakımı ile ilgili alanlarda kullanılmış olmasına rağmen kardiyak rehabilitasyon ile nadiren kullanılmıştır (Gulick ve ark., 2021, ss. e23882). Bazı çalışmalarda hastaların evde fiziksel aktivitelerine devam ettikleri üçüncü evre kardiyak rehabilitasyon ile sanal gerçeklik incelenmiştir. Birincil rehabilitasyon programını tamandıktan sonra sanal gerçeklik uygulamasıyla egzersiz uygulamalarına devamlılık açısından hastaların %64'ünün istekli olduğu da bilinmektedir (Vieira ve ark., 2018, ss. 112-123). Sanal gerçeklik yürüyüş parkurunun koşubandında yapılan egzersiz eğitimi ile sabit bisiklet, eliptik bisiklet ve el kürek cihazlarıyla yapılan egzersizlerden oluşan standart kardiyak rehabilitasyon programı hastaların egzersiz kapasitesini ve memnuniyetlerini iyileştirme konusunda benzer etkiye sahip bulunmuştur (Gulick ve ark., 2021, ss. e23882). Koroner arter hastalığı olan bireylerde 6 ay boyunca evde uygulanan faz III kardiyak rehabilitasyon programına özel egzersizlerin sanal gerçeklik veya buklet şeklinde verilerek karşılaştırıldığı bir çalışmada fonksiyon, yaşam kalitesi, anksiyete ve stres üzerine etkiler incelenmiştir. Sonuçta, sanal gerçeklik ile egzersiz uygulamasının, seçici dikkat ve çatışma çözme yeteneğini geliştirdiği bildirilmiştir. Sanal gerçeklik egzersizleri ile kardiyak rehabilitasyonunun, yürütme işlevi üzerindeki potansiyeli ortaya çıkarılmıştır (Vieira ve ark., 2018, ss. 112-123). Sanal gerçeklikle ilgili çalışmaların çoğu, kalp atış hızında artış, daha az ağrı, daha fazla yürüme yeteneği, daha yüksek enerji seviyeleri, fiziksel aktivitede artış ve motivasyon ve bağlılıkta iyileşme olduğunu göstermektedir. Sanal gerçeklik ve video oyunlarının kullanımı, kardiyak rehabilitasyonun farklı aşamalarında kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda egzersiz eğitiminin tamamlayıcı araçları olarak düşünülebilir (García-Bravo ve ark., 2021, ss. 448-457).

3.4. Müzik tedavisi: Sanılanın aksine müzik tedavisi eski bir tedavi şeklidir. Tüm uygarlık tarihi boyunca, müziğin her zaman belirli iyileştirici güçleri olduğu düşünülmüştür. Müzikte fiziksel ve zihinsel iyileşmeyi bağlayan yönler bulunmaktadır. Daha sonraki yüzyıllarda, “müzikal organ-tropizm” kavramı doğmuştur, çünkü müziğin türüne göre kardiyovasküler, solunum ve nöroendokrin sistemleri üzerindeki etkiler değişmektedir. Yapılan araştırmalar, müziğin, kalp aktivitesi, kan basıncı ve nefes almadaki değişikliklerle birlikte duyguları ve ruh hallerini güçlü bir şekilde uyandırabildiğini ve değiştirebildiğini göstermiştir. Ayrıca müzik, kalp fonksiyonunu düzenlediği bilinen beyin yapılarında (amigdala, hipotalamus, insular ve orbitofrontal korteks) aktivite değişiklikleri üretir (Montinari ve ark., 2018, ss. 98-102). Müzik deneyimlerini, danışmanlığını ve müzik destekli gevşeme ve imgelemeyi içeren müzik tedavisinin ayaktan takiple uygulanan kardiyak rehabilitasyona ek olarak uygulandığı hastalarda, müzikli rehabilitasyon programı öncesi ve sonrası sistolik kan

basıncında değişiklikler oluşmuştur. Kardiyak rehabilitasyon programına ek olarak müzik tedavisine katılım ile sağlık durumunda iyileşmeler olduğu da bildirilmiştir (Mandel ve ark., 2007, ss. 176-197). Kardiyotorasik cerrahiden 6-15 hafta sonra başlayan kardiyak rehabilitasyon programına dahil edilen 6 haftalık müzik tedavisinin iyileşme sürecini hızlandırdığı ve rehabilitasyon programını güçlendiren alternatif bir uygulama olduğu bildirilmiştir (Short ve ark., 2013, ss. E74-81).

3.5. Pilates: Pilates eğitimi, 20. yüzyılın başlarından bu yana, günlük yaşam aktiviteleri için gerekli olan özellikle lumbal ve pelvik bölgelerdeki kasların kuvvetini, esnekliğini ve kas kontrolünü geliştirmek için tasarlanmış bir egzersiz şekli olarak kullanılmaktadır (Wells ve ark., 2012, ss. 253-262). Nefes kontrolü, beden kontrolü ve farkındalığı, core bölge çalışmalarından oluşan bütüncül bir egzersiz bileşimidir. Yer minderleri (mat) üzerinde yapılan pilates lastik bantlar ve İsviçre topları gibi aksesuarlarla veya aksesuarlar olmadan zeminde yapılırken, cihazla yapılan pilates yay gerilimini değiştirerek ve farklı vücut pozisyonlarını benimseyerek (yatarken, otururken ve ayakta dururken) yüklerin daha iyi ayarlanmasını sağlayan özel ekipman kullanılarak gerçekleştirilir (Wells ve ark., 2012, ss. 253-262). Pilates egzersizleri max VO_2 'ini ve kardiyorespiratuar zindeliği artırır. Bu nedenle hem sağlıklı bireylerde hem de belirli rahatsızlıkları olan bireylerde etkili bir alternatiftir. Ayrıca rehabilitasyon programlarında sıklıkla tercih edilen aerobik egzersize göre hastalar tarafından daha fazla tolere edildiği de bildirilmektedir (Fernández-Rodríguez ve ark., 2019, ss. 1761). Kalp yetmezliği olan hastalarda 16 hafta boyunca uygulanan hem 30 dakikalık aerobik egzersiz eğitimini içeren geleneksel kardiyak rehabilitasyon programı hem de yer minderinde uygulanan pilates eğitimi sonucunda hastaların egzersiz yapma süresi artmaktadır. Pilates uygulanan kalp yetmezliği hastalarında geleneksel kardiyak rehabilitasyon programına katılanlara kıyasla zirve VO_2 , ventilasyon ve oksijen nabızı artar. Pilates eğitiminin halihazırda standart medikal tedavi almakta olan kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasiteyi artıran faydalı bir alternatif egzersiz uygulaması olabileceğini düşünülmektedir (Guimarães ve ark., 2012, ss. 351-356). Hipertansiyonun yönetiminde egzersiz tedavisi önemli bir konservatif stratejidir. Hipertansiyonu olan hastalarda 12 hafta boyunca 2 seans/hafta, 60 dk./seans şeklinde cihazla yapılan Pilates eğitim programı kan basıncında herhangi bir değişiklik oluşturmazken kalp hızını ve kreatin kinaz aktivitesini azaltmaktadır (Santos ve ark., 2020, ss. 496-502). Kardiyorespiratuar sistemin düzenlenmesi açısından kardiyak rehabilitasyon uygulamalarına pilates egzersiz eğitiminin eklenmesi önerilmektedir.

3.6. Yoga: Fiziksel duruşlar (asana), nefes egzersizleri (pranayama) ve meditasyonun (dhyana) birleşimi olan yoga, bir zihin-beden egzersizi

biçimi olarak kabul görmüştür. Yoganın sistemik inflamasyon, stres, kardiyak otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri olduğu, mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple yoga, kardiyovasküler hastalık yönetimi algoritmalarına dahil edilebilecek faydalı bir yaşam tarzı müdahalesi olarak umut vaat etmektedir (Guddeti ve ark., 2019, ss. 146-152). Koroner arter hastalığı olan hastalar için yoga eğitimi, risk faktörlerinin kontrolü, diyet kontrolü ve orta düzeyde aerobik egzersiz eğitimi içeren yaşam tarzı değişikliği herhangi bir yan etki gözlenmeksizin oldukça faydalıdır; bir yıl içerisinde bu hastaların egzersiz kapasitesinde iyileşme, anginal epizod sayısında, serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde ve vücut ağırlığında önemli bir azalma görülmektedir. Yoga yapan koroner arter hastalarında revaskülarizasyon prosedürleri (koroner anjiyoplasti veya baypas cerrahisi) daha az sıklıkla gerekmektedir. Ayrıca hastaların semptomatik durumu, fonksiyonel sınıfı ve risk faktörü profilini iyileşir. Sonuçta, yoga eğitimi ile takip edilen ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda aterosklerotik lezyon önemli ölçüde gerilerken, hastalığın ilerlemesi de gecikmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan primer ve sekonder olarak korunmada yoga yararlıdır (Pal ve ark., 2011, ss. 122-127; Manchanda, 2014, ss. 487-489).

Yoganın kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerine etkileri belirgindir; sistolik ve diyastolik kan basıncını, kalp hızını, solunum hızını, bel çevresini, bel/kalça oranını, total kolesterolü, HDL kolesterolu, VLDL kolesterolü, trigliseritleri, HbA1c'yi ve insülin direncini iyileştirir (Cramer ve ark., 2014, ss. 170-183; Siu ve ark., 2015, ss. 40). Sol ventrikül disfonksiyonu olan akut miyokard enfarktüsü hastalarında kardiyak rehabilitasyon programına yoga eğitimini eklemek mümkündür; ancak ek yoga eğitiminin kardiyak fonksiyonu iyileştirmede ek bir faydasının olmadığını bildirilmektedir. Bununla birlikte, kardiyak rehabilitasyona yoganın eklendiğinde, hastaların depresyon ve anksiyetelerinin azaldığı, yaşam kalitelerinin iyileştiği görülmektedir (Sharma ve ark., 2020, ss. 918-927). Koroner arter hastalarının kardiyovasküler fonksiyonlarını, akciğer fonksiyonlarını ve difüzyon kapasitelerini yoga ile iyileştirmek mümkündür (Yadav ve ark., 2015, ss. 62-67). Koroner arter bypass greft cerrahisi sonrasında uygulanan standart kardiyak rehabilitasyon programına yoganın eklenmesi, yaşam kalitesinde daha iyi iyileşme ve stres düzeylerinde azalma sağlamaktadır (Amaravathi ve ark., 2018, ss. 44-52). Fiziksel duruşların olduğu veya olmadığı yoga eğitimi pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında herhangi bir yan etki gözlenmeksizin kısa süreli sistolik kan basıncını düşürebilmektedir. Bu sebeple, yoga klinik olarak stabil olan ve medikal tedavisini alan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında güvenli ve etkili bir alternatif egzersiz uygulamasıdır (Cramer

ve ark., 2018, ss. 833-839). Hipertansiyon olan bireylerde yoga ile kan basıncının kontrolü sağlanabilmektedir (Mizuno ve Monteiro, 2013, ss. 35-41). Kronik kalp yetmezliği olan bireylerde yoga eğitimi sonrasında zirve VO_2 artar, parasempatik aktivite ve yaşam kalitesi iyileşir, semptomatik aktivite azalır (Gomes-Neto ve ark., 2014, ss. 433-439; Krishna ve ark., 2014, ss. 14-16). Konjestif kalp yetmezliği olan bireylerde ödemi önlerken depresyonu iyileştirmektedir (Kubo ve ark., 2011, ss. 77-83). Modifiye edilmiş bir yoga programı, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörü olan hastalara psikososyal faydalar sağlamaktadır (Toise ve ark., 2014, ss. 48-62). Ayrıca yoga sonrasında paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan bireylerin yaşam kalitesi iyileşir, kan basıncı ve kalp hızı düşer (Wahlstrom ve ark., 2017, ss. 57-63; Wahlström ve ark., 2020, ss. 74-82).

4. Sonuç

Kardiyak rehabilitasyon programları kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin yaşam kalitesini iyileştirir, morbidite ve mortalite oranlarını azaltmada güvenli ve etkilidir. Ancak tüm bu bilinen etkinliğine rağmen, kardiyak rehabilitasyon programları kalp hastalığı olan bireylerde yeterince uygulanmamaktadır. Bu sebeple, kardiyak rehabilitasyon programlarına olan katılımı artırmak ve hasta profilini dikkate alarak bireyselleştirilmiş programların uygulanmasını sağlamak önemlidir. Yeni araştırma alanları, kardiyak rehabilitasyon programlarına katılım oranlarını artırırken kardiyak rehabilitasyon uygulamanın yeni yollarının keşfedilmesine de olanak sağlamıştır. Klinik ve bilimsel yararları gösterilmiş ve gösterilmeye devam etmekte olan alternatif tedavi yöntemleri arasında çigong, tai chi, su tedavisi, su içi egzersizler, sanal gerçeklik, müzik tedavisi, pilates ve yoga gibi egzersiz uygulamaları yer almaktadır. Tüm bu alternatif uygulamalar kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde tek başına veya konvansiyonel kardiyak rehabilitasyon programlarına eklenerek güvenli kullanılabilir. Teknolojinin ilerlediği çağımızda kardiyovasküler risk faktörüne sahip olan veya kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin kardiyak rehabilitasyon programlarından daha etkili ve çok yönlü bir şekilde faydalanmalarını sağlamak için kardiyak rehabilitasyon programlarına yeni teknolojilerin ve alternatif yaklaşımları içeren yeni egzersiz rejimlerinin eklenmesini tavsiye etmekteyiz.

5. Kaynaklar

- Amaravathi, E., Ramarao, NH., Raghuram, N., & Pradhan, B. (2018). Yoga-based postoperative cardiac rehabilitation program for improving quality of life and stress levels: fifth-year follow-up through a randomized controlled trial. *Int J Yoga*, 11(1), 44-52.
- Anchah, L., Hassali, MA., Lim, MSH., Ibrahim, MIM., Sim, KH., & Ong, TK. (2017). Health related quality of life assessment in acute coronary syndrome patients: the effectiveness of early phase I cardiac rehabilitation. *Health Qual Life Outcomes*, 15(1), 10.
- Arena, R., Myers, J., Forman, DE., Lavie, CJ., & Guazzi, M. (2013). Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure?. *Heart Fail Rev*, 18(1), 95-105.
- Astley, CM., Neubeck, L., Gallagher, R., Berry, N., Du, H., Hill, MN., & Clark, RA. (2017). Cardiac Rehabilitation: Unraveling the Complexity of Referral and Current Models of Delivery. *J Cardiovasc Nurs*, 32(3), 236-243.
- Banzer, JA., Maguire, TE., Kennedy, CM., O'Malley, CJ., & Balady, GJ. (2004). Results of cardiac rehabilitation in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 93(1), 81-84.
- Barđı, G., Şahin, E., & Çimenli, Ç. (2021). Investigation of Stress, Anxiety, Depression And Physical Activity Levels In University Students Who Are Remotely Educated During Prolonged COVID-19 Pandemic Process. *IDU-HeS*, 4(2), 159-168.
- Becker, BE. (2009). Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *PM R*, 1(9), 859-872.
- Brennan, A. (1997). Efficacy of cardiac rehabilitation 2: Smoking and behaviour modification. *Br J Nurs*, 6(13), 737-740.
- Chen, X., Savarese, G., Cai, Y., Ma, L., Lundborg, CS., Jiang, W., Wen, Z., Lu, W., & Marrone, G. (2020). Tai chi and qigong practices for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2034625.
- Chugh, SS., & Weiss, JB. (2015). Sudden cardiac death in the older athlete. *J Am Coll Cardiol*, 65(5), 493-502.
- Cider, A., Sveälv, BG., Täng, MS., Schaufelberger, M., & Andersson, B. (2006). Immersion in warm water induces improvement in cardiac function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 8(3), 308-313.
- Cramer, H., Lauche, R., Haller, H., Steckhan, N., Michalsen, A., & Dobos, G. (2014). Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 173(2), 170-183.
- Cramer, H., Sellin, C., Schumann, D., & Dobos, G. (2018). Yoga in Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 115(50), 833-839.

- Daşdemir KA & Suner-Keklik S. (2021). Physical activity, sleep, and quality of life of patients with asthma during the COVID-19 pandemic. *J Asthma*, 1-7.
- Fernández-Rodríguez, R., Álvarez-Bueno, C., Ferri-Morales, A., Torres-Costoso, AI., Cavero-Redondo, I., & Martínez-Vizcaíno, V. (2019). Pilates Method Improves Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 8(11), 1761.
- Gabrielsen, A., Warberg, J., Christensen, NJ., Bie, P., Stadeager, C., Pump, B., & Norsk, P. (2000). Arterial pulse pressure and vasopressin release during graded water immersion in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278(6), R1583-1588.
- García-Bravo, S., Cuesta-Gómez, A., Campuzano-Ruiz, R., López-Navas, MJ., Domínguez-Paniagua, J., Araújo-Narváez, A., Barreñada-Copete, E., García-Bravo, C., Flórez-García, MT., Botas-Rodríguez, J., & Cano-de-la-Cuerda, R. (2021). Virtual reality and video games in cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Disabil Rehabil*, 43(4), 448-457.
- Gleim, GW., & Nicholas, JA. (1989). Metabolic costs and heart rate responses to treadmill walking in water at different depths and temperatures. *Am J Sports Med*, 17(2), 248-252.
- Gomes-Neto, M., Rodrigues Jr, ES., Silva Jr, WM., & Carvalho, VO. (2014). Effects of yoga in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*, 103(5), 433-439.
- Guddeti, RR., Dang, G., Williams, MA., & Alla, VM. (2019). Role of Yoga in Cardiac Disease and Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 39(3), 146-152.
- Guimarães, GV., Carvalho, VO., Bocchi, EA., & d'Avila, VM. (2012). Pilates in heart failure patients: a randomized controlled pilot trial. *Cardiovasc Ther*, 30(6), 351-356.
- Gulick, V., Graves, D., Ames, S., & Krishnamani, PP. (2021). Effect of a Virtual Reality-Enhanced Exercise and Education Intervention on Patient Engagement and Learning in Cardiac Rehabilitation: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*, 23(4), e23882.
- Haffor, AS., Mohler, JG., & Harrison, AC. (1991). Effects of water immersion on cardiac output of lean and fat male subjects at rest and during exercise. *Aviat Space Environ Med*, 62(2), 123-127.
- Krishna, BH., Pal, P., Pal, GK., Balachander, J., Jayasettiaseelon, E., Sreekanth, Y., Sridhar, MG., & Gaur, GS. (2014). Effect of yoga therapy on heart rate, blood pressure and cardiac autonomic function in heart failure. *J Clin Diagn Res*, 8(1), 14-16.
- Kubo, A., Hung, YY., & Ritterman, J. (2011). Yoga for heart failure patients: a feasibility pilot study with a multiethnic population. *Int J Yoga Therap*, (21), 77-83.

- Lavie, CJ., Thomas, RJ., Squires, RW., Allison, TG., & Milani, RV. (2009). Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*, 84(4), 373–383.
- Lee, DC., Sui, X., Artero, EG., Lee, IM., Church, TS., McAuley, PA., Stanford, FC., Kohl 3rd, HW., & Blair, SN. (2011). Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*, 124(23), 2483-2490.
- Mampuya, WM. (2012). Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2(1), 38-49.
- Manchanda, SC. (2014). Yoga--a promising technique to control cardiovascular disease. *Indian Heart J*, 66(5), 487-489.
- Mandel, SE., Hanser, SB., Secic, M., & Davis, BA. (2007). Effects of music therapy on health-related outcomes in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial. *J Music Ther*, 44(3), 176-197.
- Meyer, K., & Bücking, J. (2004). Exercise in heart failure: should aqua therapy and swimming be allowed? *Med Sci Sports Exerc*, 36(12), 2017-2023.
- Meyer K. (2006). Left ventricular dysfunction and chronic heart failure: should aqua therapy and swimming be allowed? *Br J Sports Med*, 40(10), 817-818.
- Milani, RV., & Lavie, CJ. (2007). Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med*, 120(9), 799-806.
- Mizuno, J., & Monteiro, HL. (2013). An assessment of a sequence of yoga exercises to patients with arterial hypertension. *J Bodyw Mov Ther*, 17(1), 35-41.
- Montinari, MR., Giardina, S., Minelli, P., & Minelli, S. (2018). History of music therapy and its contemporary applications in cardiovascular diseases. *South Med J*, 111(2), 98-102.
- Mussivand, T., Alshaer, H., Haddad, H., Beanlands, DS., Beanlands, R., Chan, KL., Higginson, L., Leenen, F., Ruddy, TD., Mesana, T., & Silver, MA. (2008). Thermal therapy: a viable adjunct in the treatment of heart failure? *Congest Heart Fail*, 14(4), 180-186.
- Pal, A., Srivastava, N., Tiwari, S., Verma, NS., Narain, VS., Agrawal, GG., Natu, SM., & Kumar, K. (2011). Effect of yogic practices on lipid profile and body fat composition in patients of coronary artery disease. *Complement Ther Med*, 19(3), 122-127.
- Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, JP., Corrado, D., Drezner, JA., Halle, M., Hansen, D., Heidbuchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, MF., Prescott, E., Rosos-Hesselink, JW., Stuart, GA., Taylor, RS., Thompson, PD., Tiberi, M., Vanhees, L., Wilhelm, M., & ESC Scientific Document Group. (2021).

- 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur heart J*, 42(1), 17-96.
- Rao, G., Burke, LE., Spring, BJ., Ewing, LJ., Turk, M., Lichtenstein, AH., Cornier, MA., Spence, JD., Coons, M., & American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Stroke Council. (2011). New and emerging weight management strategies for busy ambulatory settings: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the Society of Behavioral Medicine. *Circulation*, 124(10), 1182-1203.
- Rognmo, Ø., Hetland, E., Helgerud, J., Hoff, J., & Slørdahl, SA. (2004). High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 11(3), 216-222.
- Romon, I., Fosse, S., Eschwège, E., Simon, D., Weill, A., Varroud-Vial, M., Detournay, B., & Fagot-Campagna, A. (2008). Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France: the ENTRED study 2001. *Diabetes Metab*, 34(2), 140-147.
- Runacres, A., Mackintosh, KA., Knight, RL., Sheeran, L., Thatcher, R., Shelley, J., & McNarry, MA. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on sedentary time and behaviour in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 18(21), 11286.
- Russell, BM., Chang, CR., Hill, T., Cotter, JD., & Francois, ME. (2021). Post-exercise Warm or Cold Water Immersion to Augment the Cardiometabolic Benefits of Exercise Training: A Proof of Concept Trial. *Front Physiol*, 12, 759240.
- Salmoirago-Blotcher, E., Wayne, PM., Dunsiger, S., Krol, J., Breault, C., Bock, BC., Wu, WC., & Yeh, GY. (2017). Tai chi is a promising exercise option for patients with coronary heart disease declining cardiac rehabilitation. *J Am Heart Assoc*, 6(10), e006603.
- Santos, JMD., Filho, LFS., Carvalho, VO., Wichi, RB., & de Oliveira, ED. (2020). Hemodynamic and creatine kinase changes after a 12-week equipment-based Pilates training program in hypertensive women. *J Bodyw Mov Ther*, 24(4), 496-502.
- Scheer, A., Shah, A., de Oliveira, BIR., Moreno-Suarez, I., Jacques, A., Green, D., & Maiorana, A. (2021). Twelve weeks of water-based circuit training exercise improves fitness, body fat and leg strength in people with stable coronary heart disease: a randomised trial. *J Physiother*, 67(4), 284-290.
- Sharma, KNS., Pailoor, S., Choudhary, NR., Bhat, P., & Shrestha, S. (2020). Integrated yoga practice in cardiac rehabilitation program: a randomized control trial. *J Altern Complement Med*, 26(10), 918-927.

- Short, A., Gibb, H., Fildes, J., & Holmes, C. (2013). Exploring the role of music therapy in cardiac rehabilitation after cardiothoracic surgery: a qualitative study using the Bonny method of guided imagery and music. *J Cardiovasc Nurs*, 28(6), E74-81.
- Siu, PM., Yu, AP., Benzie, IF., & Woo, J. (2015). Effects of 1-year yoga on cardiovascular risk factors in middle-aged and older adults with metabolic syndrome: a randomized trial. *Diabetol Metab Syndr*, 7, 40.
- Smith Jr, SC., Benjamin, EJ., Bonow, RO., Braun, LT., Creager, MA., Franklin, BA., Gibbons, RJ., Grundy, SM., Hiratzka, LF., Jones, DW., Lloyd-Jones, DM., Minissian, M., Mosca, L., Peterson, ED., Sacco, RL., Spertus, J., Stein, JH., Taubert, KA., & World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. (2011). AHA/ACCF Secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 124(22), 2458-2473.
- Squires, RW., Gau, GT., Miller, TD., Allison TG., & Lavie CJ. (1990). Cardiovascular rehabilitation: status, 1990. *Mayo Clin Proc*, 65(5), 731-755.
- Tei, C., & Tanaka, N. (1996a). Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol*, 27(1), 29-30.
- Tei, C., & Tanaka, N. (1996b). Comprehensive therapy for congestive heart failure: a novel approach incorporating thermal vasodilation. *Intern Med*, 35(1), 67-69.
- Thomas, RJ., King, M., Lui, K., Oldridge, N., Piña, IL., Spertus, J., & ACC/AHA Task Force Members. (2007). AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/ secondary prevention services. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 27(5), 260-290.
- Tian, Y., Deng, P., Li, B., Wang, J., Li, J., Huang, Y., & Zheng, Y. (2019). Treatment models of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and related factors affecting patient compliance. *Rev Cardiovasc Med*, 20(1), 27-33.
- Toise, SCF., Sears, SF., Schoenfeld, MH., Blitzer, ML., Marieb, MA., Drury, JH., Slade, MD., & Donohue, TJ. (2014). Psychosocial and cardiac outcomes of yoga for ICD patients: a randomized clinical control trial. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37(1), 48-62.
- Türk Kardiyoloji Derneği. (2002). Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. Çevrimiçi <https://tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>
- Uysal, H. (2016). Kardiyovasküler hastalıklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp konusunda güncel yaklaşımlar. *Turk J Card Nur*, 7(2), 69-83.
- Vanhees, L., & Stevens, A. (2006). Exercise intensity: a matter of measuring or of talking? *J Cardiopulm Rehabil*, 26(2), 78-79.

- Vanhees, L., De Sutter, J., Geladas, N., Doyle, F., Prescott, E., Cornelissen, V., Kouidi, E., Dugmore, D., Vanuzzo, D., Börjesson, M., Doherty, P., & EA-CPR. (2012a). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol*, 19(4), 670-686.
- Vanhees, L., Geladas, N., Hansen, D., Kouidi, E., Niebauer, J., Reiner, Z., Cornelissen, V., Adamopoulos, S., Prescott, E., Börjesson, M., Bjarnason-Wehrens, B., Björnstad, HH., Cohen-Solal, A., Conraads, V., Corrado, D., De Sutter, J., Doherty, P., Doyle, F., Dugmore, D., Ellingsen, Ø., Fagard, R., Giada, F., Gielen, S., Hager, A., Halle, M., Heidbüchel, H., Jegier, A., Mazic, S., McGee, H., Mellwig, KP., Mendes, M., Mezzani, A., Pattyn, N., Pelliccia, A., Piepoli, M., Rauch, B., Schmidt-Trucksäss, A., Takken, T., van Buuren, F., & Vanuzzo, D. (2012b). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*, 19(5), 1005-1033.
- Vieira, Á., Melo, C., Machado, J., & Gabriel, J. (2018). Virtual reality exercise on a home-based phase III cardiac rehabilitation program, effect on executive function, quality of life and depression, anxiety and stress: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 13(2), 112-123.
- Wahlstrom, M., Karlsson, MR., Medin, J., & Frykman, V. (2017). Effects of yoga in patients with paroxysmal atrial fibrillation - a randomized controlled study. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 16(1), 57-63.
- Wahlström, M., Rosenqvist, M., Medin, J., Walfridsson, U., & Rydell-Karlsson, M. (2020). MediYoga as a part of a self-management programme among patients with paroxysmal atrial fibrillation - a randomised study. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 19(1), 74-82.
- Wang, XQ., Pi, YL., Chen, PJ., Liu, Y., Wang, R., Li, X., Chen, BL., Zhu, Y., Yang, YJ., & Niu, ZB. (2016). Traditional Chinese Exercise for Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*, 5(3), e002562.
- Warburton, DER., McKenzie, DC., Haykowsky, MJ., Taylor, A., Shoemaker, P., Ignaszewski, AP., & Chan, SY. (2005). Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 95(9), 1080-1084.
- Wayne, PM., & Kaptchuk, TJ. (2008). Challenges inherent to t'ai chi research: part I--t'ai chi as a complex multicomponent intervention. *J Altern Complement Med*, 14(1), 95-102.
- Wenger, NK. (2008). Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*, 51(17), 1619-1631.
- Wells, C., Kolt, GS., & Bialocerkowski, A. (2012). Defining Pilates exercise: a systematic review. *Complement Ther Med*, 20(4), 253-262.

- Weston, CF., O'Hare, JP., Evans, JM., & Corral, RJ. (1987). Haemodynamic changes in man during immersion in water at different temperatures. *Clin Sci (Lond)*, 73(6), 613-616.
- Yadav, A., Singh, S., Singh, Kp., & Pai, P. (2015). Effect of yoga regimen on lung functions including diffusion capacity in coronary artery disease patients: A randomized controlled study. *Int J Yoga*, 8(1), 62-67.
- Yao, F., Zhang, Y., Kuang, X., Zhou, Q., Huang, L., Peng, J., Hou, K., & Du, S. (2021). Effects of cardiac rehabilitation training in patients with heart failure based on traditional Chinese exercise: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 1068623.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937-952.
- Zheng, X., Zheng, Y., Ma, J., Zhang, M., Zhang, Y., Liu, X., Chen, L., Yang, Q., Sun, Y., Wu, J., & Yu, B. (2019). Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients with myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*, 48(1), 1-7.



BÖLÜM 22

DONÖR HEPATEKTOMİ CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF ANALJEZİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Gülçin HACİBEYOĞLU¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Email: drgulcin81@gmail.com ORCID ID: 0000000294383414

1.Giriş

Canlıdan karaciğer nakli tüm dünyada kadavradan nakillerdeki sayısal yetersizlik nedeni ile gün geçtikçe artmaktadır. Cerrahi tekniklerdeki ve anestezi güvenliğindeki gelişmeler, canlıdan karaciğer naklini güvenli bir prosedür haline getirmiştir. Cerrahinin uygun şekilde planlanabilmesi, alıcının operasyon için optimize edilebilmesi ve iskemi süresinin genellikle kısa olması nedeniyle canlı donör dokusunun kullanılması avantajlıdır. Ancak, önemli derecede donör morbidite ve mortalitesi potansiyeline sahiptir (1). Canlıdan karaciğer naklini inceleyen ilk çalışmalar, uygun hasta seçiminin ameliyat sonrası komplikasyonları önlemede en önemli faktör olduğunu ortaya koymuştur (2). Bu nedenle, canlıdan karaciğer nakli yapılmadan önce, hasta güvenliğini sağlamak için donör, kapsamlı bir preoperatif taramadan geçirilmelidir. Donörler genellikle sağlıklı bireyler olup canlıdan canlıya karaciğer naklinde en önemli konu donör güvenliğinin sağlanmasıdır. Canlı vericilere ameliyat sonrası erken dönem de dahil olmak üzere yaşamları boyunca ihtiyaç duydukları zihinsel ve fiziksel bakım sağlanmalıdır (3). Donörlerin yaşadıkları kaygılar genellikle postoperatif ağrının giderilmesi ile ilgilidir. Çünkü bu bireyler için ameliyat sonrası yaşanacak ağrı genellikle hastanın ilk ciddi ağrı deneyimi olacaktır. Eğer postoperatif ağrı kontrol edilemezse kişinin hayatında ciddi fiziksel ve psikolojik sıkıntılara neden olabilir (4). Postoperatif 72 saat içinde kullanılan analjezik miktarı ile sürekli kaygı durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, canlı karaciğer donörleri için postoperatif ağrı ile başa çıkmak için eğitim programlarının ve hemşirelik hizmetlerinin geliştirilmesi de düşünülmelidir (5). Yeterli bir postoperatif ağrının garanti edilmesi böyle major bir cerrahide oldukça zor olacaktır. Ancak postoperatif ağrının olabildiğince azaltılacak olmasının, donörün kaygısının kontrol edilmesinde ve nekahat süreci üzerinde de olumlu etkileri olacaktır. ERAS protokolü de etkin postoperatif ağrıyı önermektedir. Çünkü kötü kontrol edilen ağrı; zayıf hareket kapasitesi, uzun hastanede kalış süresi ve artan komplikasyonlar ile ilişkilidir (6).

ERAS protokolüne göre hepatektomi cerrahilerinde profilaktik nazogastrik entübasyon ve profilaktik abdominal drenaj yapılmamalıdır. Ameliyat sonrası oral laksatiflerin kullanımı ve minimal invaziv cerrahi, daha hızlı bağırsak iyileşmesi ve daha kısa hastanede kalış süresi ile sonuçlanır. Düşük intraoperatif santral venöz basıncın korunması ile hedefe yönelik sıvı tedavisi daha hızlı iyileşme sağlar. Erken oral alım ve mobilizasyon önerilir. Epidural analjeziyi diğer analjezi türlerine tercih etmek için hiçbir kanıt yoktur (6). Canlı donör cerrahisinde klinisyenleri en çok zorlayan noktalardan birisi güvenli ve etkin bir şekilde postoperatif analjezinin sağlanabilmesidir. Canlı organ bağıışı ameliyatı birçok açıdan farklıdır. Sağlıklı hastalar, özel bir nedenle kendilerini major bir

cerrahiye maruz bırakırlar. Donör ameliyatının her yönü önemli olsa da hastanın postoperatif ağrısının kontrolü öncelikli takip edilmesi gereken noktalardan birisidir. Hastaların postoperatif erken dönemdeki ağrı deneyimleri, genellikle iyileşme hızlarını, günlük aktivitelerine devam etme yeteneklerini ve diğer sağlıklı bireylere canlı karaciğer bağışını önerme isteklerini şekillendirir. Acı verici bir deneyim yaşayan donör, potansiyel karaciğer bağışını düşünen diğer kişileri negatif yönde etkileyerek organ bağışı oranlarının azalmasına da neden olabilir (7).

Donör hepatektomi cerrahisinde genelde sağ hepatektomi tercih edilirken cerrahi kesi olarak kullanılan kesi genellikle bilateral subkostal insizyon veya sağ J şeklinde subkostal insizyondur. Postoperatif şiddetli ağrı; subkostal kesi, kostaların retraksiyonu, diyafragma irritasyonu ve visseral kaynaklıdır (8). Uzun süreli doku retraksiyonu ve cerrahi manipülasyon nöroendokrin sistemi modüle eder ve böylece postoperatif ağrı oluşur. Merkezi sinir sistemi, ağrı algılamasında yer alan merkezi sinir yapılarını hassaslaştıran zararlı uyaranlarla cerrahi stimülasyona dinamik bir şekilde yanıt verir. Nöroplastisite (değişmiş merkezi sinir sistemi duyuşal işleme), nosiseptif stimülasyon sonrası ağrı algısındaki değişikliklerden sorumludur. Uzun süreli bir cerrahi stimülasyon süresi, merkezi sensitizasyon üretebilir ve hiperaljeziye neden olabilir. Ek olarak, periferik sinir duyarlılığı da ameliyat sonrası ağrı algısını etkileyebilir. Bu durumda, uzun süreli doku retraksiyonu nosiseptörleri hassaslaştırabilir ve yaralanma bölgesinde ve çevredeki travmatize olmamış dokuda hiperaljezi ile sonuçlanabilir. Lökotrienler, bradikininler, histamin ve araziidonik asit metabolitleri gibi hasarlı dokudan kaynaklanan kimyasal mediyatörler ve sempatik sinir sisteminin artan aktivitesi de donör hepatektomi cerrahisinde postoperatif ağrı oluşumunda potansiyel modülatörlerdir (9). Uygulanan cerrahide kullanılan ekartörlerin abdominal duvarda ve kostalarda oluşturduğu tahribat, karaciğerin primer cerrahisinden kaynaklanan visseral ağrı ile birlikte oldukça geniş bir alanda analjezi sağlanmasını gerektirir. Bu durum sistemik analjeziklerin yanısıra bölgesel blokların yapılması ile sağlanabilecektir. Karaciğer hacminin büyük bir kısmının kaybedilmesine bağlı koagülopatinin oluşması ihtimali, uygulanacak bloğun şekline karar verilmesinde etkilidir. Uygulayıcının bu alanda deneyimli olması da şüphesiz bu hasta grubu için ayrı önem arz etmektedir. Ayrıca uygulanacak bloklar intraoperatif hemodinaminin bozulmasına neden olmamalı ve vazodilatasyon ile ciddi kanamaya da neden olmamalıdır (10). Postoperatif dönemde hastaların büyük bölümünde koagülasyon profilinde bozulmalar tespit edilmektedir. Bu değişiklikler genellikle geçicidir. Ancak özellikle kateter yolu ile postoperatif analjezi sağlanan hastalarda gözardı edilmemeli ve kateterin çekilmesi öncesi koagülasyon parametrelerinin normal sınırlarda olduğundan emin olunmalıdır. Uzun anestezi süresi, düşük

vücut kitle indeksi,remnant karaciğer hacminin küçük olması postoperatif koagülopati için risk faktörleridir (11).

Opioid bazlı analjezi canlı donör hepatektomileri dahil olmak üzere major erişkin karaciğer rezeksiyonu sonrası altın standart ağrı yönetimi modalitelerinden biri olmuştur (12). Sağlıklı bir karaciğer, boyutunda önemli bir azalma olsa bile metabolik talebi karşılayabilmelidir. Orijinal karaciğer hacminin %30'unun donörün hayatta kalmasını sağlamak için yeterli olduğu bilinmektedir (13). Bununla birlikte, karaciğer klirensine yüksek oranda bağımlı olan ilaçların farmakolojisi major rezeksiyondan sonra değişebilir. Sağ hepatektomili karaciğer donör cerrahisinden sonra birkaç opioid doz aşımı vakası bildirilmiştir (14). Opioidler, akut opioid toleransı ve opioid kaynaklı hiperanaljezi ile ilişkili pronosiseptif sistemleri paradoksal olarak aktive edebilirler (15). Dolayısıyla bu hasta grubunda yüksek dozlarda opioid kullanımı ciddi handikaplar oluşturur. Postoperatif uzun süreli bağırsak distansiyonu da hepatektomi hastalarında kaçınılması gereken opioid yan etkilerindedir. Bu nedenle tamamen vazgeçilirse de opioid dozlarının azaltılabilmesi postoperatif analjezinin ana amaçlarından biri olmalıdır.Postoperatif analjezi stratejisi bu özellikli hasta grubunda bahsi geçen hassas durumlar mutlak gözönünde bulundurularak oluşturulmalıdır. Sistemik opioid kullanımına ek olarak uygulanan rejyonel analjezi yöntemlerinin cerrahiye verilen stres yanıtın azaltılması ve daha iyi kontrolü,postoperatif pulmoner komplikasyonların azaltılması ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir (16). Bu nedenlerle artık klinisyenler sistemik opioid uygulamanın yanında multimodal analjezik yöntemleri de mutlak uygulamayı tercih etmektedirler.

2. Donör Hepatektomisinde İntravenöz Analjezi:

Donör hepatektomi cerrahisinde en sık kullanılan ajanlar güçlü opioidlerdir. Ancak karaciğer rezeksiyonu opioid metabolizmasını etkileyerek yan etki profilinde uzayan etkilere neden olabilir. Bu durum karaciğer donörü gibi kıymetli bir hasta popülasyonunda postoperatif hasta güvenliği açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur.Dolayısıyla opioid tüketiminin azaltılmasına yönelik stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu stratejiler arasında bölgesel yöntemlerin yanısıra farklı analjezik etkili farmakolojik ajanların parenteral uygulanarak opioid dozlarının azaltılması da vardır. İntravenöz (iv) uygulanan ajanlar puşe olarak uygulanabildiği gibi hasta kontrollü analjezi (PCA) cihazları ile de uygulanabilmektedir. En sık kullanılan ve en etkin uygulama yolu da PCA cihazlarıdır. Nedeni ise bireysel ihtiyaçlara göre doz ayarlaması yapılabilmesi ve analjezik etkiyi aralıklı iv veya intramüsküler enjeksiyonlardan daha uzun süre devam ettirebilmesidir. Böylece daha fazla hasta memnuniyeti sağlanmış olur (17).

Opioidler postoperatif analjezi amaçlı yaygın olarak kullanılır ancak mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, kaşıntı ve solunum depresyonu gibi yan etkiler oluştururlar. Morfinin orta ila yüksek hepatik ekstraksiyonu vardır ve hepatik klirensi hepatik kan akımına bağlıdır (18). Hepatik enzim aktivitesindeki değişiklikler, uzun süreli cerrahi stres ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu hepatik sistemi değiştirebilir. Morfin metabolizma ve klirensi azalarak plazma morfin konsantrasyonu artar ve morfin-6-glukuronid ve morfin-3-glukuronid konsantrasyonları azalır (19).

Fentanil ve sufentanil, karaciğer tarafından geniş ölçüde metabolize edilir (20). Fentanil, morfinden daha fazla yağda çözünür, bu da kan-beyin bariyerine daha iyi nüfuz etmesine, daha hızlı bir etki başlangıcı ve daha kısa bir yarı ömüre neden olur. Fentanil morfinden 100 ila 300 kat daha güçlüdür (21). Karaciğerde metabolize olmasına rağmen, metabolizması çok az karaciğer fonksiyonu gerektiriyor gibi görünmektedir; bu nedenle hepatik rezeksiyon yapılan bireylerde tercih edilen opioid olabilir ve azaltılmış dozlar gerekli değildir (20). Fentanilin birkaç saat veya gün boyunca uygulanması, ilacın yağ dokusunda birikmesiyle ilişkilidir. Bu depolar ilaç kesildikten sonra mobilize olur ve uzun süreli sedasyona neden olabilir. Diğer güçlü opioidlere benzer şekilde, fentanil uygulaması bulantı ve kusmayı, kaşıntıyı ve idrar retansiyonunu indükleyebilir. Doza bağlı solunum depresyonu ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir yan etki olduğundan, hastanın yanıtının sık sık gözden geçirilmesi zorunludur.

Sufentanil doğadaki en güçlü opioid analjeziktir; etkilerini çok düşük plazma konsantrasyonlarında bile gösterir. Klirensi esas olarak hepatik kan akışına ve daha az ölçüde hepatik enzim aktivitesine bağlıdır. Geniş dağılım hacmine sahip hastalarda sufentanilin gerçek terminal yarı ömrü redistribüsyon nedeniyle 10 saatten uzundur (20). Hepatik cerrahi sonrası tekli boluslar kısa süreli analjezi sağlar ve yeterli ağrının giderilmesi için sürekli infüzyon gerekir (22). Sufentanilin, fentanilden daha kısa süreli solunum depresyonu ve daha uzun süreli analjezi sağladığı gösterilmiştir (23). Ancak major rezeksiyon sonrası dönemde karaciğerin metabolik kapasitesi azalabilir ve sistemik klirenste büyük bir düşüş ve yüksek yan etki insidansı ortaya çıkabilir. Hipotansiyon iyi bilinen bir komplikasyondur, ancak sufentanil dozuna bağlıdır. Kaşıntı yaygındır ve uygulanan dozdan bağımsızdır. Sürekli sufentanil infüzyonu ile aşırı sedasyon, ciddi bradipne ve uyuşukluk bildirilmiştir (24). Opioid etkileri azalana kadar yakın gözlem genellikle yeterli olsa da, bu ciddi yan etki profili rutin kullanım için sürekli intravenöz sufentanil infüzyonunun kabul edilebilirliğini sınırlar.

Remifentanil, spesifik olmayan kan ve doku esterazları tarafından tamamen metabolize edilen güçlü bir seçici mü-opioid reseptör agonistidir. Remifentanilin hızlı dengelenmesi (yarı ömrü <10 dakika) nedeniyle, daha uzun etkili bir analjeziye geçişin dikkatli bir şekilde planlanması gereklidir.

Diğer güçlü, daha uzun etkili opioidlerin kullanımından kaçınmak için istenen analjezi düzeyine ulaşmak için yeterince titre edilmiş bir dozda intraoperatif başlatılan remifentanil infüzyonunun postoperatif devamı uygun olabilir (25). Remifentanilin hızlı ve homojen bir klirensi ve oldukça öngörülebilir bir etki başlangıcı ve bitişi vardır. Remifentanil, bradikardi, hipotansiyon ve bulantı gibi minimal yan etkilerle birlikte genel olarak iyi tolere edilebilirliğe sahiptir. Dakikada <0.1 mcg/kg gibi çok düşük dozların uygulanması, spontan soluyan bireylerde etkili analjezi sağlamak için güvenli ve uygulanabilir görünmektedir (26). Uzun süreli infüzyondan sonra bile remifentanil birikmez. Hepatik ve renal metabolizmadan teorik bağımsızlığı, bu organlar normal şekilde çalışmadığında bile güvenle kullanımını garanti eder.

Tramadol, zayıf bir mü-opioid reseptör agonistidir. Orta derecede postoperatif ağrı varlığında, tramadolün etkili analjezi sağladığı gösterilmiştir. Tramadol ve parasetamol kombinasyonunun kullanılması tramadol dozunun azaltılmasına, analjezinin iyileşmesine ve daha düşük yan etki insidansına neden olur (27). Tramadol yan etkilerinin insidansı diğer opioidlerle aynıdır. Yan etkiler özellikle yüksek dozlarda belirgindir ve başlıca bulantı ve kusmayı içerir. Morfin ve meperidin uygulamasından sonra, klinik olarak anlamlı solunum depresyonu, tramadolün eşdeğer dozlarda kullanımı ile nadiren gözlenir (28). Tramadol karaciğer tarafından aktif analjezik metabolitlere metabolize edildiğinden, ciddi rezeksiyon varlığında bu ajan, metabolik enzimlerdeki belirgin azalma nedeniyle aktif bileşenlerine metabolize edilemeyebilir ve etkinliği azalabilir. Tramadolün canlı karaciğer donör cerrahisinde primer ajan olarak değil multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılması daha uygun görünmektedir (16).

Parasetamol yaygın olarak kullanılan bir analjezik ve antipiretikdir. Hafif ila orta derecede postoperatif ağrının analjezik tedavisinde adjuvan olarak tercih edilir. Parasetamol karaciğer tarafından metabolize edilir ve esas olarak glukuronid ve sülfat konjugatları olarak idrarla atılır. Parasetamol tek dozda 1000 mg ve yetişkinler için günde 3000 mg'a kadar geçerli bir analjezik rejim olarak uygulanabilir. Genel olarak, parasetamol iyi tolere edilir. Bununla birlikte, toksik bir parasetamol dozu oldukça değişkendir ve önerilenden daha küçük dozların potansiyel toksisiteye neden olma riski vardır (29). Bu nedenle karaciğer hücrelerine verilen hasarın erken belirtilerini hemen tanımak için karaciğer fonksiyon testlerinin ve yan etkilerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (16).

Major abdominal cerrahiden sonra non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAID) uygulamasının, opioid gereksinimlerini azalttığı ve opioid ile ilişkili yan etki insidansını azalttığı savunulmaktadır. Ayrıca opioidlerle birlikte kullanıldığında hepatik cerrahilerde en az epidural analjezi kadar etkin olduğu bildirilmiştir (30). Bununla birlikte, zayıf tolere edilebilirlik,

ilaç etkileşimleri ve kaçınılmaz ciddi yan etkiler kullanımında gözönünde bulundurulmalıdır. NSAID'ler karaciğer tarafından oksidatif ve konjugatif yollarla metabolize edilir ve karaciğer hasarına neden olma potansiyeline sahiptir. NSAID'lerin neredeyse tamamı, karaciğer hücre hasarına neden olmakla suçlanmıştır ve mekanizmanın immünolojik idiyosenkrazi olduğu düşünülmektedir (31,32). Ayrıca bu ilaçlar antiplatelet aktiviteye sahiptir, mide mukozasında prostaglandin sentezini inhibe eder ve kanama süresinin uzamasına ve gastrointestinal sistem kanamasına yol açabilir. Major cerrahi sonrası oluşabilecek stres ülseri ile birlikte NSAID kullanımı bu riski artırabilir. Kullanımda mutlak gözönünde bulundurulmalıdır.

Klonidin vazoaaktif bir ajan olarak vena cava ve portal ven basıncını düşürür. Aynı zamanda hemodinamik stabilite sağlar ve opioidsiz anesteziye olanak sağlar. Postoperatif ağrıyı ve analjezik tüketimini derlenmeyi geciktirmeden azaltmak için genel anestezi indüksiyonu sırasında 4 mcg/kg'a kadar intravenöz klonidin kullanılabilir(33).Hipotansiyon ve bardikardi gibi yan etkileri olsa da bunlar ilacın güvenli profilini etkilemez.

Ketamin, anti-inflamatuar bir ilaçtır ve hem kendisi hiperaljeziyi azaltır hem de subanestezik dozlarda kullanıldığında analjezik etkinlik ile opioid dozlarının azaltılmasına imkan sağlayarak hiperaljeziyi engeller. Kronik ağrı oluşumu riskini de azaltır. İndüksiyonda 0.5 mg/kg bolus dozda ardından uyanmadan 30 dakika öncesine kadar 0.25 mg/kg/saat dozda intraoperatif infüzyon şeklinde kullanılabilir (34).

Perioperatif intravenöz magnezyum infüzyonu postoperatif ağrıyı, morfin tüketimini ve titremeyi azaltır. Anestezi indüksiyonunda 2-3 gr magnezyum sülfat yüklemesi yapılarak ajanın bu etkilerinden faydalanılabilir (34).

İntravenöz uygulanan opioidlerin bir bölümü multimodal analjezik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda kurtarıcı analjezik olarak da kullanılmaktadır. Literatürde kurtarıcı analjezik olarak kullanılan opioidler ve dozları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kurtarıcı Analjezik Olarak Kullanılan Opioidler

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Fentanil | 25 mcg iv (36,41) |
| Tramadol | 50 mg iv (47) |
| | 100 mg iv (62) |
| | 0.25 mg/kg iv (42) |
| Hidromorfon | 0.08-0.1 mcg/kg iv (60) |

Yukarıda da belirtildiği gibi iv analjeziklerin büyük bölümü PCA yolu ile uygulanmaktadır. Aşağıda literatürde adı geçen donör hepatektomi cerrahisinde kullanılan iv analjeziklerin kullanım yöntemleri ve ilaç dozları sunulmuştur:

Morfin:

- Yükleme dozu: Cerrahi bitiminden 15 dakika önce 5 mg iv puşe

PCA dozu: 1 mg/mL , 15 dakika kilitli, 4 saatte 20 mg limitli, sürekli infüzyon yok (35).

- Yükleme dozu: Cerrahi bitiminden 30 dakika önce değişen dozlarda iv puşe

PCA dozu: 1 mg/mL,10 dakika kilitli, 4 saatte 14-16 mg limitli, sürekli infüzyon yok (36).

- PCA dozu: 2 mg bolus,15 dakika kilitli, 4 saatte 30 mg limitli, sürekli infüzyon yok (37).

Morfin+Ketorolak:

- PCA dozu: 80 mg morfin+150 mg ketorolak toplam 80 mL volüm içinde (1 mg morfin +1.87 mg ketorolak /mL), 10 dakika kilitli, 4 saatte 16-20 mL limitli, sürekli infüzyon yok (36).

Hidromorfon:

- PCA dozu: 0.4 mg/mL ,0.2-0.4 mg bolus, 5 dakika kilitli, 4 saatte 10 mg limitli (38).

Fentanil:

- PCA dozu: 10-20 mcg/kg fentanil, 0.5 mL bolus doz, 15 dakika kilitli, 2 mL/saat bazal hız (39).

- PCA dozu: 15 mcg/mL fentanil, 1 mL bolus, 15 dakika kilitli,1 mL/saat bazal hız (40).

Fentanil+Parekoksib:

- Yükleme dozu: Cerrahi bitiminden 30 dakika önce 40 mg iv tek doz parekoksib+25 mcg fentanil

- Fentanil PCA dozu: 25 mcg bolus, 10 dakika kilitli,4 saatte 320 mcg limitli (41).

Tramadol:

- 0.25 mg/kg tramadol bolus ,0.15 mg/kg/saat hızda infüzyon (42).

Ketamin:

- İntraoperatif 0.25 mg/kg bolus ve 100-150 mcg/kg/saat infüzyon, postoperatif 72 saat süre ile 100-150 mcg/kg/saat infüzyon (43).

Asetaminofen:

- 6 saatte ara ile 1000 mg asetaminofen (37).

2.1. Literatür Bilgisi:

Aydoğan ve arkadaşları 40 hastada yaptıkları, iv morfin ile epidural morfin kullanımını karşılaştırdıkları, randomize, kontrollü, çift kör çalışmada; epidural morfin kullanımını postoperatif VAS skorları ve morfin tüketiminde azalma ile ilişkili bulmuşlardır. İlk dozları cerrahi bitiminden 15 dakika önce iv ise 5 mg, epidural ise 2 mg dozda morfin olacak şekilde uygulamışlardır. Analjezinin devam eden safhaları hasta kontrollü analjezi olarak uygulanmıştır (35). Kao ve arkadaşları canlı karaciğer donörlerinde sadece morfinli iv PCA ile ketorolak ile morfin birlikteliğinde iv PCA kullanımını kıyaslamışlardır (36). Çalışma 80 hasta üzerinde yapılmış, PCA'lar 3 gün süre ile kullanılmıştır. Günlük morfin tüketiminde fark tespit edilmez iken ketorolak kullanılan hastaların daha az kurtarıcı analjezik ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir. Yan etki insidansı ve analjezik etkinlik de benzer bulunmuştur. Lim ve arkadaşlarının iv parekoksib ve fentanil PCA'nın etkinliğini araştırdıkları çalışmada tek doz iv parekoksib 40 mg ile fentanil PCA kombinasyonunun major karaciğer rezeksiyonu sonrası akut ağrı kontrolünde kolay ve etkili bir yöntem olduğu tespit edilmiştir (41).Halaszynski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ketaminin analjezik etkinliği araştırılmıştır (43). Bu çalışmada 24 hastaya ketamin uygulanmazken,9 hastaya sadece intraoperatif ketamin,14 hastaya da hem intraoperatif hem postoperatif ketamin uygulanmıştır. Hem postoperatif hem de intraoperatif ketamin verilen hastalarda daha az opioid tüketimi ve daha düşük ağrı skorları tespit edilmiştir.Ayrıca ileus insidansı da ketamin verilen hastalarda daha düşük bulunmuştur.

3.Donör Hepatektomisinde Epidural Analjezi:

Parenteral analjezikler, major karaciğer rezeksiyonundan sonra postoperatif ağrı için hala yaygın olarak uygulanırken, epidural analjezi, postoperatif pıhtılaşma profilindeki olası değişiklikler nedeniyle güvenli kullanımda soru işaretleri oluşturmaktadır. Yüksek miktarlarda sıvı ve kan ürünü transfüzyonu ile birlikte karaciğerin önemli bir bölümünün rezeke edilmiş olması koagülopatinin en önemli sebepleridir. Ancak son yıllarda artan cerrahi deneyim ve gelişmiş anestezi bakım hepatektomi sırasında cerrahi kanamada belirgin azalmalara yol açmıştır. Pek çok kurumda sağ donör hepatektomi minimal kan kaybı ile yapılır ve postoperatif koagülopati sıklıkla ortaya çıksa da genellikle geçici olmaktadır (44). Hafif hemostatik defektleri olan bireylerde nöroaksiyal anestezi ve analjezi günümüzde güvenli kabul edilmektedir. Bu hastalarda bölgesel anestezinin güvenliği, kateterin yerleştirilmesi ve çıkarılmasındaki uygun zamanlama ve işlemi yapan uzmanın bireysel becerisine bağlıdır. Kardiyak ve major

damar cerrahisi gibi antikoagülasyon uygulanan hastalarda da nöraksiyel kateterizasyonun güvenliği gösterilmiştir (45). Postoperatif dikkatli bir nörolojik izlem, kateter çıkarıldığı sırada hastanın pıhtılaşma durumunun doğru değerlendirilmesi ve uygun çıkarma zamanlaması epidural kateterizasyonu karaciğer cerrahisinde uygulanabilir ve oldukça güvenli hale getirir. Şimdiye kadar, kapsamlı karaciğer cerrahisini takiben epidural hematoma neden olduğu ciddi nörolojik sekellerle ilgili yayınlanmış bir rapor bulunmamaktadır. Postoperatif ağrı tolere edilebilir düzeye düştüğünde epidural kateterin çıkarılması önerilir. Donörler sıklıkla 3 ila 5 günlük epidural analjeziye ihtiyaç gösterirler. Bu nispeten uzun süreli epidural analjezi, “merkezi duyarlılaşmayı” ve kronik ağrı gelişimini önlemede modüle edici pozitif bir role sahip gibi görünmektedir (10). Protrombin zamanında %50'nin üzerinde uzama ve trombosit sayısının $50.000 \text{ mm}^3 / \text{mL}$ 'nin altında olması uygulama için engelleyici eşikler olarak kabul edilmelidir. Kateterin çıkarılması için protrombin zamanı normal sınırlarda, trombosit sayısı ise $100.000 \text{ mm}^3 / \text{mL}$ 'nin üzerinde olmalıdır. Epidural analjezi T5-T11 dermatomlarının segmental bloğu sempatik peristaltizm inhibisyonunu antagonize ederek gastrointestinal fonksiyonu da iyileştirir. Parenteral analjeziklerin aşırı sedasyon ve potansiyel hepatotoksite riskini de azaltır. Epidural analjezinin, canlı donör hepatektomi geçiren hastaların intraoperatif ve postoperatif bakımında etkili olduğu kanıtlanmıştır (46).

18 gauge epidural katater T7 - T10 arasındaki epidural aralığa Touhy iğnesi kullanılarak direnç kaybı tekniği ile yerleştirilir. Anestezistin tercihine göre orta hat veya lateral yaklaşım kullanılabilir. Kateter sefale yönlendirilerek epidural boşlukta yaklaşık 4 cm ilerletilir. 15 mg adrenalinli 3 mL %1.5 lidokain hidroklorür test dozu enjekte edilerek herhangi bir yan etki oluşmadığı görülür ve kateterin subkutan tünellenmesi ve ardından kazara yerinden çıkmasını önlemek için güvenli bir sabitleme yapılır (47). Torasik epidural analjezinin komplikasyonları olarak; hipotansiyon, baş ağrısı, epidural apse, postoperatif bulantı ve kusma, kaşıntı, ameliyat sonrası idrar retansiyonu, spinal hematoma (1:150.000), adeziv araknoidit (%0.008-%0.01), subdural enjeksiyon (%0.01-%0.08) ve nörolojik yaralanmalar (%0.006-%0.02) sayılabilir (45).

Aşağıda literatürde geçen donör hepatektomi cerrahisinde kullanılan epidural analjeziklerin hasta kontrollü epidural analjezi (PCEA) veya infüzyon kullanım dozları sunulmuştur:

- 0.5 mg/mL morfin, 2 mg başlangıç, 30 dakika kilitli, 4 saatte 10 mg limitli, sürekli infüzyon yok (35).
- Cerrahi insizyon öncesi %0.25 bupivakain hidroklorür 3-5 mL bolus ardından 3-6 mL/saat hızda sürekli epidural infüzyon uygulanır.

Rezeksiyon sırasında infüzyon hızı 1-2 mL/saat' e düşürülür, cerrahi bitiminden önce infüzyon hızı 6-8 mL/saat' e çıkarılır. Yoğunbakım ünitesinde %0.125 bupivakain hidroklorür ilk 24 saatte 6-8 mL/saat hızda infüze edilir.Sonraki günlerde %0.0625 bupivakain hidroklorür ve 2.5 mcg/mL fentanil sitrattan oluşan PCEA cihazı 4 mL/saat bazal hız,6 mL bolus,30 dakika kilitli olarak kullanılır. VAS 3 ve üzeri tespit edilen herhangi bir zamanda %0.125 bupivakain hidroklorür 5-8 mL dozda bolus kurtarıcı analjezik olarak uygulanır (47).

- %0.15-%0.2 ropivakain+ 5-10 mcg/mL fentanil, 2mL/saat bazal hız,0.5 mL bolus, 15 dakika kilitli (39).

- Cerrahi öncesi %0.25 bupivakain+50 mcg fentanil 10 mL uygulanıp aynı solüsyondan 7 mL/saat infüzyon hızında intraoperatif devam edilir. Postoperatif infüzyon dozu 5 mL/saat'e düşürülür (42).

- 0.015 mg/mL hidromorfon içeren %0.1 bupivakain solüsyonu 5 mL/saat infüzyon hızında,3 mL bolus,20 dakika kilitli, 4 saatte 50 mL limitli (38).

- %0.150-%0.2 ropivakain veya %0.125-%0.150 L-bupivakain + 0,8-1 mcg/ mL sufentanil 5- 6 mL/saat infüzyon (16).

3.1. Literatür Bilgisi:

Feltracco ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sadece epidural analjeziyi değil anesteziyi de donör hepatektomide önermektedirler. Epidural anestezinin vazodilatör veya diüretik olmadan karaciğer rezeksiyonu sırasında santral venöz basıncı düşük tutmak için yararlı bir strateji olabileceğini de savunmaktadırlar (16). Koul ve arkadaşları torasik epidural analjezi uygulanan 104 hastanın retrospektif verilerini değerlendirdikleri çalışmada hastaların %90'ında postoperatif 1-5. günler arasında VAS skorlarını ortalama 1-4 arasında tespit etmişlerdir. Tüm hastalarda en geç postoperatif 5.günde düzelen koagülasyon parametrelerinde değişiklikler tespit etmelerine rağmen kateter çıkarma zamanında gecikme tespit etmemişlerdir. Kateterler hastaların çoğunda postoperatif 4. günde çıkarılmıştır. Epidural hematom insidansı artmamış ve iyi bir postoperatif analjezi sağlanmış ve dolayısıyla canlı karaciğer donörlerinde torasik epidural analjezinin güvenli olduğu tezi bu çalışma ile doğrulanmıştır (47). Ham ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile epidural analjezinin postoperatif analjeziyi sağlamadaki etkinliği ve koagülopatide güvenli kullanımının haricinde intraoperatif hipotansiyon nedeni ile oluşturabileceği bir akut böbrek hasarı riskinin de olmadığı gösterilmiş ve bu açıdan da güvenle kullanılabilceği tespit edilmiştir (39). Bu durum karaciğerinin önemli bir bölümünü kaybetmiş sağlıklı bir bireyin böbrek fonksiyonlarının korunmasının gerekliliği gözönüne alındığında postoperatif analjezi

yönetiminde oldukça önemli bir noktadır. Benzer durum postoperatif pulmoner fonksiyonlar için de geçerlidir. Epidural anestezi ve analjezi ile daha az anestezi gereksinimi, daha iyi bir postoperatif analjezi, azalmış ateletaksi skoru ve korunmuş solunum fonksiyonları tespit edilmiştir (42). Clarke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iv PCA ve epidural PCA etkinliğini karşılaştırmışlardır. Epidural PCA'nın postoperatif ağrısı daha iyi giderdiği, daha az sedasyon ancak daha fazla kaşıntıya neden olduğu tespit edilmiştir (38). Koul ve arkadaşlarının yaptığı analizde daha iyi bir alternatif bulunana kadar donörlerin epidural analjezinin yararlarından mahrum bırakılmaması gerektiği ve nadir görülen komplikasyonların ortaya çıkma olasılığından dolayı bu yöntemden uzak durulmaması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Ancak epidural kateterin uygun seviyede yerleştirilmesi ve koagülopatinin düzeltilmesinden sonra kateterin çıkarılması konusunda da dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (47).

4. Donör Hepatektomisinde Yara Yeri İnfiltrasyonu:

Donör hepatektomisinde yara yeri infiltrasyonu giderek daha sık tercih edilmektedir. Santral bloklara göre daha az invaziv olması, opioid tüketimini azaltması, daha az sedasyona neden olması ve bağırsak motilitesini artırarak ilk gaz çıkış süresini kısaltması gibi avantajları olan bu yöntemde kateter başarısı, yerleştiren kişinin becerisi, kateterin yeterli uzunlukta olması ve kişinin anatomik yapısı gibi faktörlerden etkilenmektedir. ERAS protokollerinde de yara yeri infüzyon kateterlerinin multimodal analjezi ile kombine edildiğinde postoperatif analjezi için iyi bir alternatif olacağı bildirilmiştir (6). Bu yöntemde çift kollu bir kateter sistemi ve otomatik bir pompa ile sürekli lokal anestezi infüzyonu yapan bir sistem kullanılabilir. Bu kateter sisteminde lateral kol transversus abdominus kası ile internal oblik kası arasına, medial kol ise rektus kası ile kılıfı arasına yerleştirilir ve infüzyon hızı ayarlanabilen pompa sistemi vasıtasıyla sürekli bir lokal anestezi infüzyonu abdominal duvarda kesi yapılan alana yapılmış olur. Kateter yerleştirdikten hemen sonra mutlaka transversus abdominus plan (TAP) blok ve rektus kılıf bloğunun da yapılması erken postoperatif ağrının engellenmesi için uygun gibi görünmektedir. Yara yeri infiltrasyonunda kullanılacak başka bir yöntem peritoneal membranın kapatılmasından hemen önce 2 adet kateterin cerrahi sınır boyunca subkostal ve orta hatta yerleştirilmesidir. Böylelikle karın lateralinde internal oblik ve transvers fascia arasına ve orta hatta preperitoneal plana yerleştirilmiş olur. Kateterler 20 gauge ,10 inç ve çok delikli dir. Bir ağrı pompası ile de kateterden ayarlanmış sabit hızda lokal anestezi infüzyonu yapılabilir.

Aşağıda yara yeri infiltrasyonunda kullanılan ilaç dozları sunulmuştur:

- % 0.375 levobupivakain 4 mL/saat hızda infüzyon ile 48 saat uygulanabilir (48).

- %0.75 ropivakain 10 mL bolus ardından 4 mL/saat sabit infüzyon hızında %0.5 ropivakain 300 mL 72 saat süre ile uygulanabilir (49).
- %0.125 bupivakain 0.2 mL/kg dozda bolus enjeksiyon 2x1 olacak şekilde uygulanabilir (50).

4.1.Literatür Bilgisi:

LIVER 2 çalışmasında kesi yerinde sürekli lokal anestezi infiltrasyonu ile torasik epidural analjezinin etkinliği randomize kör olmayan bir yöntem ile toplam 100 hastada kıyaslanmıştır. Kesi yeri infiltrasyonu yapılan hastalarda iyileşme sürelerinin azaldığı tespit edilirken morbidite, inflamatuvar cevap ve ağrı skorları üzerinde bir fark tespit edilmemiştir (48). Bu çalışmada kateterler yerleştirilmeden önce erken postoperatif analjeziyi sağlayabilmek için TAP blok ve rektus kılıf bloğu da yapılmıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intratekal morfin ile kontinü yara yerine infiltrasyonunun etkinliği karşılaştırılmış ve intratekal morfin postoperatif ilk 12 saatte analjezik etkinlik için daha üstün bulunurken yara yeri infiltrasyonu ilk gaz çıkışına kadar geçen süreyi önemli ölçüde azaltmıştır (49). Khan ve arkadaşları epidural analjezi ile yara yeri infiltrasyonunu karşılaştırmışlardır (50). Epidural analjezide %0.1 bupivakain+0.015 mg/mL hidromorfon solüsyonu 5 mL/saat hızda infüze edilmiştir.Yara yeri kateterleri ise Tuohy iğnesi kullanılarak internal oblik kas ile transversus abdominus kası arasındaki düzlem boyunca fasiyal tabakanın derinliklerine iki kateter olacak şekilde yerleştirilmiştir. Kateterlerden biri rektus kılıfının yakınına diğeri ise sağ interkostal alana yerleştirilmiştir. Cerrahinin bitiminde %0.125'lik bupivakain 0.2 mL/kg dozda bolus kateterlerden uygulanmış ve postoperatif dönemde ise aynı dozda bolus günde iki kez tekrarlanmıştır. Epidural kateterden ise 3 mL bolus,20 dakika kilitli,4 saatlik maksimum doz 50 mL olacak şekilde 5 mL/saat infüzyon hızında 0.015 mg/ml hidromorfon içeren %0.1 bupivakain solüsyonu PCEA şeklinde uygulanmıştır. Çalışma sonucunda yara yeri kateterinin daha az sedasyona neden olduğu ve opioid kullanımını azalttığı tespit edilmiştir.

5.Donör Hepatektomisinde İntratekal Analjezi:

Son zamanlarda intratekal opioidler, özellikle perioperatif dönemde akut ve kronik ağrı tedavisinde yararlı adjuvanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tek doz intratekal opioidlerin kullanımı kısa süreli analjezik etki ile sınırlı olsa da dinamik ağrı skorlarını azaltmak için lokal anesteziğin ve opioidlerin sürekli uygulamasını kullanan epidural analjeziye göre çeşitli avantajlara sahiptir. Tek atış intratekal enjeksiyon daha hassas torasik seviyelerden kaçınarak lomber seviyede gerçekleştirilebilir ve ameliyatın türü ne olursa olsun, epidural kateterin epidural boşluktan dışarı göç etmesi nedeniyle %6 - %25 arasında değişen bir başarısızlık

oranı olan epidural tekniğe göre daha güvenilir ve daha yüksek bir başarı oranına sahiptir (51). En önemlisi, küçük çaplı iğneler kullanılarak spinal anestezi uygulandığı için epidural hematoma riski önemli ölçüde azalır. İntratekal opioid uygulandıktan sonra 30 dakika sonra analjezik etki başlamaktadır. Bu nedenle, preoperatif enjeksiyonunun rolü, basit bir analjezik ajan olmaktan kapsamlı bir anestezi yönetimi rejiminin önemli bir parçası olmaya genişleyebilir. İntratekal opioid uygulamasında analjezik etki 24 saatten maksimum 48 saate kadar sürer ve buna eşlik eden ek opioid gereksinimleri de bu dönemde azalır (52). İntratekal opioidlerin mükemmel postoperatif ağrı kesici etkisine rağmen, komplikasyonları iyi anlaşılmalıdır. Kaşıntı, intratekal opioid uygulamasından sonra en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Bununla birlikte, çoğu vaka tolere edilebilir derecede hafiftir. İntratekal opioid kullanımının en korkulan yan etkisi gecikmiş solunum depresyonudur (40). Yan etkiler gözönünde bulundurularak ve gerekli önlemler alınarak uygulanacak intratekal opioid; donör hepatektomisinde etkin, epidural analjeziye göre nispeten daha noninvaziv ve güvenli bir postoperatif analjezi yöntemi olarak kabul edilebilir. Sıklıkla uygulanan intratekal opioid dozları 100-150 mg hidromorfon ve 400 mcg morfindir (37,40).

5.1. Literatür Bilgisi:

Ko ve arkadaşları anestezi indüksiyonundan önce 27 gauge Whitacre spinal iğne ile L3-L4 veya L4-L5 seviyesinden dural ponksiyon yaparak 4 mL koruyucu içermeyen %0.9 salin solüsyonu içinde 400 mcg morfin sülfat enjekte ettikleri çalışmada bu yöntemin postoperatif ağrı yönetimi için çok etkili ve güvenli olduğunu tespit etmişlerdir (40). Sistemik analjezik olarak iv fentanil PCA kullanılmıştır.

6. Donör Hepatektomisinde Transversus Abdominus Plan Bloğu:

TAP blok çeşitli batın operasyonlarında güvenilirliği kanıtlanmış, postoperatif ağrı, bulantı, kusma ve opioid ihtiyacını azaltan bir alan bloğudur (4,5). TAP blok üst abdominal cerrahide analjezi isteniyorsa subkostal yaklaşım ile uygulanmalıdır. Böylece T8 sinir seviyesinde blokaj sağlanmış olur (53). Subkostal yaklaşımda prob anterior subkostal kenara paralel eğik bir açı ile yerleştirilir ve karın duvarı kasları tespit edilir. Transversus abdominus kası ile rektus abdominus kası arasında lokal anestezi enjekte edilerek blok gerçekleştirilir. Tüm batın cerrahisinde olduğu gibi donör hepatektomi cerrahisinde de TAP blok multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılabilir. Ancak visseral komponentinin olmadığı unutulmamalı ve mutlaka sistemik etkili güçlü bir analjezik ile birlikte uygulanmalıdır. Tek enjeksiyonla yapılan blokların etki süresini artırmak için lipozomal bupivakain lokal anestezi olarak tercih edilebilir (37). Kapsüllenmiş lipozomal bupivakainin 96 saate kadar saptanabilir

serum bupivakain konsantrasyonu sağladığı bildirilmiştir (54). Aşağıda TAP blok uygulanırken kullanılan ilaç dozları sunulmuştur:

- 1.5 mg/kg %0.5 bupivakain toplam 40 mL volüm içinde bilateral 20 mL volüm içinde enjekte edilir (37).
- 30 mL %0.25 bupivakain+ 20 mL (266 mg) lipozomal bupivakain 5 farklı enjeksiyon noktasına 10 mL olacak şekilde uygulanır (Bilateral subkostal TAP+8.kostaya yakın bilateral TAP+sağ lateral TAP) (55).

6.2. Literatür Bilgisi:

Kıtlık ve arkadaşlarının 50 hasta üzerinde yaptıkları randomize, çift kör çalışmada bilateral subkostal TAP blok ile iv morfin PCA etkileri karşılaştırılmıştır (37). Tek enjeksiyonla yapılan bilateral subkostal TAP bloğun ilk 24 saatte morfin tüketimini önemli ölçüde azalttığı ve standart PCA tedavisine kıyasla hastaların istirahat ve hareket VAS skorlarını da azalttığı tespit edilmiştir. Amundson ve arkadaşlarının 77 hastayı retrospektif analiz ettikleri çalışmada lipozomal bupivakain ile yapılan abdominal duvar bloklarının etkinliği araştırılmıştır (55). Postoperatif ağrı kontrolünde etkili bir yöntem olduğu ,intestinal motiliteyi artırdığı ve enteral beslenmeye geçiş süresini de azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmada TAP blok hastalara 5 farklı enjeksiyon noktasından yapılmıştır. Önce bilateral subkostal TAP ile lipozomal bupivakain ve düz bupivakain karışımından rektus kası ve transversus abdominus kası arasına, daha sonra bilateral 8.kosta seviyesinde transversus abdominus kası ile internal oblik kas arasına, son olarak sağ lateral TAP blok uygulanmış ve her enjeksiyonda 10 mL solüsyon enjekte edilmiştir. Hastalara intratekal hidromorfon uygulaması da yapılmıştır. Çalışmada uygulanan abdominal duvar blokları tam anlamıyla multimodal analjezinin bir parçası olmuştur. Bu nedenle analjezik etkinlik ve faydaları açısından çalışmanın sonuçlarını tek başına TAP bloğa atfetmek doğru olmayacaktır. Ancak lipozomal bupivakainin blok etki süresini uzattığı aşıkardır. Karnicolas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAP blok farklı bir yöntemle uygulanmış ve medial açık yaklaşımla TAP düzlemine kateter yerleştirilerek kontinü blok uygulanmıştır. 2 kateter karaciğer rezeksiyonu sonrası biri TAP'e diğeri arka rektus boşluğuna olacak şekilde yerleştirilmiştir. Cerrahi sonunda %0.2 ropivakain 20 mL bolus verilerek sonrasında 72 saat boyunca her bir kateterden %0.2 ropivakainin 5 mL sürekli infüzyonu yapılmıştır. Tüm hastalara günde iki kez 200 mg selekoksib uygulanmıştır.Kateterler postoperatif 3. gün çıkarılmıştır.Medial açık teknikle uygulanan TAP kateterlerinin iv PCA ile karşılaştırıldığında üstün analjezi sağladığı, opioid ihtiyacını azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı tespit edilmiştir (56).

7.Donör Hepatektomisinde Paravertebral Blok:

Paravertebral boşluk interkostal sinirleri içerir,bu da onu nosiseptif iletimin blokajı için ideal bir alan yapar. Blok kraniyal ve

kaudal olarak ortalama 6 seviyeye yayılmaktadır. Medialde nöronal yapılardan, lateralde plevradan kaçınmak için spinal kolonun 2.5 cm lateralindeki bir sagittal düzlemde giriş yapılmalıdır. Kostotransverser bağdan paravertebral boşluğa geçerken sıklıkla direnç kaybı hissedilir. Lokal anestezi toksisitesi, kanama, plevral pnömonsiyon ve pnömotoraks gibi yan etkiler unutulmamalıdır. Paravertebral blok çölyak gangliyon bloğuna yakınlığı ile somatik blokaja ek olarak visseral blokaj da yapılmaktadır (57). Paravertebral alana kateter yerleştirmeden önce %0.5 ropivakain 5 mL bolus, kateter yerleşiminden sonra %0.5 ropivakain 10 mL bolus, karaciğer rezeksiyonu sonrası %0.2 ropivakain 7 mL/saat hızda infüzyon ve postoperatif aynı hızda devam edilerek blok uygulaması yapılır. İhtiyaç halinde 3 mL bolus yapılarak saatlik infüzyon hızı da 12 mL'ye kadar artırılabilir (57).

7.1. Literatür Bilgisi:

Schreiber ve arkadaşlarının 80 hastayı dahil ettikleri randomize çalışmada epidural analjezi ile paravertebral blok karşılaştırılmış ve epidural analjezi ilk 48 saatteki analjezik etkinlik açısından daha efektif bulunmuştur. İki yöntem arasında opioid tüketimi açısından fark bulunmamıştır. Postoperatif koagülopati riski açısından torasik epidural analjeziye kıyasla güvenilir görünse de analjezik etkisinin daha düşük olması uygulanmasını sınırlandırabilir (57).

8. Donör Hepatektomisinde Erektör Spina Düzlem Bloğu:

Erektör spina düzlem (ESP) bloğu 2016 yılında Forero tarafından torasik nöropatik ağrının tedavisinde tanımlanmış yeni bir tekniktir (58). Karaciğerin sensitif sinirleri sempatik sinirlerle birlikte T8 -T11. segmentlere gider. Ön göğüs duvarı ve üst abdomeni ise interkostal sinirlerin anterior kutanöz dalları innerve eder. Bu nedenle T6'dan T12/L1 dermatomuna uzanan bir blokajla birlikte sempatik sinirlerin de blokajı donör cerrahisinin postoperatif analjezi yönetimi için uygun olacaktır. T7 veya T8 gibi alt seviyelerdeki vertebral seviyesinde ESP blok yapıldığında abdomeni innerve eden torakoabdominal sinirler bloke edilebilir. Yapılan lokal anesteziğin paravertebral alana geçmesi ventral dallarla birlikte sempatik dalları taşıyan rami communicantesin de blokajını sağlar. Böylece ESP blok potansiyel olarak hem somatik hem de visseral sensoriyel blokaj yapar (58). ESP bloğun en önemli avantajı kolay uygulanabilir ve güvenli olmasıdır. Transvers process bu blok için iyi bir landmark olup iğnenin daha fazla ilerlemesini engeller ve bloğun güvenli ve kolay uygulanmasını sağlar. Blok lateral dekübit, oturur pozisyon ve prone pozisyonda uygulanabilmektedir. Bloğun bir başka avantajı da tek seviyeden enjeksiyon yapılarak çok sayıda dermatomun etkilenebilmesidir. Bloğun bu özelliğinden faydalanarak bilateral tek seviyeden enjeksiyonla

hem alt torakal hem de üst abdomen bölgesinde analjezi sağlanabilir. Anatomik açıdan bloğun yapıldığı yerin major vasküler yapılar ve plevradan uzak olması ise güvenilirliğini artırmaktadır. Bu özelliğiyle de postoperatif koagülopati gelişmesi beklenen karaciğer donörleri için değerli bir yöntemdir.

8.1.Literatür Bilgisi:

Adelmann ve arkadaşları donör hepatektomi cerrahisinde bilateral kontinü ESP blok etkinliğine baktıkları çalışmada intraoperatif ve postoperatif opioid tüketimini azaltan etkin bir analjezik yöntem olduğunu tespit etmişlerdir (59). Kontinü blok için T7 seviyesinde bilateral 18 gauge 10 cm Tuohy iğnesi ile 20 gauge kateter yerleştirilmiş ve kateter yerleştirmeden önce fasiyal plana 10 mL %0.35 lik ropivakain enjekte edilmiştir. Kateter yerleştirildikten sonra aynı solüsyondan 10 mL daha enjekte edilmiştir. Ropivakainin bolus dozu hiçbir hastada 2.5 mg/kg üzerinde olmamıştır.Cerrahi bitiminden 30 dakika önce her kateterden 20 mL %0.2 ropivakain verilmiştir.Ekstübasyon sonrası ise %0.1-0.15 ropivakain 5-10 mL/saat hızda kateterlerden infüze edilmiştir. Maksimum infüzyon dozu 28 mg/saat olarak ayarlanmıştır. Kateterler postoperatif 2 veya 3. gün çıkarılmıştır. Aynı çalışmada sistemik analjezik olarak fentanil PCA, asetaminofen,gabapentin ve ketorolak kullanılmıştır. Kang ve arkadaşlarının bilateral kontinü erekör spina düzlem bloğu ile intratekal morfin kullanımını karşılaştırdıkları çalışmada 48 saatteki opioid tüketimi benzer bulunurken, postoperatif ağrı skorları ve yan etki insidansı ESP blokta daha az bulunmuştur (60). T8 seviyesinden 18 gauge 83 mm iğne içeren kateter seti kullanılarak bilateral kateter erekör spina düzlemine yerleştirilmiştir.Kateter yerleştirilmeden önce düzleme %0.375 ropivakain 20 mL enjekte edilmiştir. Ropivakainin toplam yükleme dozu 150 mg üstüne çıkmamıştır. Postoperatif kateter yönetiminde ağrı pompası kullanılmıştır. Pompa her 3 saatte %0.2 ropivakain 10 mL bolus enjeksiyon yapmıştır. Çalışmada sistemik analjezik olarak iv fentanil PCA, kurtarıcı analjezik olarak ise hidromorfon tercih edilmiştir. Bu çalışmada dikkat çeken bir nokta her ne kadar 24 saat sonra meydana gelse de hastaların %28'inde kateterin çalışmamasına bağlı olarak kontinü bloğun sağlanamamasıdır. Bu oran kateter ile kontinü bloğun etkinliğini sorgulatmaktadır.

9.Donör Hepatektomisinde QL Blok:

Quadratus lumborum bloğu torakolomber sinirleri bloke etmek amacıyla kasa bitişik lokal anestezi enjekte edilmesi ile uygulanan yakın zamanda tanımlanmış bir fasiyal plan bloğudur (61). T6-L3 arasında oluşan geniş bir duyuşal blokaj sağlanabilir. Donör hepatektomisinde QL blok uygulaması ile ilgili literatürde tek randomize çalışmada vardır (62). Çalışmada 63 hasta randomize edilmiş ve blok uygulanan hastalar iv

PCA kullanılan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Bloğun postoperatif öksürük sırasında hissedilen ağrıyı önemli ölçüde azalttığı, bağırsak motilitesini hızlandırdığı ve mobilizasyon süresini de kısalttığı tespit edilmiştir. Blok kateter yerleştirilerek kontinü blok şeklinde uygulanmıştır. Sol lateral pozisyonda L2 seviyesinde kas belirlenerek 18 gauge iğne kullanılıp kasın ön kenarına ulaşılarak %0.4 ropivakain solüsyonundan 0.6 mL/kg dozda lokal anestetik enjekte edilerek kateter yerleştirilmiştir. Postoperatif %0.2 ropivakain 250 mL lik solüsyon 5 mL/saat sürekli infüzyon hacmi, 5 mL bolus doz, 15 dakika kilitlenme süresi ve 20 mL/saat maksimum infüzyon hacmi olan bir analjezik pompası ile uygulanmıştır. Bu çalışmada 100 mg tramadol kurtarıcı analjezik olarak tercih edilmiştir. QL blok donör hepatektomi cerrahisinde multimodal analjezinin etkin ve güvenilir bir parçası olarak diğer rejyonel yöntemlere önemli bir alternatif olabilir. Etkinlik ve uygulama metodları, ilaç dozları açısından daha optimum bilgi edinilmesi için bu alanda daha çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

10. Donör Hepatektomisinde Kullanılan Diğer Farmakolojik Ajanlar:

Pregabalin, anksiyolitik ve kronik ağrıyı önleyici ve tedavi edici bir ajandır. Opioid tüketimini azaltır, postoperatif analjezi kalitesini artırır ve postoperatif hiperaljeziyi azaltır. Oral uygulamadan sonra etkin bir BOS seviyesine ulaşması için 6 saat geçmelidir, bunun için de verilecek zaman çok önemlidir. Stabil bir ilaç konsantrasyon seviyesi sağlanabilmesi için preoperatif 5 gün süre ile günde 2 kez 150 mg önerilmektedir (34). Aynı amaçla preoperatif 800 mg oral gabapentin de kullanılabilir (37).

Deksmedetomidin postoperatif analjezi ve iyileşme üzerine etkisi araştırılan bir başka farmakolojik ajandır. Oldukça seçici bir alfa-2 reseptör agonisti olan deksmedetomidin; sedatif, hipnotik, anksiyolitik, sempatolitik ve analjezik etkileriyle anesteziye giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ayrıca perioperatif stres ve inflamasyonu azaltabilir ve cerrahi hastaların bağırsıklığı, postoperatif komplikasyonların azalması ve klinik sonuçların iyileşmesine katkıda bulunabilir (63). Deksmedetomidin, multimodal analjezinin bir parçasını oluşturma ve ERAS protokol hedeflerine ulaşmada yardımcı bir ajan olarak görünmektedir. Tseng ve arkadaşlarının donör hepatektomi cerrahisinde yaptığı randomize kontrollü çalışmada deksmedetomidin plasebo ile karşılaştırılmıştır (64). Deksmedetomidin infüzyonuna 0.4 mcg/kg/saat hızda anestezi induksiyonu ile başlanarak intraoperatif devam edilmiştir. Postoperatif ise 10 mcg/mL fentanil PCA 50 mcg yükleme dozundan sonra, 15 mcg bolus, 5 dakika kilit, 10 mcg/saat hızda kullanılmıştır. Ayrıca iv ketorolak 30 mg 6 saat ara ile uygulanmış ve kurtarıcı analjezik olarak da 100 mg tramadol tercih edilmiştir. Yazarlar nispeten yavaş hızda infüze edilen deksmedetomidin infüzyonunun plasebo

ile karşılaştırıldığında; postoperatif ağrı yoğunluğunun azalmasına, opioid talebinin azalmasına ve daha hızlı bağırsak hareketine neden olduğu, ek olarak, anestezi gereksinimini, kan kaybını ve ameliyat sırasında prosedüre bağlı hemodinamik tepkileri azalttığı sonucuna varmışlardır.

11. Sonuç:

Sonuç olarak, açık karaciğer cerrahisinde postoperatif analjezi ile ilgili en son kanıtlar, bölgesel blokların etkinliği ve güvenliği hakkında yeni bilgiler sağlamakta ve bölgesel tekniklerle birlikte sistemik analjezik infüzyonların harmanlandığı multimodal yaklaşımları desteklemektedir. Canlıdan canlıya karaciğer nakli donör sağlığı için ciddi riskler barındıran kompleks bir prosedürdür. En az yan etkiyi gösteren, komplikasyonları önleyen ve vericinin yaşam kalitesini bozmayacak bir postoperatif analjezi yönteminin uygulanması tamamen sağlıklı olan bu popülasyonda özellikle önemlidir. Hepatektominin neden olabileceği yan etkiler gözönüne alınarak mevcut teknikler arasından optimum analjezi tekniğinin geliştirilmesi canlıdan canlıya karaciğer naklinin geleceği açısından da belirleyici olacaktır.

Kaynaklar

1. Usta S, Ates M, Dirican A, et al. Outcomes of left- lobe donor hepatectomy for living-donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013;45:961-5.
2. Basaran O, Karakayali H, Emiroglu R, et al. Donor safety and quality of life after left hepatic lobe donation in living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:2768-9.
3. Ayanoğlu HO, Ulukaya S, Yüzer Y, et al. Anesthetic management and complications in living donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2003;35:2970-3.
4. Trotter JF, Talamantes M, McClure M, et al. Right hepatic lobe donation for living donor liver transplantation: impact on donor quality of life. *Liver Transpl* 2001;7:485-93.
5. Lee S.H., Lim K.C., Jeon M.K., et al. Postoperative pain and influencing factors among living liver donors . *Transplant Proc* 2012;44:363-65.
6. Melloul E, Hubner M, Scott M, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016;40:2425-40.
7. Coelho J.C., Parolin M.B., Baretta G.A., et al. Donor quality of life after living donor liver transplantation [in Portuguese]. *Arq Gastroenterol* 2005;42:83-88.
8. Soliz J.M., Gebhardt R, Feng L, et al. Comparing epidural analgesia and ON-Q infiltrating catheters for pain management after hepatic resection. *Open J Anesthesiol* 2013;3:3-7.
9. Melzack R,Coderre T.J., Katz J, et al. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:157-74.
10. Yong B.H., Tsui S.L., Leung C.C., et al. Management of postoperative analgesia in living liver donors. *Transplant Proc* 2000; 32: 2110.
11. Kim Y.K., Shin W.J., Song J.G., et al. Factors associated with changes in coagulation profiles after living donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2010;42:2430-5.
12. Hwang G.S., McCluskey S.A. Anesthesia and outcome after partial hepatectomy for adult-to-adult donor transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:377-82.
13. Fan S.T., Lo C.M., Liu C.L., et al. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg* 2000;135: 336-40.
14. Beebe D, Singh H, Jochman J, et al. Anesthetic complications including two cases of postoperative respiratory depression in living liver donor surgery. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2011;27:362-6.
15. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Practice Res Clin Anaesthes* 2007;21:65-83.

16. Feltracco P, Brezzi M.L., Barberi S, et al. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2008; 40: 1165-8.
17. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87:36-46.
18. Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans: enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:344-54.
19. Rudin A, Lundberg J.F., Hammarlund-Udenaes M, et al. Morphine metabolism after major liver surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1409-14.
20. Raucoules-Aimé M, Kaidomar M, Levron J.C., et al. Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997;84:1019-24.
21. Peng P.W., Sandler A.N. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999;90:576-99.
22. Jacobi J, Fraser G.L., Coursin D.B., et al. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
23. Bailey P.L., Streisand J.B., East K.A., et al. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 1990;70: 8-15.
24. Dahan A, Aarts L, Smith T.W. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010;112:226-38.
25. Della Rocca G, De Flaviis A, Costa M.G., et al. Liver transplant quality and safety plan in anesthesia and intensive care medicine. *Transplant Proc* 2010;42:2229-32.
26. Lane M, Cadman B, Park G. Sedation and analgesia in the critically ill patient using remifentanyl: frequently asked questions and their answers. *Care Crit Ill* 2002;18:146-7.
27. Canepa G, Di Somma C, Ghia M, et al. Postoperative analgesia with tramadol: a controlled study compared with an analgesic combination. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993;13:43-51.
28. Houmes R.J., Voets M.A., Verkaaik A, et al. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-4.
29. Larson A.M., Polson J, Fontana R.J., et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.

30. Hausken J, Fretland A.A., Edwin B, et al. Intravenous patient-controlled analgesia versus thoracic epidural analgesia after open liver surgery a prospective, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg* 2019;270:193-9.
31. Rabinovitz M, Van Thiel D.H. Hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696-704.
32. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001;56:520-5.
33. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312-22.
34. Dewe G, Steyaert A, De Kock M, et al. Pain management in living related adult donor hepatectomy: Feasibility of an evidence-based protocol in 100 consecutive donors. *BMC Res Notes* 2018;11:834.
35. Aydoğan M.S., Bıçakçioğlu M, Sayan H, et al. Effects of two different techniques of postoperative analgesia management in liver transplant donors: A prospective, randomized, double-blind study. *Transplant Proc* 2015;47:1204-6.
36. Kao C.W., Wu S.C., Lin K.C., et al. Pain management of living liver donors with morphine with or without ketorolac. *Transplant Proc* 2012;44:360-2.
37. Kitlık A, Erdogan M.A., Ozgul U, et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in living liver donors: A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2017;37:103-7.
38. Clarke H, Chandy T, Srinivas C, et al. Epidural analgesia provides better pain management after live liver donation: A retrospective study. *Liver Transplantation* 2011;17:315-23.
39. Ham S.Y., Kim E.J., Kim T.H., et al. Comparison of perioperative renal function between epidural and intravenous patient-controlled analgesia after living-donor hepatectomy: A retrospective study. *Transplant Proc* 2018;50:1365-71.
40. Ko J.S., Choi S.J., Gwak M.S., et al. Intrathecal morphine combined with intravenous patient-controlled analgesia is an effective and safe method for immediate postoperative pain control in live liver donors. *Liver Transplantation* 2009;15:381-9.
41. Lim K.I., Chiu Y.C., Chen C.L., et al. Effects of pre-existing liver disease on acute pain management using patient-controlled analgesia fentanyl with parecoxib after major liver resection: A retrospective, pragmatic study. *Transplant Proc* 2016; 48:1080-2.

42. Atalan H.K., Gucyetmez B, Donmez R, et al. Advantages of epidural analgesia on pulmonary functions in liver transplant donors. *Transplant Proc* 2017;49:1351-6.
43. Halaszynski T.M., Dai F, Huang Y. Donor hepatectomy surgery using ketamine to compliment analgesia and reduce morbidity-a retrospective chart review investigation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2018; 46: 28-37.
44. Siniscalchi A, Begliomini B, De Pietri L, et al. Increased prothrombin time and platelet counts in living donor right hepatectomy: Implications for epidural anesthesia. *Liver Transpl* 2004;10:1144-9.
45. Ruppen W, Derry S, McQuay H, et al. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/ anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105:394-9.
46. Moraca, R.J., Sheldon D.G., Thirlby R.C. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 2003;238:663-73.
47. Koul A, Pant D, Rudravaram S, et al. Thoracic epidural analgesia in donor hepatectomy: An analysis liver transplantation AASLD 2018;24: 214-21.
48. Hughes M.J., Harrison E.M., Peel N.J., et al. Randomized clinical trial of perioperative nerve block and continuous local anaesthetic infiltration via wound catheter *versus* epidural analgesia in open liver resection (LIVER 2 trial) *BJS* 2015;102:1619-28.
49. Lee S.H., Gwak S.M. , Choi S.J., et al. Prospective, randomized study of ropivacaine wound infusion versus intrathecal morphine with intravenous fentanyl for analgesia in living donors for liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1036-45.
50. Khan J, Katz J, Montbriand J, et al. Surgically placed abdominal wall catheters on postoperative analgesia and outcomes after living liver donation. *Liver Transplantation* 2015; 21:478-86.
51. Miller R. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingston 2005: 2729-2762.
52. Dahl J.B., Jeppesen I.S., Jorgensen H, et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999;91:1919-27.
53. Hebbard P.D., Barrington M.J., Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: description of anatomy and clinical technique. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:436-41.
54. Bramlett K, Onel E, Viscusi E.R., et al. A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing wound infiltration of DepoFoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for post-surgical analgesia in total knee arthroplasty. *Knee* 2012;19:530-6.

55. Amundson A.W., Olsen D.A., Smith H.M., et al. Acute benefits after liposomal bupivacaine abdominal wall blockade for living liver donation: A retrospective review. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2018;2:186-93.
56. Karanicolas P.J., Cleary S, McHardy P, et al. Medial open transversus abdominis plane (MOTAP) catheters reduce opioid requirements and improve pain control following open liver resection: A multicenter, blinded, randomized controlled trial. *Annals of Surgery* 2018; 268:233-40.
57. Schreiber K.L., Chelly J.E., Lang R.S., et al. Epidural versus paravertebral nerve block for postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection: A randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:460-8.
58. Forero M, Adhikary S.D., Lopez H, et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:621-7.
59. Adelman D, Khorashadi M, Zhou G, et al. The use of bilateral continuous erector spinae plane blocks for postoperative analgesia after right-sided living donor hepatectomy: A feasibility study. *Clinical Transplantation* 2021;35:e14413.
60. Kang R.A., Chin K.J., Kim G.S., et al. Bilateral continuous erector spinae plane block using a programmed intermittent bolus regimen versus intrathecal morphine for postoperative analgesia in living donor laparoscopic hepatectomy: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2021;75:110479.
61. Elsharkawy H, El-Boghdadly K, and Barrington M. Quadratus lumborum block: anatomical concepts, mechanisms, and techniques. *Anesthesiology* 2019;130:322-35.
62. Zhu Q, Li L, Yang Z, et al. Ultrasound guided continuous quadratus lumborum block hastened recovery in patients undergoing open liver resection: a randomized controlled, open-label trial. *BMC Anesthesiol* 2019;18:23.
63. Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019;123:777-94.
64. Tseng W.C., Lin W.L., Chiu Y.C., et al. Adjunctive dexmedetomidine infusion in open living donor hepatectomy: A way to enhance postoperative analgesia and recovery. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14002.



1 Kırıkkale Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi dtozlemseckin@gmail.com
0000-0001-6080-5773

2 Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş
Tedavisi AD 0000-0002-4951-6409

Yaşam süresinin uzamasıyla beraber ağız sağlığına verilen önem de artmaktadır. Özellikle son yıllarda, çürük yaygınlığının azalması ile beraber, dişlerin ağızda durma süresi uzadığı için, diş aşınmaları ve çürüksüz servikal bölge diş sert doku kayıpları öne çıkmaktadır (1, 2).

Diş aşınmaları yaşam boyu devam eden fizyolojik bir süreçtir (3). Mekanik olarak fonksiyon gören tüm nesnelere aşınması doğaldır. Bu sebeple çiğneme hareketleri sebebiyle yıllar içinde görülen aşınmalar normal kabul edilir. Fakat son yıllarda bireylerin yaşına göre olması gerekenden daha fazla veya olması gereken süreden daha kısa sürede oluşan fizyolojik olmayan diş aşınmaları dikkat çekmektedir (1).

Diş aşınması, diş sert dokularının ilerleyici kaybıdır ve tek bir faktöre bağlı olmayıp mekanik ve kimyasal birçok faktöre bağlı olarak gelişebilmektedir (4). Mekanik süreçlerle gelişen aşınmalar; diş ve diğer materyaller arasında (abrazyon) veya diş-diş teması sonucunda (atrizyon) olmak üzere iki yolla meydana gelmektedir. Üçüncü süreç (erozyon) ise diş sert dokusunun asidik maddeler tarafından demineralizasyonundan kaynaklanır. Erozyona genellikle diğer mekanik aşınmalar da eşlik etmektedir (5). Dördüncü aşınmaya bağlı süreç (abfraksiyon) ise yabancı bir cisim olmadan anormal oklüzal temaslar sonucu servikal bölgede gelişen esneme hareketine bağlı kırılmalar olarak görülen aşınmalardır (5-7).

Diş aşınmalarında atrizyon, abrazyon ve erozyon aynı anda görülebilir. Bununla birlikte, herhangi bir bireyde, her birinin farklı oranlarda etkili olması tanıyı zorlaştırabilir (8).

ATRİZYON

Dental atrizyon, yabancı bir cisim olmadan fonksiyon sırasında diş dişle kontak sonucunda, diş sert dokularının aşınması olarak tanımlanır (5). Atrizyon, genelde yaşlanma süreci ile ilişkilidir.

Normal çiğneme fonksiyonu sonucunda yıllar içerisinde ve düzenli şekilde meydana gelirse, fizyolojik atrizyon olarak tanımlanır. Bu tip aşınmalar genel olarak fonksiyonel tüberküllerde (üst çenede palatinal, alt çenede bukkal) meydana gelir (9). Dişlerin tüberkül tepelerinde de aşınma görülür. Amalgam restorasyonların kontak noktalarında parlaklık, restorasyonlarda veya protezlerde kırılmalar oluşabilir. Aşınma, pürüzsüz, parlak bir görünüme sahip ve mikroskopik olarak ince, paralel düz yüzeyler oluşturur (10). Atrizyona bağlı oklüzal aşınma, karşıt dişlerde eşit derecede ve birbirleri ile eşleşen fasetlerle karakterizedir (5).

Atrizyonun şiddetine göre mine dokusunun tamamen kaybolduğu, hatta dentin dokusunun da pulpa odasına kadar aşındığı durumlar oluşabilmektedir; bazen pulpa dokusu bile açılabilir. Fakat genellikle

sekonder dentin oluşumu ile pulpa kendini korumaktadır (7). Atrizyon aynı zamanda dişlerin proksimal kontak noktalarında da görülebilmektedir. Yaşlanma ile beraber atrizyon sonucu dişlerin arasındaki noktasal temas aşınarak düz yüzey haline gelirken dişler de bir miktar meziale doğru hareket ederler (11).

Hastanın yaşına göre beklenenden fazla miktarda aşınma varsa, patolojiden bahsedilebilir.

Çapraşık dişler ve kapanış bozukluğu olan durumlarda patolojik atrizyon görülebilir. Bazı parafonksiyonel hareketlerin de, patolojik atrizyona sebep olduğu belirlenmiştir (5, 12). Aşınma ile ilişkili olduğu gösterilen faktörler arasında fonksiyonel veya parafonksiyonel alışkanlıklar, mandibular hareket alışkanlıkları, diyet, hastalıklar, tükürük, ısırma kuvveti, kraniyofasiyal morfoloji, habitat ve mesleki ortamlar da yer alır (13).

Çiğneme fonksiyonu dışında dişlerin sıkma, gıcırdatma gibi hareketler ile temasa gelmesi bruksizm olarak isimlendirilmektedir (13). Bruksizm, uyku sırasında (nokturnal) veya uyanıkken (diurnal) gerçekleşebilir. Diurnal bruksizmde, diş sıkma daha ön plandadır, nokturnal bruksizmde ise diş sıkma ve gıcırdatma beraber görülebilir (9). Bruksizm prevalansı, bruksizm tiplerindeki farklılıklar (uyku sırasında ve uyanık), uygulanan tanı metodolojisi (anketler, sözlü öykü ve klinik muayene) ve eşlik eden hastalıkların varlığı veya yokluğu sebebi ile %4 ila %96 arasında değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalar ile bruksizmin gençlerde yaşlılara oranla daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Bruksizmin etiyojisinin net olmamakla birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (14).

Bruksizmin etiyojisi, santral (patofizyolojik ve psikososyal) ve periferik (morfolojik) faktörler olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Morfolojik faktörler oklüzyon ve orofasiyal bölge anatomileri iken patofizyolojik faktörler uyku düzensizlikleri, ilaç ve uyuşturucular, beslenme alışkanlıkları, alkol ve kahve kullanımı, sigara kullanımı, kalıtsal faktörlerdir. Stres ve anksiyete ise psikososyal faktörlere örnek olarak verilebilir (15).

Uyanık haldeyken bruksizm, genellikle ailevi sorumluluklar veya iş baskısından kaynaklanan stres ile ilişkilendirilir (16). Gündüz olağan dışı mandibular aktiviteler veya uyanık bruksizm, çeşitli olağan aktivitelerden ayırt edilmelidir. Olağan aktiviteler; fonksiyonel çiğneme, yutma ve konuşmayı içerir. Olağan dışı aktiviteler (veya parafonksiyonlar), tek başına veya kombinasyon halinde fonksiyonel olmayan mandibular veya lingual aktivitelerdir. Örneğin diş sıkma, gıcırdatma, yanak, dudak veya dil ısırma, tırnak ısırma, dilin dişlere karşı itilmesi, nesne ısırma (örneğin sigara, pipo, kurşun kalem, şeker ve alet) vb. (16) .

Genç erişkinlerde maloklüzyon ile bruksizm arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada özellikle çapraşıklık olmak üzere maloklüzyon riskinin gün içinde diş sıkma ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bruksizm diş hareketine yol açabileceğinden ve diş sıkma ile proksimal yüzeyler arasındaki temas arttığından, gün içinde diş sıkmanın maloklüzyon için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (14).

ABRAZYON

Latince abradere, abrasi, abrasum (kazımak) fiilinden türetilen aşınma, bir maddenin veya yapının öğütme, ovalama veya kazıma gibi mekanik işlemler yoluyla aşınmasını tanımlar. Klinik olarak diş aşınması terimi, ağız içine tekrar tekrar giren ve dişlerle temas eden yabancı cisimler veya maddeler içeren anormal mekanik işlemler yoluyla diş sert dokusunun patolojik aşınmasını tanımlamak için kullanılır (12).

Etiyolojiye bağlı olarak, abrazyon lezyonları yaygın veya lokalize olabilir. Hatalı diş fırçalama ve ağız hijyen prosedürlerinin dental abrazyonda ana etiyolojik faktör olduğu belirtilmektedir (12, 17).

Hem hasta faktörlerinin hem de malzeme faktörlerinin aşınma prevalansını etkilediği bildirilmiştir. Hasta faktörleri arasında fırçalama tekniği, fırçalama sıklığı, fırçalamaya harcanan süre, fırçalama sırasında uygulanan kuvvet, dental ark içerisinde fırçalamanın nerede başladığı vb. yer alır. Malzeme faktörleri ise, materyalin tipi, diş fırçası kıllarının sertliği ve uç yuvarlaklığı, fırçanın tasarımı, diş fırçası sapının esnekliği ve uzunluğu ile kullanılan diş macununun aşındırıcılık düzeyi ve pH değeri ile ilişkilidir (12, 18).

Ayrıca, dişlerin ara yüzeylerinde oluşan aşınmanın diş ipi, kürdan veya arayüz fırçası gibi gereçlerin sık ve yanlış kullanımı sebebi ile oluşabileceği öne sürülmektedir (12).

Pipo içenler, dişleriyle kuruyemiş vb sert gıda kıranların, tırnak yeme alışkanlığı ve dişlerinin arasında çivi, iğne vs. tutma alışkanlığına sahip bireylerin dişlerinin insizal kenarlarında aşınmalar görülebilir. Marangozlar, terziler ve müzisyenler de mesleki alışkanlıklar sebebi ile dişlerinde en çok aşınma görülen kişiler arasındadırlar (19).

Oral hijyen alışkanlıkları ele alındığında bütün dişlerde aşınmalar meydana gelebilir fakat diş fırçalama şekli ve sıklığına göre en çok premolar ve kanin dişler daha sonrasında da büyük azı ve keser dişlerde abrazyonlara rastlanmaktadır (18, 20). Bu tip diş aşınmaları genellikle diş renklerini beğenmeyen özellikle de ağız diş sağlığına önem veren bireylerde saptanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda diş fırçalama sıklığının ve diş ile fırça arasındaki

temas süresinin aşınma derecesini etkilediği gösterilmiştir (21). Diş fırçalama sıklığı günde iki kere veya daha fazla olan bireylerde daha az sıklıkla fırçalayanlara göre daha fazla servikal lezyona rastlanmıştır (21, 22).

Servikal bölgelerde görülen aşınmalarda fırçalama kuvveti de önem taşımaktadır. Fırçalamanın aşırı kuvvet uygulanarak yapıldığı bölgelerde aşınmaya rastlanır. Premolar ve kanin dişlerin daha fazla etkilenmesinin sebebi, fırçalama kuvvetinin direkt olarak bu dişlere gelmesidir (23).

Diş macunları içerik olarak diş yüzeyindeki bakteri plaklarının temizlenmesini kolaylaştıracak çeşitli deterjanlar ve abrazyon (aşındırıcı) partiküller içermektedirler. Aşındırıcılığı belirleyen partiküllerin şekli, yoğunluğu, sertliği gibi birçok faktör vardır (18).

Kullanılan fırçanın sertliği de aşınmayı etkileyen faktörlerden birisidir. Sert kıllara sahip fırçaların yumuşak kıllara sahip fırçalara kıyasla daha aşındırıcı özelliğe sahip olduğu düşünülse de bazı çalışmalarda yumuşak kıllı fırçaların daha fazla macun taşıması ve diş yüzeyine daha fazla temas etmesi sebebi ile aşınmayı arttırabileceği belirtilmektedir (22, 24).

ISO standardına uygun diş macunları ile doğru diş fırçalama alışkanlıklarının, klinik olarak önemli derecede aşınma meydana getirmeyeceği rapor edilmiştir (5, 25).

Abrazyon lezyonlarının klinik görüntüsü dişlerin servikal, insizal, ve okluzal yüzeylerinde kama veya çanak şeklinde pürüzsüz ve parlak yüzeyler olarak izlenirler. Servikal bölgede bulunan kama şeklinde lezyonlar dişetine paralel şekilde uzanırlar (26).

EROZYON

Erozyon diş sert dokusunun bakteriler tarafından üretilmemiş asitlerle çözünmesi sonucu meydana gelen kimyasal bir aşınmadır (27, 28). Erozyonun patogenezi bakteri içermeyen bir süreçtir ve karyojenik bakterilerin ürettiği asitlerin neden olduğu diş çürüğünden farklıdır.

Günümüzde erozyona neden olacak risk faktörlerinin artması erozyonun daha çok dikkat çekmesine neden olmuştur (29).

Erozyona bağlı lezyonların ilerlemesinin önüne geçmek amacıyla erken dönemde saptanmasının önemli olduğu bildirilmektedir (30). Yapılan çalışmaların birçoğunda özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, genç, çocuk ve erişkin bireylerde dental erozyon prevalansının arttığı belirtilmiştir (31, 32).

Asit atakları sebebi ile ağız pH'ı minenin kritik pH değeri olan 5,5'in altına düşerse, atakların süresine ve sıklığına bağlı olarak erozyon gerçekleşir (23). Bu asit atakları, dişin sert dokularında geri dönüşümsüz

kayıplara neden olarak, diş yüzeyinin yumuşamasına sebep olur (29). Zamanla, yumuşama mineye doğru ilerledikçe, mine yüzeyinde çözünme meydana gelir. Asitli bir içeceğin tek bir sefer tüketilmesini takiben diş yüzeyindeki pH düşüşü oldukça kısa bir süreç gibi görünmektedir, ancak aşındırıcı içeceklerin tekrar tekrar alınması demineralizasyon sürecini başlatır ve doku kaybı oluşmasına neden olur. Bu sebeple, erozyon iki tip mine aşınmasını içerebilir; yumuşamış tabakanın mekanik sebeplerle aşınması veya uzun süreli demineralizasyon yoluyla sert dokunun doğrudan çözünmesi (5).

Erozyon şiddeti, erozyona sebep olan asidik ajana maruz kalma sıklığı ile ilişkilidir. Ortamda bulunan kalsiyum ve fosfat saturasyonu erozyon mekanizmasıyla yakın ilişkili olsa da erozyon oluşumunda baskın faktörün pH olduğu belirtilmiştir (33).

Dental erozyon, ağız içerisinde farklı bölgelerde ve dişlerin farklı yüzeylerinde çeşitli klinik görüntüler verebilmektedir. Erozyon sürecinin başlangıç lezyonları ancak dişler kurutulduğu zaman fark edilebilen mine yüzeyindeki cilalı üst tabakanın kaybı şeklinde meydana gelir. Kesici kenarların incilmesi ve kırılma oluşmasının da erozyonun ilk belirtilerinden olduğu bildirilmektedir. Eroziv lezyonlar mine dokusunun kaybıyla alttaki dentin dokusu açığa çıkana kadar ilerleyebilir. Bu lezyonlar genellikle iç bükey, sert ve pürüzsüz bir yapıya sahiptir (8).

Dental erozyon etiyolojisinin de diğer aşınma tiplerinde olduğu gibi multifaktöriyel olduğu, içsel veya dışsal kaynaklı asidik etkenler sonucunda oluştuğu birçok araştırmacı tarafından kabul görmektedir (34). Erozyonun etkisi baskın olsa da kimyasal ve mekanik olaylar ayrı ayrı ya da birlikte gelişebilir (35). Erozyonun etiyolojisi ekstrinsik ve intrinsik faktörler olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Epidemiyolojik veriler ve in vitro ve in situ çalışmalar, üç ayrı aşınma sürecinden erozyonun diş yüzeyi kaybı için en yaygın tehdit olduğunu göstermektedir (5, 36).

Hem intrinsik hem de ekstrinsik asit kaynaklarının neden olduğu erozyon lezyonlarında hem lingual hem de bukkal yüzeylerin etkilenebileceği düşünülmektedir. Dil, dudak ve yanak hareketleriyle ilgili anatomik faktörler erozyon lezyonlarının dağılımını etkileyebilir. Ek olarak, pelikül oluşumu gibi tükürük yapısı ile ilgili faktörlerin de erozyon gelişimini etkilediği belirtilmektedir (8).

İçsel Faktörler

İçsel faktörlere bağlı olarak oluşan erozyonun nedeni midedeki parietal hücreler tarafından üretilen gastrik asitin ağız boşluğuna gelmesine ve dişleri etkilemesine sebep olan sistemik bozukluklardır. Kusma, gastroözofageal reflü (GÖHR), regürjitasyon, ruminasyon, kronik

alkolizm, anoreksiya nervoza veya bulimiya nervoza gibi atipik beslenme bozuklukları erozyona sebep olan içsel faktörlerdendir.

Teorik olarak, kusma, gastroözofageal reflü ve ruminasyon ile ilişkili tüm bozukluklar, mide asidinin dişler üzerindeki etkisi nedeniyle diş sert dokularının aşınmasına neden olabilir. Bununla birlikte, diş erozyonunun klinik belirtisi genellikle mide asidi diş sert dokuları üzerinde en az 1-2 yıl süreyle haftada birkaç kez düzenli olarak etki edene kadar ortaya çıkmaz (37). Bu nedenle, mide asidinin neden olduğu diş erozyonu bugüne kadar yalnızca kronik kusma ile ilişkili bozukluklarda, yani birkaç yıl boyunca haftada en az bir kez meydana gelen düzenli kusma, kalıcı regürjitasyon veya gastroözofageal reflü veya uzun süreli ruminasyon ile beraber, bazı bozukluklarda gözlemlenmiştir. Örneğin, üst gastrointestinal sistem, spesifik metabolik ve endokrin bozukluklar, ilaç yan etkileri ve ilaç kötüye kullanımı vakalarının yanı sıra belirli psikosomatik bozukluklar (strese bağlı psikojenik kusma, anoreksiya ve bulimia nervoza).

Bu bozuklukların bir sonucu olarak diş erozyonunun oluşup oluşmaması, şiddeti ve ilerlemesi, yalnızca kusma veya regürjitasyon sıklığına ve süresine değil, aynı zamanda hastaların asit atağına maruz kaldıktan sonraki ağız hijyeni alışkanlıklarına, mide asidi ve diş sert dokularının doğasına (mineralizasyon derecesi, florür içeriği) ve salgılanan tükürüğün miktarı ve kalitesi gibi yapısal faktörlere de bağlıdır (37).

Midedeki içeriğin ağızdan güçlü bir refleks ile atılması kusma olarak tanımlanır. Sık kusma sonucu ağızdan atılan mide içeriği düşük pH'ı nedeni ile özellikle üst anterior dişlerin palatinallerinde düz ve parlak yüzey görünümüyle karakterize lingual erozyona neden olur (38).

Gastroözofageal reflü, yani mide içeriğinin öğürme veya kusma olmaksızın yemek borusuna geri akışı, çoğu durumda gastroözofageal sfinkterinin yetersizliğinden kaynaklanır. Ayrıca gastroözofageal sfinkter fonksiyonunun normal olduğu durumlarda da, gebelik veya obezite gibi nedenlerle karın içi basınç arttığında gastroözofageal reflü veya regürjitasyon olabilir (37).

Kronik alkolizmde aşınma sebebinin bireylerin düzensiz ve asidik beslenme eğilimlerinin yüksek olması, reflü ve kusma olduğu düşünülmektedir (39).

Genç hastalarda diş erozyonuna neden olabilen farklı rahatsızlıklar arasında, yeme bozuklukları da öne çıkmaktadır. Hem bulimia nervoza hem de anoreksiya nervoza diyet alışkanlıkları ve kusma gibi sebeplerle erozyon riskini arttırmaları. Gelişmiş ülkelerde yeme bozukluklarının yaygınlığının %1 ile %5 arasında değiştiği ve çoğunlukla 13 yaş ile 30'ların ortaları arasındaki genç kadınlarda görüldüğü belirtilmektedir (40).

Dışsal Faktörler

Dental erozyon ile ilgili dış faktörler; çevresel faktörler, diyet, ilaçlar ve yaşam tarzı olarak dört başlık altında incelenebilir.

Anterior dişlerin kesici kenarlarını içeren şiddetli erozyon vakaları incelendiğinde, inorganik asitlere maruz kalmanın erozyon vakaları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Dinamit fabrikası işçilerinde ortamdaki sülfürik ve nitrik asitlere maruz kalma sebebi ile şiddetli erozyonlar rapor edilmiştir (41). Endüstriyel çevresel faktörlerin, çeşitli klinik araştırmalarda birincil etiyolojik faktör olduğu gösterilmiştir (41, 42).

İngiltere’de yapılan bir çalışmada değişik koşullarda asit dumanlarına veya aerosollere maruz kalmayı içeren alanlarda çalışan işçilerde en yüksek erozyon prevalans ve insidansının pil fabrikasında çalışan işçilerde olduğu görülmüştür (43).

Ayrıca yüzme havuzlarında yapılan gaz klorlanmasının sonucu olarak ortaya çıkan hidroklorik asite maruz kalma sebebi ile yüzücülerde de erozyon vakalarının görüldüğü belirtilmektedir (41).

Şarap; düşük pH değerine sahip bir içecektir. Bu sebeple profesyonel şarap tadımcılarında da erozyon görülme riski fazladır. Erozyonun şiddeti, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi ile yakın ilişkilidir (44).

Yüksek asidik değere sahip olan her türlü yiyeceğin ve içeceğin dişte erozyon oluşturma potansiyeli vardır. Son yıllarda asidik içeriğe sahip gıdaların tüketim miktarı ve sıklığının artmış olması erozyon oluşumu yönünden önem taşımaktadır. Özellikle sık tüketilen sporcu içecekleri, gazlı içecekler ve meyve suları dişlerde erozyona neden olmaktadır. Başlıca erozyona neden olabilecek asidik içeceklere örnek olarak; kola (pH=2.5), elma suyu (pH=3.3), üzüm suyu (pH=3.2), portakal suyu (pH=3.8), maden suyu (pH=3.0) verilebilir (45).

Davranışsal faktörlerin de diş aşınmasının şiddetinde rol oynadığı belirtilmektedir. Asidik gıdaların alınma şekli (yutkunma, yudumlama, pipet kullanımı) dişlerin asite maruz kalma süresini değiştirir. Aynı zamanda, içeceğin ağızda tutulma süresinin de erozyonda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Düşük tükürük tamponlama kapasitesi ile birlikte asidik gıdaların aşırı tüketimi aşınma lezyonlarını şiddetlendirebilir (28, 46). Ağız hijyen uygulamaları da erozyona sebep bir etiyolojik faktör olarak nitelendirilmektedir. Dişlerin asidik maddelere maruz kaldıktan sonra hemen fırçalanması, erozyona bağlı olarak oluşacak madde kayıplarını hızlandırmaktadır ve erozyon riskini artırmaktadır (47).

Erozyonun sıklıkla çok yüksek ağız hijyeni standartlarına sahip kişilerle ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Mine veya dentin, herhangi bir

kaynaktan gelen asidik saldırı ile demineralize olmuşsa ve hemen ardından fırçalama yapılırsa, demineralize tabakaların kaldırılmasıyla diş yapısının kaybı hızlanır (45). Diş yüzeyinin ilk demineralizasyonu, tükürük ile tamir edilebilen, sürecin geri dönüşümlü bir aşaması olarak kabul edilebilir. Asit tehdidinden hemen sonra diş fırçalamak, tükürük onu tamir etmeden önce bu kısmen demineralize diş yapısını ortadan kaldırılmasına sebep olur (41).

Uzun dönem ve düzenli olarak kullanılan asidik ilaçların da dişlerde eroziv lezyonlara neden olabildiği bildirilmiştir (48). Özellikle düşük pH'a sahip olan ve dişlerle sık ve/veya sürekli temas halinde olan herhangi bir ilaç veya ağız hijyeni ürününün erozyona bağlı aşınmaya neden olma potansiyeli vardır. Tükürük akışı azalmış kişiler tarafından düşük pH'lı ilaçların kullanımının da erozyon riskini arttırabileceği belirtilmiştir (41).

Teorik olarak, asetilsalisilik asit, vitaminler ya da demir preparatlarının asidik formülasyonları erozyona yol açabilir. Bununla birlikte, bu preparatlar düzenli olarak çiğnenebilir veya efervesan tabletler halinde alınır, diş sert dokularıyla temas süreleri artacağından erozyon oluşma riski de artacaktır (40, 45).

Asetilsalisilik asit (aspirin) sık kullanılan ilaçlardan biridir. Yapılan bir çalışmada aspirini çiğneme tableti formunda alan çocukların dişlerinin okluzal yüzeylerinde erozyon görülürken, aspirini yutan çocuklarda erozyona rastlamamışlardır. Bazı ağrı kesici ilaçların da sitrik asit içermelerinden dolayı erozyona neden olabileceği düşünülmektedir (41, 49).

Bir takım astım ilaçlarının da asidik olmaları ve tükürük akış hızını değiştirme potansiyelleri sebebiyle erozyona neden olabileceği düşünülmektedir (40).

ABFRAKSİYON

Abfraksiyon, dişlerin dikey aksına gelen okluzal kuvvetlerden etkilenmeleri sonucu diş minesinin en ince yerlerinden biri olan servikal bölgede gelişen esneme hareketine bağlı mine prizmalarının kırılması sonucu oluşan aşınmalardır (50).

Esneme hareketi, dişin okluzal kuvvetler altında lateral ya da aksiyel yönde bükülmesi ile servikal bölgelerde gerilme ve sıkışma kuvvetlerinin oluşmasına neden olur. Dişlerde meydana gelen bu esneme hareketleri özellikle mine ve onu destekleyen dentin dokusunda çatlakların oluşmasına ve hidroksiapatit kristalleri arasındaki bağların kopmaları sonucu kole bölgesinde doku kaybına yol açar (51). 1991'de Grippo, biyomekanik yüklenme kuvvetlerinin neden olduğu servikal lezyonların yeni bir sınıflandırması olarak, erozyon ve aşınmadan ayırt etmek için "abfraksiyon" terimini kullanmıştır (50, 52). Klinik olarak, abfraksiyon

lezyonları, subgingival bölgeye ulaşabilen, sıklıkla belirgin aşınma fasetleri ile ilişkili olan keskin, açısız, kama şeklinde lezyonlardır.

Servikal abrazyon lezyonlarına benzedikleri için gerçek prevalanslarını tahmin etmek zordur. Abfraksiyon lezyonlarının oklüzal kuvvetlerle ilişkisine dair bazı klinik kanıtlar vardır. Örneğin, bir çalışmada bu lezyonların prevalansı brüksizmi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada bu lezyonların lateral yüke maruz kalan dişlerde olduğu ancak bu kuvvetlere maruz kalmayan komşu dişleri etkilemeyebileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada abfraksiyon lezyonlarının dişlerin lingual kısımlarında nadiren görüldüğü ve erozyon veya atrizyon lezyonlarından farklı olarak subgingival olarak da ortaya çıkabildiği belirtilmiştir (51, 53, 54).

Kama defektlerinin kesici ve premolarlarda sıkça görüldüğü belirtilmektedir. Çünkü bu grup dişlerin çigneme alanları küçüktür ve bu sebeple oklüzal kuvvetlerden daha çok etkilenmektedirler. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada servikal lezyonların lingual yüzeyde %2 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda dişlerin oklüzal hareketleri ile servikal bölgedeki sert doku kayıpları arasında doğrudan ilişki olduğu ve servikal lezyonu bulunan dişlerin %96'sında oklüzal aşınmaların da olduğu belirtilmiştir (55, 56).

Bir başka çalışmada abfraksiyon lezyonların, grup fonksiyonlu oklüzyona sahip bireylerde, kanin koruyuculu oklüzyona sahip bireylere göre 6 kat fazla görüldüğünü gösterilmiştir. Kanin koruyuculu oklüzyonun yaşla beraber ve bazı parafonksiyonel aktivitelerin etkisi ile bir süre sonra grup fonksiyonlu oklüzyona dönüşmesi abfraksiyon lezyonlarının neden yaşla birlikte arttığını da açıklamaktadır (55, 57).

Hem aksiyel hem de aksiyal olmayan yüklerin neden olduğu tüberküllerin lateral hareketlerinin, servikal bölgedeki mine dokusunda büyük stresler oluşturduğu belirtilmektedir. Bu durum esas olarak mine ve dentinin elastisite modülü arasındaki farklardan kaynaklanmaktadır.

Kuvvet uygulanan herhangi bir sistemde, uygulanan kuvvetin çoğu, en yüksek elastisite modülüne sahip en sert malzeme tarafından iletilir (58). Mine, dentine kıyasla çok daha yüksek bir elastisite modüle sahiptir (59). Bu durum servikal bölgede incelenen mine dokusunda sorunlara neden olur.

Dişin servikal bölgesinde meydana gelen yüksek stresler sonucu, kırılmalı servikal mine içinde çatlakların olduğu ve sonuç olarak minenin küçük kısımlarının ayrılarak alttaki dentini açığa çıkardığı düşünülmektedir. Biyomekanik çalışmaların birçoğu, abfraksiyon lezyon oluşumunun servikal bölgedeki minenin parçalanmasıyla başladığını varsaymıştır. Fakat bazı çalışmalarda dişeti çekilmesinin ardından, açığa çıkan servikal

dentinin erozyon sonucu aşınması ve böylece servikal mineyi zayıflatması sonucu başladığı da düşünülmektedir. Bu önerme abfraksiyon lezyonlarının bukkal-lingual bölgede neden daha sıklıkla görüldüğünü açıklayabilir (55).

Bazı araştırmacılar, servikal mine ve dentin kaybının ve ardından servikal lezyon oluşumunun, mekanik aşırı yüklenmeden kaynaklanan esnemeler dışındaki faktörlerden de etkilenebileceğine inanmaktadır. Yapılan çalışmalar, mine yüzeyi ve yüzey altının mineral ve protein içeriği açısından büyük değişkenlik gösterdiğini açığa çıkarmıştır. Mine yüzeyinin mine- dentin birleşimine yakın yüzeye göre daha yüksek mineral içerdiği tespit edilmiştir. Bu da servikal bölgedeki mineyi oklüzal mineye göre demineralizasyona daha yatkın hale getirebilir (50, 60).

Diş Aşınmalarında Tedavi Yaklaşımları

Diş aşınmalarının meydana gelmesini engellemek, diş dokularındaki madde kaybını azaltmak ve aşınmış dişleri tedavi etmek için öncelikle dişlerdeki aşınmalar teşhis edilerek, aşınmanın bulunduğu bölge, şiddeti ve etiyojisi belirlenmelidir. Tüm bu bulgular doğrultusunda tedavi yaklaşımına karar verilmelidir. Fizyolojik veya patolojik sebeplerle meydana gelebilen aşınmalarda, patolojik lezyonların teşhisinde birtakım yol gösterici kriterler bulunmaktadır.

Bunlar:

1. Aşınmaya bağlı hassasiyet oluşumu
2. Dentin dokusunun açığa çıkması
3. Dişlerin servikal üçlüsünde kama şeklinde doku kayıplarının olması
4. Dişlerin kesici ya da çiğneyici yüzeylerinde çukur alanların meydana gelmesi
5. Pulpa dokusunun açığa çıkması
6. Aşınmaya bağlı olarak dişin canlılığını yitirmesidir (61).

Aşınmanın kaynağının belirlenmesinin yanında, aşınmanın şiddetinin ve dişin hangi dokusunda olduğunun ve ayrıca etkilediği diş sayısının da belirlenmesi gerekir. Bu lezyonların tedavisi genellikle etiyojolojiye bağlı olarak yapıldığı için tedavi yaklaşımına karar verebilmek adına doğru ve detaylı bir anamnez ile birlikte klinik muayenenin yapılması önerilmektedir (62).

Dişlerde aşınmaya bağlı oluşan lezyonların tedavisinde pek çok tedavi yaklaşımı olmakla birlikte temel olarak; koruyucu yaklaşımlar ve oluşan lezyonu tedavi edici yaklaşımlar olmak üzere iki ana başlıkta inceleyebiliriz.

1. Koruyucu Yaklaşımlar

Diş aşınmaları, erken aşamada teşhis edildiğinde koruyucu yaklaşımlarla tedavi edilebilirler.

Bireyin beslenme alışkanlıklarının belirlenerek asidik yiyecek ya da içecek alım sıklığının tespit edilmesi, eğer olması gerekenden daha fazla miktarda ve sıklıkta tüketiliyorsa azaltılması bu tarz lezyonların oluşumun önlenmesinde ve ilerlemesinde uygulanan koruyucu yaklaşımlardan biridir. Bunun yanı sıra hastalara, tükürüğün yıkama ve tamponlama etkisinden yararlanarak ağız içi pH'ı yükseltmek için tükürük akış hızını arttıracak tatlandırıcı ya da şekersiz cikletler de önerilebilir. Tükürüğün bu fonksiyonun, özellikle erozyona bağlı olarak oluşan aşınmaların önlenmesinde önemli olduğu belirtilmektedir (63).

Diş fırçalama alışkanlıklarının düzenlenmesi de koruyucu yaklaşımlardan biridir. Uygun fırçalama tekniğinin anlatılması, doğru fırça ve macun kullanımının sağlanması ile oral hijyen alışkanlıkları sebebi ile oluşan aşınmaların önüne geçilebilir.

Bruksizm gibi parafonsiyonel alışkanlıklar ya da prematür kontaklar da aşınmaların etiolojisinde yer almaktadır. Bu gibi durumlarda lezyonların oluşmasını ya da ilerlemesini önlemek amacıyla ısırtma plakları ve oklüzal düzeltmeler tavsiye edilmekle birlikte oklüzal düzeltmelerin sadece tanının doğru yapıldığı durumlarda yapılması gerektiği belirtilmektedir (64).

2. Tedavi Edici Yaklaşımlar

Aşınmaya bağlı oluşan lezyonların tedavisinde: hastanın şikayetleri, lezyonların şiddeti ve klinik durumu tedavi planlamasında yol göstericidir. Dişte meydana gelen madde kaybı nedeniyle dişin yapısal bütünlüğü bozulmuşsa ve hasta hassasiyet problemi yaşıyorsa, aşınma estetik görünümü olumsuz etkiliyorsa, pulpa dokusu açığa çıkmış ya da canlılığını kaybetmişse koruyucu yaklaşımlar yerine tedavi edici yaklaşımlara başvurulmalıdır (63).

Aşınma nedeniyle oluşan lezyonun derinliğine bağlı olmakla birlikte hastanın hassasiyet şikayeti varsa hassasiyeti gidermek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Hassasiyet giderici diş macunları, florürlü vernik uygulamaları, topikal florür uygulamaları, lazer uygulamaları, dentin bağlayıcı ajanlar ve lazerler bu yöntemler arasında sayılabilir.

Florürlü verniklerin ve topikal flor uygulamalarının hassasiyeti azalttığı birçok çalışmada belirtilmektedir (65-68). Dentin bağlayıcı ajanlar açık uçlu dentin tübülleri içerisine girerek hassasiyeti azaltmakta, kök ya da dentin tübüllerinin açık olduğu yerlerde dişin asit ataklarına karşı direncini arttırarak lezyonun daha fazla ilerlemesini engellemektedir (69).

Lazer uygulamaları dişlerde aşınmaya bağlı olarak meydana gelen dentin hassasiyetinin giderilmesinde uygulanan tedavi seçeneklerinden bir diğeridir. Galyum-Alüminyum-Arsenid (GaAlAs), karbon- dioksit (CO₂), Er:YAG (Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet), Helyum-neon (He-Ne), Nd:YAG (Neodimium: Yttrium-Aluminum-Garnet) lazerler bu amaçla kullanılmaktadır. Dentin hassasiyetinin giderilmesinde her bir lazer için etki mekanizmasının farklı olduğu düşünülmektedir (70). Örneğin Nd:YAG ve CO₂ lazerin dentin kanallarını tıkayarak geçirgenliği azaltıp hassasiyeti önlediği belirtilmiştir (71, 72).

Diş aşınmalarında bir diğer tedavi seçeneği lezyonun çeşitli restoratif materyallerle restore edilmesidir. Aşınma nedeniyle oluşan dentin hassasiyetini gidermek, estetik kaybı varsa bunu yerine koymak, aşınmanın olduğu yerde plak birikimini engellemek ve bu bölgeyi kolay temizlenebilir hale getirmek, dişin dayanıklılığını arttırarak mevcut diş yapısını korumak restoratif tedavinin gerektiği durumlardan bazılarıdır (63). Bu tarz lezyonların tedavisinde geleneksel cam iyonomer simanlar, rezin modifiye cam iyonomer siman, kompomer ve kompozit rezinler tercih edilen restoratif materyallerdendir. Kompozit rezinlerin dişle birlikte esneme özellikleri ile birlikte tutuculuğunun yüksek olması, estetik olması bu tarz lezyonlarda sıklıkla tercih edilmesine neden olmaktadır. Araştırmacılar aşınmış dişlerin restorasyonlarında kompozit kullanırken farklı elastisite modülüne sahip kompozitlerin kombine olarak kullanılmasını önermektedir (73). Aşınmanın derecesine bağlı olarak hastada estetik ve fonksiyon kaybı meydana gelmişse protetik bir tedavi yaklaşımı da düşünülebilir. Hassasiyeti gidermek, bireyin estetiğini sağlamak, aşınmaya bağlı olarak azalmış vertikal boyutu düzeltmek, kalan diş yapısını güçlendirmek amacıyla protetik tedaviler de tercih edilmektedir (74). Kron-köprü restorasyonları ve laminate veneer uygulamaları protetik tedavi seçenekleri arasındadır.

Kaynaklar:

1. Van't Spijker A, Rodriguez JM, Kreulen CM, Bronkhorst EM, Bartlett DW, Creugers N. Prevalence of tooth wear in adults. *Int J Prosthodont.* 2009;22(1):35-42.
2. González-Cabezas C, Hara AT, Hefferren J, Lippert F. Abrasivity testing of dentifrices-challenges and current state of the art. *Toothpastes.* 2013;23:100-7.
3. Molnar S, Barrett M, Brian L, Brace CL, Brose DS, Dewey J, et al. Tooth wear and culture: a survey of tooth functions among some prehistoric populations [and comments and reply]. *Current anthropology.* 1972;13(5):511-26.
4. Grippo JO, Simring M, Coleman TA. Abfraction, abrasion, biocorrosion, and the enigma of noncarious cervical lesions: A 20-year perspective. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 2012;24(1):10-23.
5. Shellis RP, Addy M. The interactions between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. *Erosive Tooth Wear.* 2014;25:32-45.
6. Grippo JO. Abfractions: a new classification of hard tissue lesions of teeth. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 1991;3(1):14-9.
7. KARAARSLAN EŞ, ERTAŞ E, KÖPRÜLÜ H. Diş sert doku aşınmaları ve tedavileri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2008;9(1):28-34.
8. Linnett V, Seow W. Dental erosion in children: a literature review. *Pediatric dentistry.* 2001;23(1):37-43.
9. Güleç M, Taşşöker M, ŞENER SÖ. Bruksizmin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Selcuk Dental Journal.* 2019;6(2):221-8.
10. Kaidonis JA. Tooth wear: the view of the anthropologist. *Clinical oral investigations.* 2008;12(1):21- 6.
11. Bishop K, Kelleher M, Briggs P, Joshi R. Wear now? An update on the etiology of tooth wear. *Quintessence international.* 1997;28(5).
12. Imfeld T. Dental erosion. Definition, classification and links. *European journal of oral sciences.* 1996;104(2):151-5.
13. Abdullah A, Sherfudhin H, Omar R, Johansson A. Prevalence of occlusal tooth wear and its relationship to lateral and protrusive contact schemes in a young adult Indian population. *Acta Odontologica Scandinavica.* 1994;52(4):191-7.
14. Kataoka K, Ekuni D, Mizutani S, Tomofuji T, Azuma T, Yamane M, et al. Association between self-reported bruxism and malocclusion in university students: a cross-sectional study. *Journal of epidemiology.* 2015;25(6):423-30.

15. Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. *Journal of oral rehabilitation*. 2001;28(12):1085-91.
16. Lavigne G, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35(7):476-94.
17. Levitch L, Bader J, Shugars D, Heymann H. Non-carious cervical lesions. *Journal of dentistry*. 1994;22(4):195-207.
18. Hunter M, Addy M, Pickles M, Joiner A. The role of toothpastes and toothbrushes in the aetiology of tooth wear. *International dental journal*. 2002;52:399-405.
19. Hattab FN, Yassin OM. Etiology and diagnosis of tooth wear: a literature review and presentation of selected cases. *International Journal of Prosthodontics*. 2000;13(2).
20. Litonjua LA, Andreana S, Cohen RE. Toothbrush abrasions and non-carious cervical lesions: evolving concepts. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2005;26(11):767-8, 70.
21. Bergström J, Lavstedt S. An epidemiologic approach to toothbrushing and dental abrasion. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1979;7(1):57-64.
22. Bartlett D, Shah P. A critical review of non-carious cervical (wear) lesions and the role of abfraction, erosion, and abrasion. *Journal of dental research*. 2006;85(4):306-12.
23. Litonjua LA, Andreana S, Bush PJ, Cohen RE. Tooth wear: attrition, erosion, and abrasion. *Quintessence international*. 2003;34(6).
24. Dyer D, Addy M, Newcombe R. Studies in vitro of abrasion by different manual toothbrush heads and a standard toothpaste. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(2):99-103.
25. Addy M, Hunter M. Can tooth brushing damage your health? Effects on oral and dental tissues. *International dental journal*. 2003;53(S3):177-86.
26. Sangnes G. Traumatization of teeth and gingiva related to habitual tooth cleaning procedures. *Journal of clinical periodontology*. 1976;3(2):94-103.
27. Larsen M. Chemical events during tooth dissolution. *Journal of dental research*. 1990;69(2_suppl):575-80.
28. Lussi A, Jaeggi T, Zero D. The role of diet in the aetiology of dental erosion. *Caries research*. 2004;38(Suppl. 1):34-44.
29. Lussi A, Carvalho TS. Erosive tooth wear: a multifactorial condition of growing concern and increasing knowledge. *Erosive tooth wear*. 2014;25:1-15.

30. Lussi A, Jäggi T. Erosion—diagnosis and risk factors. *Clinical oral investigations*. 2008;12(1):5-13.
31. Arnadottir IB, Holbrook WP, Eggertsson H, Gudmundsdottir H, Jonsson SH, Gudlaugsson JO, et al. Prevalence of dental erosion in children: a national survey. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2010;38(6):521-6.
32. Wang P, Lin HC, Chen JH, Liang HY. The prevalence of dental erosion and associated risk factors in 12-13-year-old school children in Southern China. *BMC public health*. 2010;10(1):1-9.
33. Barbour M, Lussi A, Shellis R. Screening and prediction of erosive potential. *Caries Research*. 2011;45(Suppl. 1):24-32.
34. Meurman J, Ten Gate J. Pathogenesis and modifying factors of dental erosion. *European journal of oral sciences*. 1996;104(2):199-206.
35. Addy M, Shellis R. Interaction between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. *Dental Erosion*. 2006;20:17-31.
36. Nunn JH. Prevalence and distribution of tooth wear. *Tooth Wear and Sensitivity* London, Martin Dunitz. 2000:93-104.
37. Scheutzel P. Etiology of dental erosion—*intrinsic factors*. *European journal of oral sciences*. 1996;104(2):178-90.
38. Bartlett D. *Intrinsic causes of erosion*. *Dental Erosion*. 2006;20:119-39.
39. Schlueter N, Tveit AB. Prevalence of erosive tooth wear in risk groups. *Erosive tooth wear*. 2014;25:74-98.
40. Schlueter N, Luka B. Erosive tooth wear—a review on global prevalence and on its prevalence in risk groups. *British dental journal*. 2018;224(5):364-70.
41. Zero DT. Etiology of dental erosion—*extrinsic factors*. *European journal of oral sciences*. 1996;104(2):162-77.
42. Tuominen M, Tuominen R. Dental erosion and associated factors among factory workers exposed to inorganic acid fumes. *Proceedings of the Finnish Dental Society Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia*. 1991;87(3):359-64.
43. Cate HTB. Dental erosion in industry. *Occupational and Environmental Medicine*. 1968;25(4):249- 66.
44. Gray A, Ferguson M, Wall J. Wine tasting and dental erosion. Case report. *Australian dental journal*. 1998;43(1):32-4.
45. Shaw L, Smith A. Dental erosion—the problem and some practical solutions. *British dental journal*. 1999;186(3):115-8.
46. Van Rijkom H, Truin G, Frencken J, König K, Van't Hof M, Bronkhorst E, et al. Prevalence, distribution and background variables of smooth-bor-

- dered tooth wear in teenagers in The Hague, The Netherlands. *Caries Research*. 2002;36(2):147-54.
47. Moss S. Dental erosion. *International Dental Journal*. 1998;48(6):529-39.
 48. Hellwig E, Lussi A. Oral hygiene products and acidic medicines. *Dental erosion*. 20: Karger Publishers; 2006. p. 112-8.
 49. Sullivan R. Iatrogenic erosion of tooth. *J Dent Child*. 1983;50:192-6.
 50. Antonelli JR, Hottel TL, Garcia-Godoy F. Abfraction lesions--where do they come from? A review of the literature. *J Tenn Dent Assoc*. 2013;93(1):14-9.
 51. Rees J. The role of cuspal flexure in the development of abfraction lesions: a finite element study. *European journal of oral sciences*. 1998;106(6):1028-32.
 52. Grippo JO. Tooth flexure. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 1991;122(7):13-.
 53. Xhonga FA. Bruxism and its effect on the teeth. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1977;4(1):65-76.
 54. Burke F, Whitehead S, McCaughey A. Contemporary concepts in the pathogenesis of the Class V non-carious lesion. *Dental Update*. 1995;22(1):28-32.
 55. Rees J, Jagger D. Abfraction lesions: myth or reality? *Journal of Esthetic and Restorative dentistry*. 2003;15(5):263-71.
 56. Khan F, Young W, Shahabi S, Daley T. Dental cervical lesions associated with occlusal erosion and attrition. *Australian dental journal*. 1999;44(3):176-86.
 57. Marion L. Effect of occlusion type and wear on cervical lesion frequency. *J Dent Res*. 1997;76:309.
 58. Gordon J. Strain energy and modern fracture mechanics. *Gordon JE Structures: Why things don't fall down*. 1978:70-109.
 59. Rees J, Jacobsen P. The elastic moduli of enamel and dentine. *Clinical Materials*. 1993;14(1):35-9.
 60. Robinson C, Weatherell J, Hallsworth A. Variation in composition of dental enamel within thin ground tooth sections. *Caries research*. 1971;5(1):44-57.
 61. Smith B, Knight J. An index for measuring the wear of teeth. *British dental journal*. 1984;156(12):435-8.
 62. Al-Dlaigan Y, Shaw L, Smith A. Dental erosion in a group of British 14-year-old, school children. Part I: Prevalence and influence of differing socioeconomic backgrounds. *British dental journal*. 2001;190(3):145-9.

63. ÇELİK Ç, ÖZGÜNALTAY G, ATTARN N. Diş aşınmaları. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg(Clinical Dentistry and Research). 2007;31(2):22-30.
64. Tsiggos N, Tortopidis D, Hatzikyriakos A, Menexes G. Association between self-reported bruxism activity and occurrence of dental attrition, abfraction, and occlusal pits on natural teeth. The Journal of Prosthetic Dentistry. 2008;100(1):41-6.
65. Pashley D. Potential treatment modalities for dentine hypersensitivity: in-office products. Tooth wear and sensitivity. 2000:211-9.
66. Edgar WM, Embery G, Orchardson R. Tooth wear and sensitivity: Clinical advances in restorative dentistry: Thieme; 2000.
67. Rosenthal MW. Historic review of the management of tooth hypersensitivity. Dental Clinics of North America. 1990;34(3):403-27.
68. Thrash W, Jones D, Dodds W. Effect of a fluoride solution on dentinal hypersensitivity. American journal of dentistry. 1992;5(6):299-302.
69. Swift EJ, Hammel SA, Perdigao J, Wefel JS. Prevention of root surface caries using a dental adhesive. The Journal of the American Dental Association. 1994;125(5):571-6.
70. Erdemir U, Yıldız E. Dentin Hassasiyeti Tanı ve Tedavi Planlaması. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2011;32(1):9-22.
71. Lan W-H, Lee B-S, Liu H-C, Lin C-P. Morphologic study of Nd: YAG laser usage in treatment of dentinal hypersensitivity. Journal of Endodontics. 2004;30(3):131-4.
72. Zhang C, Matsumoto K, Kimura Y, Harashima T, Takeda FH, Zhou H. Effects of CO2 laser in treatment of cervical dentinal hypersensitivity. Journal of Endodontics. 1998;24(9):595-7.
73. Perez CR. Alternative technique for class V resin composite restorations with minimum finishing/polishing procedures. Operative dentistry. 2010;35(3):375-9.
74. DÜNDAR A, ŞENGÜN A. DENTAL EROZYONUN ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.24(Supplement 8):67-73.



¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0002-6245-6631

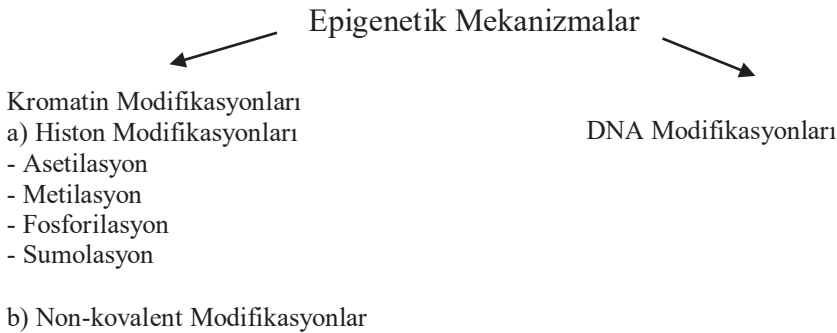
Giriş

1. Kanser ve epigenetik mekanizmalar

Tümör oluşumu hücrelerin kontrolsüz çoğalması, kötü huylu fenotipe dönüşmesi ile karakterize olan ve çeşitli genetik değişiklikleri içeren bir süreç olarak tanımlanır. Tümör gelişimi ve yayılımı sonucu ortaya çıkan hastalık ise kanser tablosu olarak nitelendirilir. Kanser gelişiminde çevresel, genetik ve bireysel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Radyasyon, hava kirliliği çevresel, DNA replikasyonu ve tamir mekanizmalarının düzgün çalışmaması sonucu hücrelerde oluşan mutasyonlar genetik ve beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı gibi sebepler ise bireysel faktörler olarak sınıflandırılır. Sağlıklı hücrede hasar meydana geldiğinde ilk olarak hücre oluşan hasarı tamir etmeye çalışır, eğer hasar tamir edilemez ise hücre ya apoptoza gider ya da malign transformasyon ile sonuçlanır [1–3].

Tümör gelişiminde DNA dizisinde mutasyon, delesyon ve translokasyon gibi geri dönüşümsüz değişimler ortaya çıkabilir. Bu olaylar proto-onkogenlerin aktivasyonuna, kimerik onkoproteinlerin oluşmasına ve tümör baskılayıcı genlerin baskılanmasına neden olur. Kanser gelişim nedenleri arasında yer alan epigenetik mekanizmalarda DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu en sık karşılaşılan durumdur. DNA bazları üzerindeki metil grubu bağlanma bölgeleri mutasyonların oluşmasında önemlidir. Metilasyon bölgelerine sahip genlerde mutasyon riski artış göstermektedir [1, 4–7].

Epigenetik mekanizmalarda gen ekspresyonunun kontrolü kromatin ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar ile direkt ve post-transkripsiyonel mekanizmalar ile indirekt yoldan sağlanır (Şekil 1) [8, 9].



Şekil 1. Epigenetik mekanizmalar

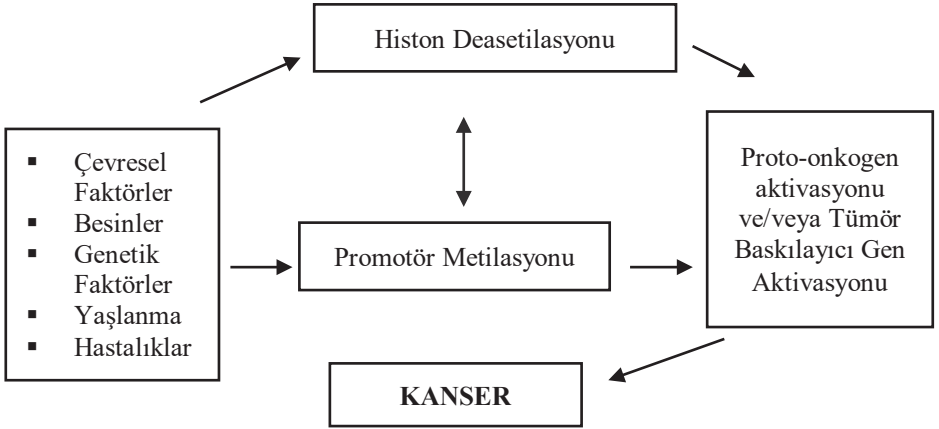
Kromatin modifikasyonları: Histon kovalent modifikasyonlar ve non-kovalent modifikasyonlar kromatin modifikasyonları olarak isimlendirilir. Kromatin modifikasyonları genlerin sessizleşmesi sonucu geni inaktive eden bir mutasyon ya da delesyona eşdeğerdir.

a) Histon modifikasyonları: Histon modifikasyonlarında, kromatinle ilgili proteinler ile etkileşerek, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi sağlanır. Asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, nitrozilasyon, ubiquitinasyon ve de sumolasyon histon modifikasyonları sınıfında yer alır.

b) Non-kovalent modifikasyonlar: Kromozom içi ya da kromozomlararası etkileşimler, histon değişimleri, kromatin tamiri, non-koding RNA ile etkileşimler non-kovalent modifikasyonlar olarak adlandırılır.

DNA modifikasyonları: DNA seviyesinde görülen modifikasyonların en yaygın olanı DNA metilasyonudur [8, 10].

Şekil 2’de kanser gelişiminde rol oynayan epigenetik mekanizmalar özetlenmiştir.

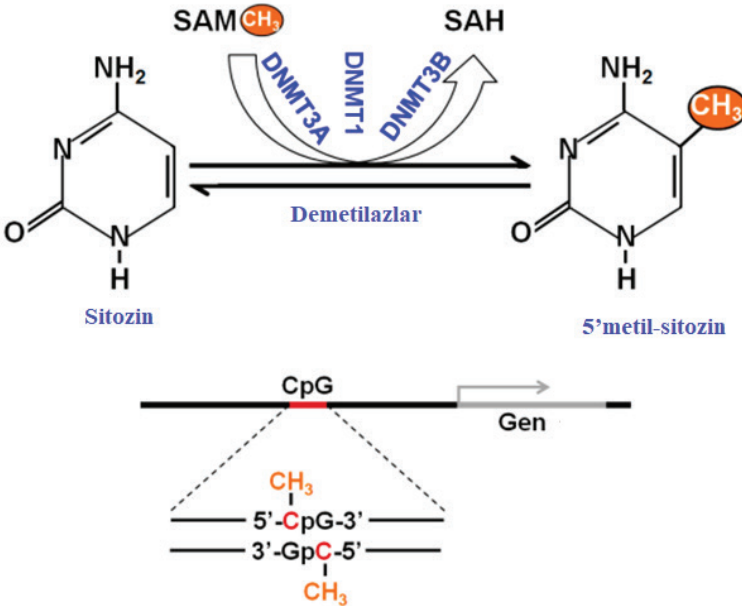


Şekil 2. Kanser gelişiminde epigenetik mekanizmaların rolü [6]

DNA metilasyonu ve kanser gelişimi

Kimyasal bir bileşiğe metil grubu eklenmesi olarak tanımlanan metilasyon, genomun normal işlevinin düzenlenmesini ve gelişmesini sağlayan bir reaksiyondur. Metilasyon gen aktivasyonu, baskılanması ve kromatin şekillenmesi gibi epigenetik olaylarda rol olarak gen

ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. Biyolojik sistemlerde görülen metilasyon, DNA metilasyonu ve protein metilasyonu olarak iki ana sınıfa ayrılır. DNA metilasyonu CpG (sitozin, fosfat, guanin) bölgesindeki sitozinin 5. C atomuna DNA metiltransferazlar (DNMTs) aracılığı ile bir metil grubunun (-CH₃) bağlanması sonucu oluşur. DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L ve DNMT2 olmak üzere memelilerde 5 adet DNMT enzimi vardır. Bunlar arasında DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B katalitik aktiviteye sahiptir. DNA zincirinin sürekliliğinden sorumlu olan DNMT1 varolan zincirin metilasyon paterninin yeni zincirlere aktarılmasını sağlar. DNMT3A ve DNMT3B ise embriyo gelişiminde ilk metilasyon paterninin oluşmasından sorumludur. DNA metilasyonunda S-adenozil metiyoninden (SAM) metil sağlanır. SAM'deki metil grubunun aktarılması ile SAM, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Metilasyon indeksi SAM/SAH oranı ile tespit edilir ve bu oran DNA'nın hipometilasyonu veya hipermetilasyonu hakkında bilgi verir [11, 12] (Şekil 3). DNA metilasyonu, bazı proteinlerin ekspresyonundaki bozukluklar ile ilişkilidir ve kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [9, 13–15].



Şekil 3. DNA metilasyonunun şematik gösterimi [16]

DNMT; DNA metiltransferaz, SAM; S-adenozil metiyonin, SAH; S-adenozil homosistein

DNA metilasyonu, kanser gelişimi, ilerlemesi ve metastazında etkili olan bir epigenetik mekanizmadır. 1983’de yapılan bir çalışmada kanser hücrelerinde genomun normal hücelere kıyasla hipometile olduğunun gösterilmesi ile DNA metilasyonu ve kanser arasındaki ilişki ilk kez vurgulanmıştır. DNA metilasyonunun kanser gelişimini etkilediği mekanizmalar arasında kanser hücrelerinde sitozinin urasile dönüşmesi, DNA hipometilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu, DNA metilasyonundaki bozulmadan kaynaklı kromozomal kararsızlık ve hücre siklusunda yer alan genlerin hipermetilasyonu sayılabilir. Hipometilasyon, kanserin erken evrelerinde sıkça görülen ve çoğu tümör tipinde metastatik etki oluşturabilen bir durumdur. Kanser hücrelerinde tekrar bölgelerince zengin perisentrik heterokromatin bölgeler normal hücelere göre global ya da gene özgü hipometile olarak onkogen ve metastaz ile ilgili genlerin ekspresyonunun artmasına neden olur. Hipometilasyon sonucunda tümör hücreleri karakteristik özellikler kazanır [4, 5].

Kanser hücrelerinde görülen gene özgü hipermetilasyonun da çoğunlukla hipometilasyon ile birlikte gerçekleştiği belirtilmiştir. Metillenmemiş durumda olması gereken CpG adacıklarında anormal hipermetilasyonlar ortaya çıkmıştır. Normal hücelerde tümör baskılayıcı genlerin promotor bölgelerindeki CpG adacıkları metillenmediği için transkripsiyon gerçekleşirken, kanser hücrelerinde ise CpG adacıklarında de-novo metilasyon ya da hipermetilasyon sebebi ile transkripsiyonel sessizleşme meydana gelmektedir. Hücre siklusu, DNA tamir mekanizması, hücrelerarası sinyalleşme, transkripsiyon ve apoptoz gibi süreçlerde önemli rol oynayan genler, çoğu tümör türlerinde anormal seviyede hipermetile olarak sessizleşmektedir. Bunun sonucunda tümör hücreleri büyüme avantaj kazanarak genomik kararsızlıkta artış ortaya çıkmaktadır [1, 17, 18].

DNA metilasyonu ve çinko

DNMT inhibitörleri, kanser hücrelerinde anti-proliferatif etki ve apoptozu indüklemeye gibi özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde hedef olarak görülmektedir. DNMT inhibitörlerinin çeşitli besin takviyeleri ile desteklendiğinde kanser hücrelerinde gösterdikleri anti-proliferatif etkilerinin arttığı bildirilmiştir. Kanser tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesi ya da kullanılan ilaçların etkinliğinin artırılmasında diyetle alınan gıda ve takviyelerin de önemli rolü olduğu vurgulanmaktadır [4, 19].

Tüm vücut doku ve sıvılarında bulunan çinko (Zn) yaklaşık 3000 makromolekül ve 300’den fazla enzimin yapı ve fonksiyonu için esansiyeldir. Zn hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozu gibi hücresel süreçlerde rol almasının yanı sıra DNA sentezi, üreme, görme, tat, kognisyon gibi fonksiyonlar da Zn bağımlı gerçekleşmektedir [13,

20]. DNA sentezinde major enzim olan DNA polimeraz ve DNA prekürsörü olarak görev yapan timidin kinaz aktivitesi için Zn esansiyeldir. RNA polimeraz enzimi de ancak intrinsek Zn varlığında RNA içindeki dört ribonükleozidin de polimerizasyon reaksiyonunu katalize eder [21, 22].

Zn protein kinaz C, matris metalloproteinazlar, transkripsiyon faktörleri gibi Zn içeren proteinlere bağlanarak veya serbestleşerek ilgili proteinlerin aktivitelerini düzenler. Hücre içi Zn dengesi, Zn bağlayıcı proteinler ve Zn taşıyıcı proteinlerin kontrolündedir [23, 24].

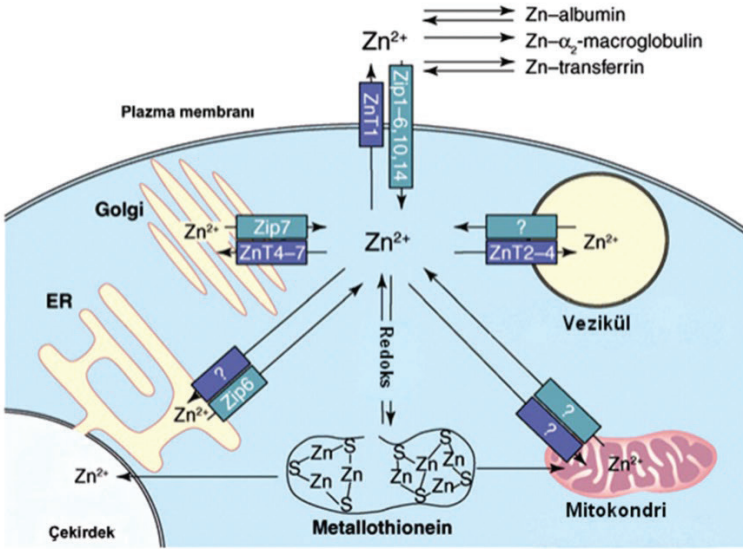
Zn bağlayıcı proteinler: Metalloproteinler (MT) sistein bakımından zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayan proteinlerdir. MT'ler Zn'nin bağırsaklardan emiliminin düzenlenmesi ve hücre içi Zn depolanması/serbest bırakılması gibi rolleri ile Zn homeostazinde önemli rol alır. Diyet ile yüksek oranda Zn alındığında, bağırsak epitel hücrelerinde MT ekspresyonu artar ve Zn emilimi azalır. En önemli hücre içi Zn deposu MT proteinleridir. Vücutta Zn ihtiyacı olduğunda MT'ler bağladıkları Zn'yi serbest bırakır ve Zn dengesi sağlanır. Ters olarak hücre içi serbest Zn konsantrasyonu aşırı arttığında MT ekspresyonu da artarak serbest Zn'yi bağlar ve toksisiteyi önler. Ağır metaller, oksidatif stres, iyonize radyasyon, hormonlar, organik çözücüler ve karsinojenik ajanlar gibi uyarılar ile MT ekspresyonu artar. MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört MT protein ailesi vardır. MT'lerin farklı formları post-translasyonel modifikasyonlarla oluşmakta, primer yapılarındaki küçük değişiklikler bağlayacağı metal iyonlarının tipini ve bozulma hızını etkilemektedir. MT'lere bağlı halde bulunan Zn, ağır metallere bağlı toksisitenin azaltılmasını sağlar. Ayrıca intrasellüler metal homeostazını düzenler, oksidatif hasara karşı hücreyi korur [21, 25, 26].

Zn taşıyıcı proteinler: Zn'nin hücre içine veya dışına taşınması Zn taşıyıcı protein ailesi (ZnT; SLC30) ve transmembran proteinleri (ZIP; SLC39) tarafından gerçekleştirilmektedir. ZnT protein ailesinin 14, ZIP protein ailesinin 10 alt üyesi bulunmaktadır. Bu taşıyıcı proteinler ortamdaki Zn'yi alır, hücreleri Zn toksisitesinden korur ve metabolik işlevler için yeterli miktarda Zn elde edilmesini sağlar. ZnT'ler hücre dışına, organellere, sekretuar vezikül ve granüllere Zn taşıırken, ZIP proteinleri hücre içine Zn taşınmasından ve sitozolik Zn miktarının artışıyla sağlamaktan sorumludur. ZnT-1 ve ZnT-5 hücre zarına yerleşmiş halde bulunur; ZnT-1 hücre içi Zn miktarının azaltılmasından, ZnT-5 ise tersi yönde etki ederek hücre içi Zn miktarının artırılmasından sorumludur. Diğer ZnT protein ailesi üyeleri ise organellere yerleşmiş halde bulunur, Zn'nin sitozolden organellere taşınmasını sağlar (Şekil 4) [20, 27–29].

ZIP proteinleri, transkripsiyonda görevli olan transkripsiyon faktör IIIA'da Zn'nin bağlandığı bölgedir. DNA çift heliksinin büyük oluşuna

yerleşen ZIP proteinleri, DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler ve diğer düzenleyici proteinlerin yapısına katılır. Geçiş metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Ayrıca nükleik asit polimeraz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin yapısında yer alır [13, 21, 30].

İntrasellüler Zn homeostazının kanser gelişiminin önlenmesi ve baskılanmasında rol oynayan DNA metilasyonunu etkilediği, bu nedenle hücre içi Zn dengesinin kontrol altında tutulması gerektiği rapor edilmiştir [13, 31–33]. Zn taşıyıcılar epigenomun önemli modülatörleri olarak görev alırlar. Çeşitli transkripsiyon faktörleri DNA'nın özel bölgesine bağlanmak için Zn'ye ihtiyaç duyar. ZIP domainleri bağlanma bölgesi olarak hareket eder ve transkripsiyonel aktiviteyi kolaylaştırır [13, 20, 32].



Şekil 4. Hücresel Zn dengesi

ZnT: Zn taşıyıcılar ZIP: Zn transmembran proteinleri

Memelilerde, DNA metilasyonunun düzenlenmesinde iki enzim görevlidir: Bunlardan birisi Zn bağımlı DNMT, diğeri ise demir bağımlı on-onbir translokaz (TETs) ailesidir. Zn yalnızca DNMT'lerin katalizlenmesi ve otoregülasyonu için gerekli değil aynı zamanda Zn bağlayıcı proteinler tarafından substratlarının ve bunların bağlanma bölgelerine alınmalarının tanınmasında da esansiyeldir. Literatür incelendiğinde Zn'nin DNA metilasyonunda önemli rol oynadığı ve farklı

hücre tiplerinde hipometilasyon ya da hipermetilasyonun kanser gelişimi ve malignitesi ile ilişkilendirildiği görülmektedir [13, 20, 22, 32, 34].

Yapılan bir çalışmada Hep-2 tümör hücrelerinde Zn'nin hücre proliferasyonunu ve mitojenik sinyalleri uyarırken, migrasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir [33, 35]. Wetherell ve arkadaşları da Zn takviyesinin *in vitro* prostat kanseri hücrelerinde sitotoksik olduğunu, normal hücrelere kıyasla Zn toksisitesine kanser hücrelerinin daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Buna göre Zn'nin prostat kanseri hücrelerinde sitotoksiteden dolayı anti-proliferatif etki göstererek tümör baskılayıcı ajan olarak davranabileceği rapor edilmiştir [36]. Ayrıca Zn homeostazında önemli rol alan MT'lerin bazı izoformlarının da meme ve prostat gibi çeşitli kanser türlerinde daha fazla eksprese olduğu rapor edilmiştir. Hem hücre içi Zn seviyesi hem de Zn taşıyıcı ve bağlayıcı proteinlerin ekspresyonu ile kanser gelişimi arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır [37, 38].

Hepatosellüler adenokarsinoma hücrelerinde yapılan bir çalışmada DNMT1 ekspresyonunun artış gösterdiği ve Zn bağımlı mekanizma aracılığı ile DNMT1 ekspresyonunun kontrol edildiği bildirilmiştir [9]. Başka bir çalışmada Kocdor ve arkadaşları 50-100 µM eksojen Zn uygulamasının A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerinde apoptozu indüklediği, hücre canlılığını azalttığını ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu rapor etmiştir [39].

Kanser tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesi ya da kullanılan ilaçların etkinliğinin artırılmasında diyetle alınan gıda ve takviyelerin önemli rolü olduğu vurgulanmaktadır. Beslenme ve diyetin epigenetik mekanizmalarla etkileşim halinde olduğu gösterilmiş ve hem miktar hem de nitelik olarak diyetin kanser insidansı ve prognozu ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Diyet ile alınan gıda ve takviyeler kemopreventif etki ile terapötik strateji olarak kabul edilebilmektedir. Bu nedenle kanser tedavisinde ilaçların etkinliğinin artırılması için takviye gıda olarak Zn desteği de tavsiye edilmektedir [9, 14, 19].

Kanserde hipoksi ile indüklenen faktör-1α'nın (HIF-1α) aktivasyonu

Oksijen, hücresel fonksiyonlar için gerekli enerji kaynağı olan adenozin trifosfatın (ATP) üretildiği, aerobik glikoz sisteminin son elektron alıcısıdır. Oksijen homeostazı hormonal, otokrin ve nöronal mekanizmalar arasındaki ilişki ile düzenlenir. Fizyolojik pH ve 37°C vücut sıcaklığında arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PO₂) 80-100 mmHg arasında dengede tutulur. Bu faktörlerde meydana gelecek bir dengesizlik sonucu oksijen seviyesinin düşmesi hipoksik koşul olarak tanımlanır [40-42].

Hipoksi embriyonik gelişim ve egzersiz sırasında kaslarda fizyolojik bir durum olarak ortaya çıkarken, miyokard enfarktüsü, inflamasyon ve tümör oluşumu gibi süreçlerde patofizyolojik bir tablo olarak görülmektedir [43]. Hipoksiye maruz kalan hücreler işlevlerini yerine getiremez, çevreleriyle ilişkileri bozulur ve dokularda hasar oluşabilir. Ayrıca hipoksinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apnesi, pulmoner hipertansiyon, ventriküler hipertrofi ve kardiyorespiratuvar hastalıkları tetikleyebileceği, alzheimer gibi nörolojik hastalıklara neden olabileceği rapor edilmektedir [42, 44].

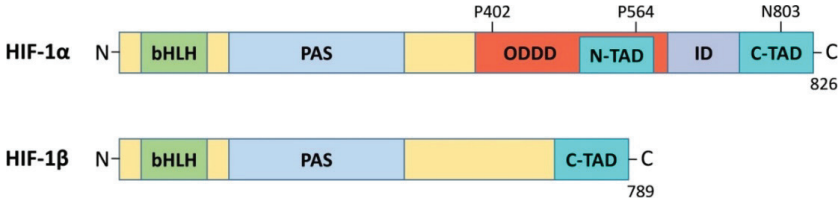
Hipoksik koşullarda vücutta iki ana sinyalizasyon sistemi devreye girer: 1) Adenozin monofosfat ile aktifleştirilen protein kinaz (AMPK), 2) Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF). Hücre içi ATP seviyesi azaldığında AMPK yolağı aktifleşir, katabolik süreçlerin hızı artar aksi yönde anabolik süreçler yavaşlar ve enerji homeostazı düzenlenir. HIF tüm memeli hücrelerinde hipoksiye hücre sel yanıtta anahtar rol oynayan protein ailesidir [45, 46]. Hücreler hipoksik koşullara maruz kaldığında yaşamlarını sürdürebilmek için anjiyogenez, demir metabolizması, glikoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve canlılığını kontrol eden pek çok genin transkripsiyonuna ihtiyaç duyar. 1992 yılında eritropoietinin (EPO) oksijene bağımlı olarak çalışan, çekirdekte yer alan ve hipoksiye maruziyet sonucunda artan transkripsiyonel bir kompleks ile etkileştiği keşfedilmiştir. DNA'ya bağlanabilen bu kompleks HIF transkripsiyon faktörü olarak adlandırılmıştır [44]. Hipoksik durumda kanda oksijen seviyesi azalır; bunun sonucunda böbrek interstisyel fibroblastlarından hızla EPO proteini salgınır, böylece eritrosit yapımı artar ve kan yoluyla daha fazla oksijen taşınır. EPO proteininin üretimini arttıran çok sayıda faktör olmasına rağmen, sadece hipoksik koşulda EPO genine bağlanan protein Semenza ve Wang tarafından tanımlanmış olan HIF proteinidir. HIF proteini, hedef genlerin enhancer bölgesinde bulunan ve hipoksiye cevap elementi (HRE) olarak bilinen 5'-(A/G)CGTG-3' dizisine bağlanarak ekspresyonu sağlamaktadır [45, 47, 48]. HIF protein ailesinin HIF-1, HIF-2 ve HIF-3 olmak üzere üç alt ünitesi vardır. HIF proteinlerinin α -alt üniteleri birbirinden farklılık gösterirken (HIF-1 α , HIF-2 α , ve HIF-3 α), β -alt üniteleri aynı Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Taşıyıcısına (ARNT) sahiptir [44].

HIF-1'nin yapısı ve fonksiyonu

HIF protein ailesinden HIF-1 transkripsiyon faktörü, 120 KDa α -alt ünitesi ile 91-94 KDa büyüklüğündeki β -alt ünitesinden oluşan bir heterodimerdir. HIF-1 proteini gen transkripsiyonu, hücre farklılaşması, vaskülarizasyon, otokrin büyüme faktörü üretimi, proliferasyon, invazyon, metastaz gibi pek çok mekanizmada önemli rol oynar [45, 47].

HIF-1 alt birimleri, basic-helix-loop-helix (bHLH) ve PER-ARNT-SIM (PAS) alanları içeren transkripsiyon faktörlerinin protein ailesine

aittir. bHLH ve PAS motifleri, DNA bağlanmasını ve dimerizasyonu kolaylaştırır. HIF-1 α subuniti iki transaktivasyon bölgesi (TAD) içerir: Bunlardan birincisi 531 ve 575 (C-TAD) amino asitleri arasında yerleşmiş ve HIF-1 α transkripsiyonel aktivitesinden sorumlu 786 ve 826 (N-TAD) amino asitleri arasındaki karboksi terminalidir. İkincisi ise TAD'leri negatif olarak düzenleyen bir inhibitör domainidir (ID). Ayrıca HIF-1 α , HIF-1'in oksijene bağlı bozunmasına aracılık eden oksijene bağlı bir bozunma alanı (ODDD) içerir. HIF-1 α , prolin-402 (P402), prolin-564 (P564) ve asparagin-803 (N803) rezidülerinde hidroksillenir (Şekil 5) [49–51].



Şekil 5. HIF-1 α ve HIF-1 β 'nin şematik yapısı [49]

HIF-1, düşük oksijen ortamına hücrel adaptasyonun ana düzenleyicisidir. Oksijen seviyesindeki değişimlerden HIF-1 α 'nın hücre içi yerleşimi ve transkripsiyonu etkilenirken, HIF-1 β oksijen seviyesinden etkilenmez ve sadece yapısal olarak ifade edilir [45]. Özellikle hidroksilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve bozunma gibi hücrel süreçlerde stabilize olan α alt ünitesi anjiyogenez, karbonhidrat metabolizması ve inflamasyon üzerindeki etkilerinden dolayı hipoksinin ana belirteci olarak ifade edilmektedir [34, 48, 52, 53].

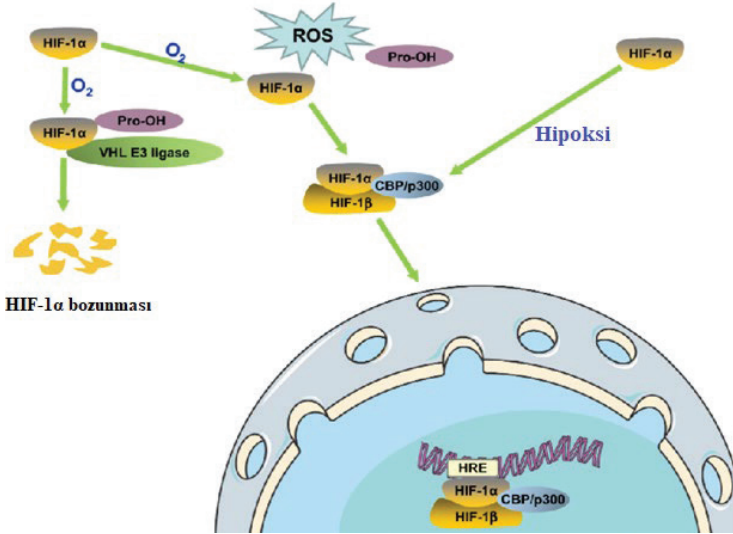
HIF-1 α proteininin ekspresyonu normoksik koşullarda değişmez. O₂, demir (Fe²⁺) ve 2-OG varlığında prolin hidroksilazlar (PHD) tarafından hidroksillenir. Daha sonra tümör baskılayıcı von Hippel-Lindau (VHL) proteinine bağlanır ve proteazomal sistem tarafından parçalanarak seviyesi düşürülür. HIF önleyen faktör (FIH) enzimleri, HIF-1 α 'yı hidroksile ederek, bunun p300 ve siklik AMP karşılık elemanı bağlama proteini (CREB veya CBP) ko-aktivatörleri ile etkileşimini bloke eder. PHD'lere benzer şekilde düzenlenen bir asparaginil hidroksilaz olan FIH'ları, oksijene bağımlı bir şekilde, normokside HIF-1'in transkripsiyonel aktivitesini önleyerek ko-aktivatör alımını baskılar [49, 50, 53].

Hipoksik koşullarsa ise, oksijen seviyesine bağlı olarak PHD ve FIH'lar inhibe edilir, hidroksillenme gerçekleşmez, VHL bağlanmaz ve HIF-1 α stabil kalır. HIF-1 α , HIF-1 β ile dimerleştiği nükleusa geçer ve etkili bir transkripsiyonel kompleks oluşturmak için p300 ve CBP'yi yardımcı aktivatör olarak alır. Bu kompleks hücre proliferasyonu,

anjyogenez, metastaz, hayatta kalma ve metabolizma ile ilgili hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemek için HRE'ye bağlanır (Şekil 6) [51, 53–55].

Kanser gelişim sürecinde, tümör hücresi besin ve oksijeni hızla tüketir ve hücre ortam hipoksik hale gelir. Tümör hücreleri hızla çoğalır ve büyük solid tümör kütleleri oluşur. Bunun sonucunda kütleler arasında kan damarlarının sıkışması ve damarların tıkanması ortaya çıkar. Kan damarları fonksiyonunu kaybeder ve tümör bölgesine oksijen desteği zayıflar. Hücreler, hipoksik ortamda mutasyona uğramış ve hipoksi ile indüklenmiş hücrelerin birikmesini önlemek amacı ile apoptoza gider. Fakat hipoksik tümör hücreleri, hücre ölüm sinyallerine ve apoptoza karşı duyarlılığının azalması sonucu agresif hale gelebilir. Bunun yanı sıra hipoksik koşul tümör hücrelerinin proliferasyon, anjyogenez ve sistemik metastaz sinyalizasyonunu arttırabilir [56, 57].

Hipoksik ortamdaki tümör hücreleri yeterli oksijen alamadığında hücre ölüme gitmeden önce çeşitli genlerin transkripsiyonunda değişiklikler oluşturarak hipoksik duruma adapte olmaya çalışır. Hipoksiye adaptasyonda en çok tercih edilen yol HIF-1 α aktivasyonudur. HIF-1 α glikoz metabolizması, hücre proliferasyonu, migrasyon, anjyogenez, pH regülasyonu gibi tümörün hayatta kalması ve ilerlemesi için gerekli biyolojik süreçleri düzenleyen genlerin ekspresyonunu regüle eder [58–61].

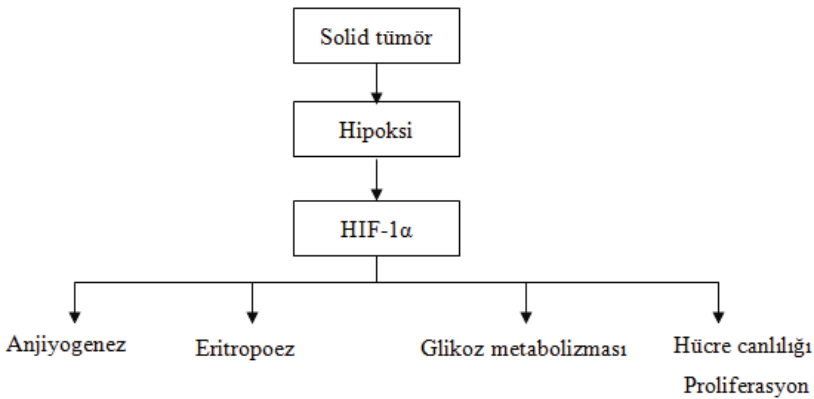


Şekil 6. HIF-1 α 'nın oksijen bağımlı düzenlenme mekanizması [54]

HIF-1 α 'nın aktivasyonu embriyogenez sırasında ve yara iyileşmesinde fizyolojik olmasına rağmen, kanser gelişiminde malignite ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir [49, 50]. Özellikle kan damarlarından uzak olan bölgelerde hipoksik ortamdaki hücrelerde ekspresyonu artış gösterir [62, 63]. HIF-1 α 'nın beyin, meme, rahim ağzı, yumurtalık ve rahim kanserleri gibi pekçok kanser türünde yüksek oranda eksprese edildiği, HIF-1 α 'nın karsinogenezde merkezi bir rol oynadığı ve HIF-1 α 'nın regülasyonu ile kanser ilerleyişinin baskılanabileceği ifade edilmektedir [64, 65]. SK-NEP-1 tümör hücrelerinde HIF-1 α 'nın rolünün araştırıldığı bir çalışmada normoksi ve hipoksi koşullarında HIF-1 α 'nın sessizleştirilmesinin hücre siklusunun durmasına, proliferasyonun baskılanmasına ve apoptozun indüklenmesine neden olduğu gösterilmiştir [46].

HIF-1 α 'nın hedef genleri

Oksijenle düzenlenen ana düzenleyici olarak işlev gören HIF-1'in altmıştan fazla varsayılan gen ifadesi vardır. Bunlar arasında hücre proliferasyonu, hücrenin hayatta kalması, apoptoz, motilite, hücre iskelet yapısı, hücre adezyonu, eritropoez, anjiyogenez, vasküler ton, transkripsiyonel düzenleme, pH düzenlemesi, epitelyal homeostaz, ilaç direnci, nükleotid metabolizması, demir metabolizması, glikoz metabolizması, hücre dışı matris metabolizması, enerji metabolizması ve amino asit metabolizması yer alır. Özellikle HIF-1 hedef genleri arasında kanser kodlayan anjiyojenik faktörler, eritropoez, glikoz taşıyıcılar ve hücre proliferasyonu/hayatta kalma faktörleri ön plandadır (Şekil 7) [60, 61, 66].



Şekil 7. HIF-1 α 'nın hedef genleri ve etki mekanizmaları [61]

Anjiyogenez: Kan damarlarından yeni damar oluşumu olarak tanımlanan anjiyogenez, fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Fizyolojik anjiyogenez fetüste başlayıp erişkin dokuda normal kan damarlarının oluşmasını sağlayacak şekilde devam eder. Ayrıca fizyolojik anjiyogenezde damarlar düzenli ve homojen dağılım gösterip kendi kendini kontrol edebilir. Patolojik anjiyogenezde ise kan damarları düzensiz dallanır ve heterojen dağılım gösterir. Anjiyogenez, endotel hücrelerin çoğalmasını ve aktifleşmesini sağlayan büyüme faktörleri ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki denge ile düzenlenir. Bu dengenin bozulduğu durumlarda anjiyogenez kontrol edilemez. Bu durum özellikle tümörlerin yayılımı ve metastazında önem taşır. Hücre dışı matris ve matrisi çevreleyen hücrelerden salınan pekçok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların almaçları anjiyogenezde önemli rol oynar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PGF), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (aFGF, bFGF) anjiyogenezi uyarırken; trombospondin-1, anjiostatin, endostatin ve vazostatin vb ise anjiyogenezi engelleyen faktörler arasında yer alır. Tümör gelişiminde yeni damar oluşumu, anjiyogenezi uyarıcı ve engelleyen faktörler arasındaki denge ile düzenlenir [67–69]. Tümör hücresinin oksijen alımının, tümörün agresifliği veya metastaz yeteneği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Oksijen yetersizliğinde kanser hücrelerinin anjiyogenik faktörler salarak hipoksik duruma uyum sağladığı ve yayılmasının kolaylaştığı gözlenmiştir. Hipoksik tümörlerin diğer tümörlere göre daha agresif olduğu ve tedaviye daha fazla direnç gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca hipoksinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, hipoksi ile indüklenen anjiyogenez, anaerobik metabolizma veya apoptozun inhibisyonu gibi moleküler yolların tedaviye direnç geliştirdiği, kanser hücrelerinin yayılımı ve metastazı ile farklı organlarda yaşama yeteneklerini de arttırdığı belirlenmiştir. Hipoksi HIF-1 α seviyesini ve HIF-1 α 'nın DNA'ya bağlanma kapasitesini artırarak, HIF-1 α 'nın hipoksiye hücrel cevap için gerekli olan hedef genlerin ekspresyonunu arttırmasını sağlar. HIF-1 α hipoksik koşullarda anjiyogenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu uyararak damar oluşumunun artış gösterdiği hücrelerde hayati rol oynar [70–74].

Eritropoez: Hipoksiye cevap olarak eritropoez ile ilgili genlerin ekspresyonunun artması sonucu oksijen taşıyan eritrositlerin kapasitesinde de artış olur. Hipoksik koşul eritrosit oluşumu için EPO proteininin ekspresyonunu arttırır. Artan eritrosit sayısı ile birlikte dokulara taşınan oksijen miktarının da normal seviyeye yaklaşması sağlanır. Ayrıca dokulara demir taşınmasını sağlayan transferrin, HIF-1'in hedef geni arasında yer alır ve hipoksik durumunda ekspresyonu artış gösterir [75].

Glikoz metabolizması: Hipoksik koşullarda hücreler mitokondrial solunumu azaltıp glikozun anaerobik fermentasyonu ile ATP üretimini

arttırır. HIF-1, glikolitik yolağın ilk enzimleri olan ve glikozu alt basamaklar için aktive eden heksokinazların transkripsiyonunu aktive eder. HIF-1 hem glikolitik yoldaki bütün enzimlerin, hem de hücresel glikoz alımına aracılık eden glikoz taşıyıcısı-1 (GLUT-1) ve GLUT-3 gibi glikoz taşıyıcıların ekspresyonunu düzenler [43, 76].

Hücre canlılığı ve proliferasyon: Hipokside aktifleşen büyüme faktörlerinin hücre canlılığı ve proliferasyonu arttırdığı bilinmektedir. Hücre canlılığı ve proliferasyonunda etkili olan çeşitli büyüme faktörleri aynı zamanda HIF-1'in hedef genleridir. Büyüme faktörlerinin reseptörlerine bağlanması, hem HIF-1'in ekspresyonunu hem de hücre çoğalması ve hayatta kalımını sağlayan sinyal iletim yollarını aktive eder. Hücre canlılığı ve proliferasyonunu düzenleyen mitojen aktive edilmiş protein kinazlar (MAPK), hücre proliferasyonu ve apoptozun kontrolünde rol alan fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K) HIF-1 protein sentezinin düzenlenmesini sağlar [77].

Çinko ve HIF-1 α ilişkisi

HIF-1'in ateroskleroz, pulmoner hipertansiyon ve kanser gibi çinko eksikliği ile ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynadığı bu nedenle çinko homeostazi ve HIF-1 regülasyonu arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Ayrıca tümör hücrelerinde Zn takviyesinin HIF-1 α bozunmasını arttırdığı ve VEGF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [23, 29, 78].

HIF-1'i etkinleştirmek için birkaç hücresel adım gereklidir: HIF-1 α birikimi, HIF-1 α ve HIF-1 β 'nin nükleer translokasyonu, HIF-1 kompleksinin oluşması ve DNA'ya bağlanma. Bunlar arasında hipoksik koşulda HIF-1 α birikimi hız sınırlayıcı adım olarak değerlendirilir. Chun ve arkadaşları Zn'nin hipoksik hücrelerde HIF-1 α birikimi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında hem normoksik hem de hipoksik koşullarda Zn'nin doza bağlı bir şekilde HIF-1 α miktarını arttırdığını göstermiştir. Ayrıca Zn'nin, HIF-1 β 'nin nükleer translokasyonunu bloke ederek hipoksik HIF-1 aktivasyonunu inhibe ettiğini, hipoksik EPO indüksiyonunun baskılanmasına neden olduğunu bildirilmiştir [79].

Sonuç olarak kanser gelişim sürecinde çevresel, genetik ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörler yer almaktadır; bu faktörler birbirleri ile etkileşim halinde olup, kanser ilerleyişi ve malignitesi ile ilişkilendirilmektedir. Kanser gelişiminin önlenmesi ve tedavisine yönelik yaklaşımlarda yeni ajan ve moleküllerin geliştirilmesi ve tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin artırılmasında diyetle alınan çinko gibi takviye ve gıdaların da bu sürece katkı sağlayacağı görülmektedir.

Kaynaklar

- [1] Widschwendter M, Jiang G, Woods C, Müller HM, Fiegl H, Goebel G, Marth C, Müller-Holzner E, Zeimet AG, Laird PW, Ehrlich M. 2004. DNA hypomethylation and ovarian cancer biology. *Cancer Res.* doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0238.
- [2] Crawford A, Fassett RG, Geraghty DP, Kunde DA, Ball MJ, Robertson IK, Coombes JS. 2012. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease. *Gene.* doi: 10.1016/j.gene.2012.04.011.
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* doi: 10.3322/caac.21262.
- [4] Robertson KD. 2005. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet.* doi: 10.1038/nrg1655.
- [5] Feinberg AP, Tycko B. 2004. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer.* doi: 10.1038/nrc1279.
- [6] Verma M, Maruvada P, Srivastava S. 2004. Epigenetics and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* doi: 10.1080/10408360490516922.
- [7] Esteller M. 2008. Epigenetics in Cancer. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/nejmra072067.
- [8] Bond DM, Finnegan EJ. 2007. Passing the message on: inheritance of epigenetic traits. *Trends Plant Sci.* doi: 10.1016/j.tplants.2007.03.010.
- [9] Gros C, Fahy J, Halby L, Dufau I, Erdmann A, Gregoire JM, Ausseil F, Vispé S, Arimondo PB. 2012. DNA methylation inhibitors in cancer: Recent and future approaches. *Biochimie.* doi: 10.1016/j.biochi.2012.07.025.
- [10] Holliday R. 2006. Epigenetics: A historical overview. *Epigenetics.* doi: 10.4161/epi.1.2.2762.
- [11] Parrillo L, Spinelli R, Nicolò A, Longo M, Mirra P, Raciti GA, Miele C, Beguinot F. 2019. Nutritional factors, dna methylation, and risk of type 2 diabetes and obesity: Perspectives and challenges. *Int J Mol Sci.* doi: 10.3390/ijms20122983.

- [12] Kadayifci FZ, Zheng S, Pan YX. 2018. Molecular mechanisms underlying the link between diet and DNA methylation. *Int J Mol Sci.* doi: 10.3390/ijms19124055.
- [13] Yusuf Abdurrahman Pharmacy, , Murtala Bello Abubakar IM, Kasimu Ghandi Ibrahim, Bilyaminu Abubakar MBB. 2021. Zinc Metalloproteins in Epigenetics and Their Crosstalk. *Life* 11(186):1–20.
- [14] Coley HM. 2008. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* doi: 10.1016/j.ctrv.2008.01.007.
- [15] Xue J, Wang S, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. 2013. Zinc at sub-cytotoxic concentrations induces heme oxygenase-1 expression in human cancer cells. *Cell Physiol Biochem.* doi: 10.1159/000350128.
- [16] Mandal C, Halder D, Jung KH, Chai YG. 2017. Gestational alcohol exposure altered DNA methylation status in the developing fetus. *Int J Mol Sci.* doi: 10.3390/ijms18071386.
- [17] Rodenhiser D, Mann M. 2006. Epigenetics and human disease: Translating basic biology into clinical applications. *CMAJ.* doi: 10.1503/cmaj.050774.
- [18] Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL. 2004. Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* doi: 10.1146/annurev.genom.5.061903.180014.
- [19] Duzgun Ergun D, Pastaci Ozsobaci N, Yilmaz T, Ozcelik D KM. 2022. Zinc affects nuclear factor kappa b and DNA methyltransferase activity in C3H cancer fibroblast cells induced by a 2100 MHz electromagnetic field. *Electromagn Biol Med* 41(1):93–100.
- [20] Brito S, Lee MG, Bin BH, Lee JS. 2020. Zinc and its transporters in epigenetics. *Mol Cells.* doi: 10.14348/molcells.2020.0026.
- [21] Sato M, Kondoh M. 2002. Recent studies on metallothionein: Protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J Exp Med.* doi: 10.1620/tjem.196.9.
- [22] Jen J, Wang YC. 2016. Zinc finger proteins in cancer progression. *J Biomed Sci.* doi: 10.1186/s12929-016-0269-9.
- [23] Morand J, Briançon-Marjollet A, Lemarie E, Gonthier B, Arnaud J, Korichneva I, Godin-Ribuot D. 2019. Zinc deficiency promotes endothelin secretion and endothelial cell migration through nuclear

- hypoxia-inducible factor-1 translocation. *Am J Physiol - Cell Physiol*. doi: 10.1152/ajpcell.00460.2018.
- [24] Kim CH, Kim JH, Lee J, Ahn YS. 2003. Zinc-induced NF- κ B inhibition can be modulated by changes in the intracellular metallothionein level. *Toxicol Appl Pharmacol*. doi: 10.1016/S0041-008X(03)00167-4.
- [25] Küry S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, Dreno B, Moisan JP. 2001. Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet*. doi: 10.1007/s004390100539.
- [26] Villarreal L, Tío L, Capdevila M, Atrian S. 2006. Comparative metal binding and genomic analysis of the avian (chicken) and mammalian metallothionein. *FEBS J*. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.05086.x.
- [27] Valentine RA, Jackson KA, Christie GR, Mathers JC, Taylor PM, Ford D. 2007. ZnT5 variant B is a bidirectional zinc transporter and mediates zinc uptake in human intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem*. doi: 10.1074/jbc.M701752200.
- [28] Koga T, Sato K, Shimada Y, Takahashi K, Kikuchi I, Okazaki Y, Katsuta M, Iwata M. 2003. Essential role of magnesium ion in water for colonization of *Helicobacter pylori* in 2-week-old miniature pigs. *Microbiol Res*. doi: 10.1078/0944-5013-00180.
- [29] Piperi C, G. Papavassiliou A. 2012. Molecular Mechanisms Regulating Matrix Metalloproteinases. *Curr Top Med Chem*. doi: 10.2174/1568026611208011095.
- [30] Chasapis CT, Spiliopoulou CA, Loutsidou AC, Stefanidou ME. 2012. Zinc and human health: An update. *Arch Toxicol*. doi: 10.1007/s00204-011-0775-1.
- [31] Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. 2017. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4.
- [32] Zhang Y, Andrews GK, Wang L. 2012. Zinc-induced Dnmt1 expression involves antagonism between MTF-1 and nuclear receptor SHP. *Nucleic Acids Res*. doi: 10.1093/nar/gks159.
- [33] Beyersmann D, Haase H. 2001. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. *BioMetals*. doi: 10.1023/A:1012905406548.

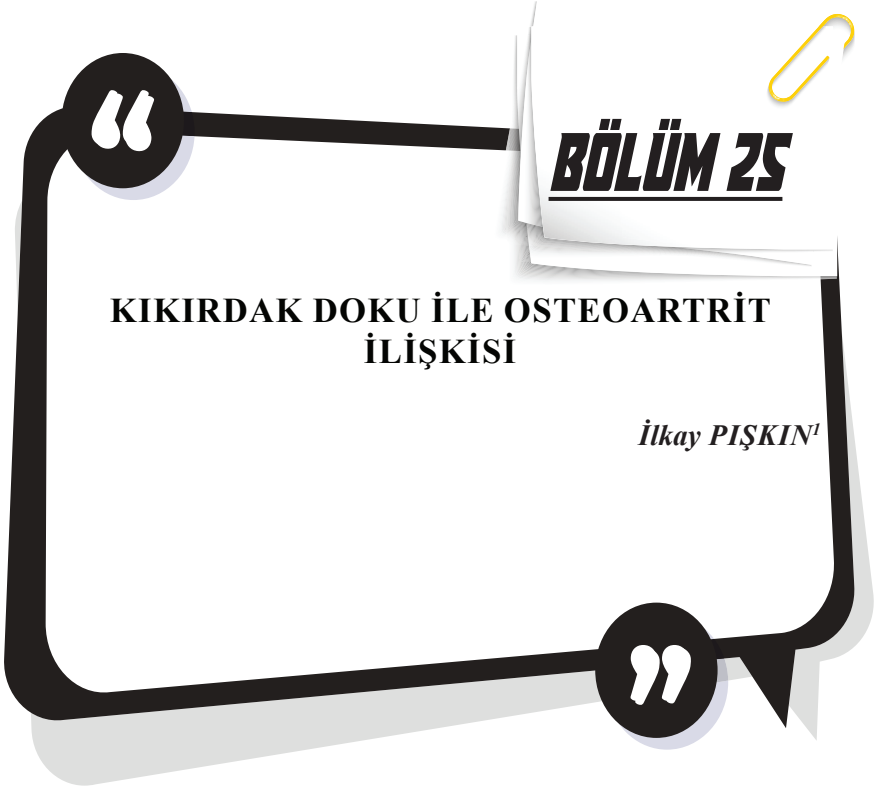
- [34] He C cong, Wang Z yu, Tian K, Liu W, Li Y bo, Hong Y, Yu L xia, Pang W, Jiang Y gang, Liu Y qiang. 2018. DNA methylation mechanism of intracellular zinc deficiency-induced injury in primary hippocampal neurons in the rat brain. *Nutr Neurosci*. doi: 10.1080/1028415X.2017.1312090.
- [35] Rudolf E, Červinka M. 2008. External zinc stimulates proliferation of tumor Hep-2 cells by active modulation of key signaling pathways. *J Trace Elem Med Biol*. doi: 10.1016/j.jtemb.2007.12.003.
- [36] Wetherell D, Baldwin GS, Shulkes A, Bolton D, Ischia J, Patel O. 2018. Zinc ion dyshomeostasis increases resistance of prostate cancer cells to oxidative stress via upregulation of HIF1 α . *Oncotarget*. doi: 10.18632/oncotarget.23893.
- [37] Cherian MG, Jayasurya A, Bay BH. 2003. Metallothioneins in human tumors and potential roles in carcinogenesis. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2003.07.013.
- [38] Jayasurya A, Bay BH, Yap WM, Tan NG. 2000. Correlation of metallothionein expression with apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. doi: 10.1054/bjoc.1999.1063.
- [39] Kocdor H, Ates H, Aydin S, Cehreli R, Soyarat F, Kemanli P, Harmanci D, Cengiz H, Kocdor MA. 2015. Zinc supplementation induces apoptosis and enhances antitumor efficacy of docetaxel in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther*. doi: 10.2147/DDDT.S87662.
- [40] Taylor CT. 2008. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway. *Biochem J*. doi: 10.1042/BJ20071249.
- [41] Veit F, Pak O, Brandes RP, Weissmann N. 2015. Hypoxia-dependent reactive oxygen species signaling in the pulmonary circulation: Focus on ion Channels. *Antioxidants Redox Signal*. doi: 10.1089/ars.2014.6234.
- [42] Gao L lin, Song Y long, Tang M, Liu C jin, Hu X wu, Luo H yan, Hescheler J. 2006. Effect of hypoxia on hyperpolarization-activated current in mouse dorsal root ganglion neurons. *Brain Res*. doi: 10.1016/j.brainres.2006.01.037.
- [43] Semenza GL. 2000. HIF-1: Mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol*. doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474.

- [44] Semenza GL. 2001. Hypoxia-inducible factor 1: Oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med.* doi: 10.1016/S1471-4914(01)02090-1.
- [45] Semenza GL. 2001. Hypoxia-inducible factor 1: Control of oxygen homeostasis in health and disease. *Pediatr Res.* doi: 10.1203/00006450-200105000-00002.
- [46] Shi B, Li Y, Wang X, Yang Y, Li D, Liu X, Yang X. 2016. Silencing of hypoxia inducible factor-1 α by RNA interference inhibits growth of SK-NEP-1 Wilms tumour cells in vitro, and suppresses tumourigenesis and angiogenesis in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* doi: 10.1111/1440-1681.12575.
- [47] Patiar S, Harris AL. 2006. Role of hypoxia-inducible factor-1 α as a cancer therapy target. *Endocr Relat Cancer.* doi: 10.1677/erc.1.01290.
- [48] Jiang BH, Zheng JZ, Leung SW, Roe R, Semenza GL. 1997. Transactivation and inhibitory domains of Hypoxia-inducible factor 1 α : Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. *J Biol Chem.* doi: 10.1074/jbc.272.31.19253.
- [49] Azimi I. 2018. The interplay between HIF-1 and calcium signalling in cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* doi: 10.1016/j.biocel.2018.02.001.
- [50] Iommarini L, Porcelli AM, Gasparre G, Kurelac I. 2017. Non-canonical mechanisms regulating hypoxia-inducible factor 1 alpha in cancer. *Front Oncol.* doi: 10.3389/fonc.2017.00286.
- [51] Demirel SH, Çetinkaya S. 2014. Hypoxia-inducible factor-1: Physiological and Pathological Response to Hypoxia of Cell. *Sak Med J.* doi: 10.5505/sakaryamj.2014.15010.
- [52] Arany Z, Huang LE, Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, Bunn HF, Livingston DM. 1996. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* doi: 10.1073/pnas.93.23.12969.
- [53] Ruas JL, Poellinger L, Pereira T. 2002. Functional analysis of hypoxia-inducible factor-1 α -mediated transactivation: Identification of amino acid residues critical for transcriptional activation and/or interaction with creb-binding protein. *J Biol Chem.* doi: 10.1074/jbc.M205051200.
- [54] Jin X, Dai L, Ma Y, Wang J, Liu Z. 2020. Implications of HIF-1 α in the tumorigenesis and progression of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int.* doi: 10.1186/s12935-020-01370-0.

- [55] Soni S, Padwad YS. 2017. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncol (Madr)*. doi: 10.1080/0284186X.2017.1301680.
- [56] Guo M, Song LP, Jiang Y, Liu W, Yu Y, Chen GQ. 2006. Hypoxia-mimetic agents desferrioxamine and cobalt chloride induce leukemic cell apoptosis through different hypoxia-inducible factor-1 α independent mechanisms. *Apoptosis*. doi: 10.1007/s10495-005-3085-3.
- [57] Selvendiran K, Bratasz A, Kuppusamy ML, Tazi MF, Rivera BK, Kuppusamy P. 2009. Hypoxia induces chemoresistance in ovarian cancer cells by activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Int J Cancer*. doi: 10.1002/ijc.24601.
- [58] Yoon SO, Shin S, Mercurio AM. 2005. Hypoxia stimulates carcinoma invasion by stabilizing microtubules and promoting the Rab11 trafficking of the $\alpha 6\beta 4$ integrin. *Cancer Res*. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4122.
- [59] Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, Hankinson O, Pugh CW, Ratcliffe PJ. 1997. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. doi: 10.1073/pnas.94.15.8104.
- [60] Lee S, Garner EIO, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC. 2007. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.03.041.
- [61] Masoud GN, Li W. 2015. HIF-1 α pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. doi: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
- [62] Talks KL, Turley H, Gatter KC, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Harris AL. 2000. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. *Am J Pathol*. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64554-3.
- [63] Liu L, Simon MC. 2004. Regulation of transcription and translation by hypoxia. *Cancer Biol Ther*. doi: 10.4161/cbt.3.6.1010.
- [64] Beasley NJP, Leek R, Alam M, Turley H, Cox GJ, Gatter K, Millard P, Fuggle S, Harris AL. 2002. Hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in head and neck cancer: Relationship to tumor biology and treatment outcome in surgically resected patients. *Cancer Res*. .

- [65] Semenza GL. 2003. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. doi: 10.1038/nrc1187.
- [66] Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. 2004. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : Its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. doi: 10.1038/emm.2004.1.
- [67] Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel D V., Ferrara N. 1989. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* (80-). doi: 10.1126/science.2479986.
- [68] Haroon ZA, Peters KG, Greenberg CS, Dewhirst MW. 1999. Angiogenesis and Oxygen Transport in Solid Tumors. *Antiangiogenic Agents Cancer Ther*. doi: 10.1007/978-1-59259-453-5_1.
- [69] Kalluri R. 2003. Basement membranes: Structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. doi: 10.1038/nrc1094.
- [70] Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Sivridis E, Pastorek J, Wykoff CC, Gatter KC, Harris AL. 2001. Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrase-9 relates to angiogenic pathways and independently to poor outcome in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. .
- [71] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Pastorek J, Karapantzos I, Gatter KC, Harris AL. 2004. Hypoxia-activated tumor pathways of angiogenesis and pH regulation independent of anemia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.016.
- [72] Rapisarda A, Uranchimeg B, Scudiero DA, Selby M, Sausville EA, Shoemaker RH, Melillo G. 2002. Identification of small molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activation pathway. *Cancer Res*. .
- [73] Ho TK, Rajkumar V, Ponticos M, Leoni P, Black DCM, Abraham DJ, Baker DM. 2006. Increased endogenous angiogenic response and hypoxia-inducible factor-1 α in human critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. doi: 10.1016/j.jvs.2005.08.042.
- [74] Brucker PU, Izzo NJ, Chu CR. 2005. Tonic activation of hypoxia-inducible factor 1 α in avascular articular cartilage and implications for metabolic homeostasis. *Arthritis Rheum*. doi: 10.1002/art.21346.
- [75] Lok CN, Ponka P. 1999. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. *J Biol Chem*. doi: 10.1074/jbc.274.34.24147.

- [76] Hirschhaeuser F, Sattler UGA, Mueller-Klieser W. 2011. Lactate: A metabolic key player in cancer. *Cancer Res.* doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1457.
- [77] Li H, Ko HP, Whitlock JP. 1996. Induction of phosphoglycerate kinase 1 gene expression by hypoxia. Roles of Arnt and HIF1 α . *J Biol Chem.* doi: 10.1074/jbc.271.35.21262.
- [78] Lim CS, Kiriakidis S, Sandison A, Paleolog EM, Davies AH. 2013. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J Vasc Surg.* doi: 10.1016/j.jvs.2013.02.240.
- [79] Chun YS, Choi E, Kim GT, Lee MJ, Lee MJ, Lee SE, Kim MS, Park JW. 2000. Zinc induces the accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , but inhibits the nuclear translocation of HIF-1 β , causing HIF-1 inactivation. *Biochem Biophys Res Commun.* doi: 10.1006/bbrc.2000.2180.



¹ Arş.Gör.Dr.,AYBÜ Tıp Fakültesi Histoloji & Embriyoloji AD., ilkaycorumluog-
lu@gmail.com, ORCID ID: : 0000-0002-5125-302X.

Kondrogenez (Kıkırdağın büyümesi)

Kondrogenezde kıkırdağın çoğu mezenkimden köken alır. Kondrogenez süreci, ekstrasellüler ligandlar, nüklear reseptörler, transkripsiyon faktörleri, adezyon molekülleri ve matriks proteinleri tarafından regüle edilmektedir. Bu moleküller kıkırdağın şekil, yaşlanma, rejenerasyon ve hücre-ekstrasellüler matriks (ECM) etkileşimlerini modüle ederler. Kondrogenez sürecinde, kondrojenik nodül adı verilen mezenkimal ya da ektomezenkimal hücre kümesi toplanır (Eşrefoğlu, 2016). Transkripsiyon faktörü SOX-9'un ekspresyonu, kondroprogenitör hücrelerin kondroblastlara farklılaşmasını indükler. SOX-9 ekspresyonu ve tip II kollajen sentezi hücrede aynı zamanda gerçekleşmektedir. Kondroblastlar matriks sentezledikçe birbirlerinden uzaklaşırlar ve matriksle çevrelendikten sonra hücreler kondrosit olarak adlandırılırlar. Kondrojenik nodülün çevresindeki mezenkimal doku perikondriyumu oluşturur (Baykal, 2014). Kıkırdak interstisyel ve appozisyonel büyüme adı verilen iki mekanizma ile büyür. Appozisyonel büyüme, var olan kıkırdağın yüzeyinde yeni kıkırdak oluşumu ile interstisyel büyüme, var olan kıkırdak kütleli içinde yeni kıkırdak oluşumu süreçlerini kapsar (Baykal, 2014; Kierszenbaum, 2006).

Kıkırdak Dokunun Genel Özellikleri

Kıkırdak, kondrositlerden ve ECM'den oluşan avasküler bir dokudur (Baykal, 2014; Junquire, 2009; Eroschenko, 2016; Eşrefoğlu, 2016.). Kıkırdak doku, yumuşak bağ dokularına destek olur. Kıkırdağın düzgün yüzeyli ve dayanıklılığının yüksek olması, eklem yüzeylerinde kemiklerin hareketlerini kolaylaştırmaktadır. Prenatal ve postnatal dönemde uzun kemiklerin oluşması, gelişmesi ve büyümesi için bir model oluşturur (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016; Janquire, 2009; Kierzenbaum, 2006).

Kıkırdak dokusunda hücre sayısı ve çeşitliliği azdır. Kondrosit terminal farklılaşmayı sağlayan tek olgun hücredir. Kıkırdak hacminin çok büyük bir yüzdesini %95'ini ECM oluşturur (Baykal, 2014). Damar yapısı görülmeyen (avasküler) bir doku olan kıkırdağın ECM'in kimyasal yapısı ve içeriği besin maddelerinin difüzyonu için ortam oluşturur (Eroschenko, 2016). Amorf yapıdaki ECM'de glikozaminoglikanların (GAG) kollajen liflere oranla daha fazla miktarda bulunması hücreler için gerekli olan

maddelerin taşınmasını kolaylaştırır (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016). Embriyonun tüm vücut yapısı kıkırdak dokudan oluşur. Embriyonik dönemde primitif mezenkimal hücrelerin farklanması ile kondroblastlar oluşur. Gelişimin ileri evrelerinde kemik dokunun oluşabilmesi için kıkırdak bir model (taslak) oluşturur. Kemik doku, yıkılan kıkırdak dokunun yerini alır. Yetişkin dönemde kıkırdak dokusunun bulunduğu alanlar kemik dokusuyla yer değiştirmeyen nadir alanlardır. Yetişkinde kıkırdak doku eklem yüzeylerinde, kostaların uçlarında, intervertebral disklerde, larink, trakea, burun ve kulakta bulunur (Eşrefoğlu, 2016). Kıkırdak dokunun ECM'i periferik dokulardaki kan damarlarından veya eklem boşluklarındaki sinoviyal sıvıdan madde geçişleri difüzyon yoluyla gerçekleşir (Tufan, 2019). Kıkırdak dokusu içerisinde lenf damarları ve sinirler bulunmamaktadır (Eşrefoğlu, 2016). İçerdiği lif tipine ve yoğunluklarına göre üç tip kıkırdak dokusu bulunur: (a) Hiyalin kıkırdak, (b) elastik kıkırdak ve (c) fibröz kıkırdak (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016).

Kıkırdağın ECM'si lifler ve esas maddeden oluşur. ECM, kondroblastik hücreler tarafından sentezlenerek salgılanır. Kondroblastlar, sentezlemiş oldukları esas madde ile çepeçevre sarılırlar. Laküna adı verilen boşluklar içerisinde bulunurlar. Kondroblastlar mitoz bölünme ile proliferasyon (çoğalır) olurlar ve olgun kıkırdak hücreleri olan kondrositlere dönüşürler. Kondroblastlar salgıladıkları esas madde miktarı arttıkça birbirlerinden uzaklaşırlar ve laküna içerisinde hapsolülürler. Kıkırdağın iç kısımlarına doğru kondroblastik hücreler sentez aktivitelerinde azalma ile birlikte farklılaşma ve olgunlaşma süreçleri sonucunda kondrositlere dönüşürler. Kıkırdağın periferik kısımlarında lokalize olurlar. Perikondrium sıkı bağ dokusundan oluşur ve kıkırdağı sarar. Perikondrium tabakasında kollajenleri (Tip I kollajen), elastik lifleri ve fibroblast benzeri hücreleri içerir. (Eşrefoğlu, 2016; Junquiera, 2009; Kierzenbaum, 2006).

Perikondrium

Perikondriumun kıkırdakta önemli işlevleri bulunmaktadır. Avasküler yapı gösteren kıkırdak dokuya damar desteği oluşturur. Ayrıca sinirler ve lenf damarları içerir (Junquiera, 2009). Eklem kıkırdağında, büyüme plağında ve fibröz kıkırdakta perikondrium bulunmaz (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016; Junquiera, 2009; Tufan, 2019). Perikondrium iki

kısımdan oluşur:

(a) Dış fibröz tabaka, perikondriyumun dış kısmında kan damarlarınca zengindir. Tip I kollajen, fibroblastlar ve kan damarlarından oluşur (Eroschenko, 2016; Tufan, 2019; Eşrefoğlu, 2016).

(b) İç hücresel tabaka (Kondrojenik tabaka), perikondriyumun iç kısmında kondroblastlarca zengin kısımdır (Eşrefoğlu, 2016). Kondrojenik hücreleri içerir. Kondrojenik hücreler yassı ve kıkırdak periferine paralel uzanım gösterirler (Eroschenko, 2016; Kierzenbaum, 2006; Tufan, 2019).

Kıkırdak Hücreleri

Kondroprogenitör hücreler: Kondroprogenitör hücreler, mezenşimal hücrelerden köken alır ve mekik şeklinde yassı hücreler olarak bilinirler. Perikondriyumun iç hücresel tabakasını oluştururlar ve kondroblastlara farklılıklar (Eroschenko, 2016; Tufan, 2019).

Kondroblastlar: Kondroprogenitör hücreler mitozla bölünerek ve farklılaşmalarını tamamlayarak genç ve metabolik olarak aktif hücreleri oluştururlar. Ekstrasellüler matriks sentezinden sorumludurlar ve zaman içerisinde kendi sentezledikleri matriks içerisinde kalırlar. Bağımsız oluşan bu matriks bölümlerine lakün adı verilir. Lakün içerisine hapsolmuş olgun hücrelere kondrosit denilmektedir (Eroschenko, 2016; Junquiera, 2009; Tufan, 2019).

Kondrositler: Kondrositler, eklem kıkırdağının toplam doku hacminin sadece %2'sini kaplayan özelleşmiş mezenşimal hücrelerdir. Kondrositler, enzimler, büyüme faktörleri ve inflamatuvar mediatörler üreterek ECM üretiminden ve kıkırdak homeostazının korunmasından sorumludur (Carballo, 2017).

Kıkırdak dokusunda lakünler içerisinde lokalize olan 10-30 µm çapa sahip olgun hücrelerdir. Kıkırdak dokunun iç kısımlarında bulunan kondrositler hipertrofik ve yuvarlaktır. Büyük nükleusları ve belirgin nükleolusa sahiptirler. Protein sentezleyen hücrelerdeki organellere sahiptirler. Perikondriyuma yakın yerleşim gösterenlerin çapları daha küçük ve daha oval şekillidir. Rutin histolojik uygulamalarda kondrositler ve matriks su kaybeder. Kondrositler su kaybettiğinde kendilerini çepeçevre kuşatan kapsülden uzaklaşarak büzülürler. Canlı doku preparatlarında kondrositler laküna içini tamamen doldururlar (Baykal, 2014; Junquiera,

2009; Tufan, 2019). Kondrositler, erişkin kıkırdığında çok nadir bölünmelerine rağmen hücreler arası matriksin üretimi ve devamlılığının sağlanmasında görevleri bulunmaktadır (Tufan, 2019; Kierzenbaum, 2006).

Kıkırdak tipleri

Hiyalin kıkırdak

Hiyalin kıkırdak matriksinde tip II kollajen lifler, GAG'lar, proteoglikanlar ve çoklu yapışkan glikoproteinler bulunur (Baykal, 2014). Hiyalin kıkırdak camsı bir görünüme sahiptir ve insan vücudundaki en yaygın kıkırdak şeklidir (Eroschenko, 2016; Krishnan, 2018). Sinoviyal eklemlerdeki kemiklerin eklemli yüzeylerinde ve kaburgalar, burun, trakea, bronşlar, gırtlak ve büyüme plaklarında bulunur (Krishnan, 2018).

Hiyalin kıkırdak vücutta en çok bulunan kıkırdak türüdür. Embriyoda endokondral kemikleşme (endokondral ossifikasyon) ve erişkinlerde kemik oluşumundan sorumludur. Kostal kıkırdaklarda, solunum sisteminde (trakea) ve kemik eklem yüzeyini örten eklem kıkırdığında hiyalin kıkırdak bulunur (Carballo, 2017; Eroschenko, 2016).

Organizmada en çok görülen kıkırdak tipidir. Erişkinlerde eklemlerin yüzeylerinde, solunum yollarında (burun, larinks, trakea, bronş), kostaların ventral uçlarında ve epifiz plaklarında bulunur. Eklem yüzeylerinde perikondrium bulunmaz. Eklem yüzeyleri hariç diğer bölgelerde kıkırdak perikondriumlarla çevrelenmiştir. Hiyalin kıkırdak basınca dayanıklıdır. Eklem bölgelerinde kemik yüzeylerinin birbirine sürtünmesini önlemek için bir bariyer görevi görür. Solunum sisteminde hava yollarına destek oluşturur. Fetal dönemde kemik oluşumu için bir model oluşturur. Post natal dönemden puberteye kadar epifiz plaklarında kemik oluşumu (osteogenez) gelişimi sağlayan aktif bir alan oluşturur (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016).

Kondroblastların sitoplazmalarında iyi gelişmiş GER (Granüllü Endoplazmik Retikulum), belirgin golgi kompleksi, sekresyon granülleri, veziküller, lipid, glikojen, ara filamentler, mikrofilamentler ve mikrotübüller bulunmaktadır. Sitoplazmalarında yoğun bir şekilde GER bulunduğu için bazofilik boyanırlar. Işık mikroskopunda golgi komplekslerinin olduğu alanlar şeffaf bölgeler olarak görülür. Tek bir kondroblastın mitoz bölünme ile çoğalarak oluşturduğu kondrosit gruplarına izojen grup adı verilir. İzojen grupların görülmesi kondrositlerin yakın bir zaman aralığında bölünmüş

oldukları anlamına gelir. Kondrositler matriks metalloproteinazları salgılayarak kıkırdak matriksini degrade ederler ve yeni lokalizasyonlarına doğru ilerlerler. Bölünen kondrositler, sentezlemiş oldukları amorf ve fibröz intersellüler maddeyi salgılayarak zaman içerisinde birbirlerinden uzaklaşırlar (Eşrefoğlu, 2016).

Hyalin kıkırdak içerisinde matriksin önemli bir proteinini oluşturan ve dokuda en yoğun şekilde bulunan tip II kollajendir. Hyalin kıkırdakta önemli işlevleri olan Tip VI, IX, X ve XI kollajenler görülmektedir. Işık mikroskopik düzeyde kollajen liflerinin görülmemesinin sebebi mikroskopta görülebilme kalınlığına ulaşamayan kollajen liflerin submikroskopik fibril düzeyinde kalması ve esas maddenin kırıcılık indekslerinin birbirine yakın olmasıdır. Tip IV kollajen, kondrositlerin çevrelerinde bulunan ve hücreleri matriks ağına bağlayan kollajen tipidir. Tip IX kollajen matriks glikoglikanları ile fibrillerin etkileşimini kolaylaştırır ve fibril büyüklüğünü ayarlar. Tip X kollajen fibrillerin üç boyutlu bir ağ yapmasını sağlar. Tip II, VI, IX, X ve XI kıkırdağa özel kollajen molekülleri olarak tanımlanmaktadır (Eşrefoğlu, 2016; Tufan, 2019).

Kıkırdağın amorf intersellüler maddesi GAG, proteoglikan ve glikoproteinleri içermektedir. Kıkırdakta hyaluronik asit, kondroitin sülfat ve keratan sülfat başlıca bulunan GAG'ları oluşturur. Kondroitin sülfat ve keratan sülfat bir proteine bağlanarak proteoglikanları oluşturur. Kıkırdakta aggrecan, GAG'ların bağlandığı en önemli proteindir. Aggrecan, yüksek sülfat grubu (negatif yüklü grup) içerdiği için yüksek düzeyde su tutma kapasitesi bulunmaktadır. Aggrecan, hyaluronik asitle bağlanarak su bağlayan makromolekül yapısı kazanır. Bu oluşan kompleks molekül glikoproteinler aracılığı ile kollajen fibriller ile bağlantı kurar. Bağlantı bölgelerinde bulunan başlıca glikoproteinler anchorin CII, tenascin ve fibronectindir (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016).

Amorf maddede bulunan proteoglikanlar nedeni ile bazofilik boyanma görülür. Olgun kıkırdakta proteoglikanların dağılım oranları eşit değildir. Kondrositlerin çevresinde koyu boyanan halka şeklindeki alana kapsüler veya perisellüler matriks adı verilir. Kapsüler veya perisellüler matrikste yüksek oranda sülfatlanmış proteoglikan ve glikoprotein bulunur. Tip VI kollajen kondrositlerin hücre membranında integrin reseptörlerine

bağlanarak kondrositlerin ECM'e tutunmasını sağlar. Kapsüler matrikste tip IX kollajen yoğun olarak bulunur. Kapsüler matriksi saran, izojen grupları çevreleyen glikoprotein ve proteoglikan içeren ikinci bölge territorial matriks olarak adlandırılır. Territorial matriks,kapsüler matriksten daha az yoğunlukta sülfatlı proteoglikan içermesi nedeniyle daha az bazofilik boyanır. Territorial matrikste tip II VE tip IX kollajen bulunur. Bu bölgeler aynı zamanda metakromazi gösterirler. Periyodik-Asit-Schiff (PAS) reaksiyonu verirler. Lakunaların arasında kalan daha az bazofilik boyanan alanlara interterritoryal matriks denir (Eşrefoğlu, 2016; Kierzenbaum, 2006).

Eklem yüzeylerinde düzgün bir yüzey oluşturan hyalin kıkırdak sürtünmeyi azaltır ve hareketleri kolaylaştırır. Kemiklerin birbirine tutunduğu, hareketli alanlar oluşturur. Uzun kemiklerin boyca uzamasını sağlar ve içi boş organların duvarını destekleyerek lümenin kapanmasını önler. (Eşrefoğlu, 2016). Tip II Kollajen ve proteoglikan agrekan gibi kıkırdağa özgü ECM bileşenlerinin ekspresyonu için Sox-9 adı verilen transkripsiyon faktörü gereklidir. Col2a1 geni kollajen ekspresyonunu aktifleştirir. Sox-9 ekspresyonunun eksikliği kondrojenik tabakadaki hücrelerin kondrositlere farklılaşmasını engeller. Sox-9 genindeki mutasyonlar kromozomik displaziye adı verilen çok nadir ve ciddi görülen cüceliğe sebep olmaktadır (Kierzenbaum, 2006).

Elastik Kıkırdak

Hyalin kıkırdak matriksi ile aynı bileşenlere sahip olmasına ek olarak çok miktarda dallanan, anastomozlaşan elastik lif ve elastik lameller içeren kıkırdak tipidir. Elastik lifler özel histolojik boyamalar (orcein,verhoeff ve rezorsin fuksin vb.) ile ayırt edilir. Yapısında bulunan elastik lifler sebebiyle dokunun eğilip bükülebilmesini sağlar (Eşrefoğlu, 2016; Baykal, 2014; Eroschenko, 2016).

Elastik kıkırdak matriks yapısında elastin proteinin bulunması ile karakterize edilmektedir (Baykal, 2014). Elastin lifleri, dokunun sarımsı görünümünden sorumludur ve aynı zamanda yüksek elastikiyet sağlar. Elastik kıkırdak dış kulaklarda, gırtlakta ve epiglotta bulunur sahiptir (Krishnan, 2018). Deformasyon sonrası elastik doku orijinal şeklini yeniden alma özelliğine sahiptir (Tufan, 2019).

Erişkinde dış kulak, dış kulak yolu, epiglottis, östaki tüpü ve larinkse ait cuneiform, corniculat, epiglottis kıkırdaklarında elastik tipte kıkırdak görülür (Baykal, 2014; Eşrefoğlu, 2016; Tufan, 2019). Bu bölgelerin hepsinin kıkırdağı perikondrium ile çevrelenmiştir ve perikondriumun dış fibröz tabakası elastik liflerden zengindir (Tufan, 2019). Elastik kıkırdak kondrositleri hiyalin kıkırdak kondrositlerine göre daha fazla sayıda, daha geniş ve birbirlerine daha yakın yerleşimlidir (Tufan, 2019). Hiyalin kıkırdaktan farklı olarak elastik kıkırdak yaşlanmayla birlikte kalsifikasyon sürecine girmez (Eşrefoğlu, 2016).

Fibröz kıkırdak

Esas olarak intervertebral disklerde ve menisküs, kemik-tendon ara yüzleri ve bağ-tendon ara yüzleri gibi diğer yerlerde bulunan lifli kıkırdak, yüksek gerilme mukavemeti veren yüksek bir tip I kollajen yoğunluğuna sahiptir (Baykal, 2014; Eroschenko,2016; Krishnan, 2018). Fibröz kıkırdak, hücre içi matriste tip VI kollajene ve ECM boyunca nispeten düşük miktarlarda tip II kollajen ve proteoglikanlara sahiptir.

Fibröz kıkırdak, kıkırdak doku ile sıkı bağ dokusunun birleşimi şeklinde yapısal özellikler gösterir (Eşrefoğlu, 2016; Tufan, 2019). Kondrositler çoğunlukla diziler oluşturur ve nadiren izojen gruplar halinde bulunurlar. Kondrositler arasında bağ dokunun fibroblastik hücreleri de bulunur. Fibröz kıkırdak vücutta intervertebral disklerde, sternoklavikular ve temporomandibular eklemlerde, symphysis pubiste, diz meniskuslarında ve tendonların kemiğe tutunma bölgelerinde görülür (Eroschenko, 2016). Prenatal ve postnatal dönemlerde ECM moleküllerinin salgılanması fibröz kıkırdağın mekanik basınca, beslenme şartlarındaki değişikliklere, hormonal değişikliklerine dış ortam şartlarına bağlı olarak uyumlu kalmasını sağlamaktadır. Fibröz kıkırdak hacminin çoğunluğunu kollajen lifler oluşturur. Amorf intersellüler madde ve hücre sayısı azdır (Eşrefoğlu, 2016; Tufan, 2019). Fibröz kıkırdakta tip I ve II kollajen fazladır. Bu iki tip kollajen oranı vücutta buldukları yere ve yaşa göre değişmektedir. Menisküslerde tip II kollajen fazla bulunur iken intervertebral disklerde tip I ve tip II kollajen oranı eşit bulunmaktadır. Yaşlanmaya bağlı olarak tip II kollajen oranı artmaktadır (Eşrefoğlu, 2016).

Fibröz kıkırdağın tip I kollajeni demet yapma eğilimindedir ve

ışık mikroskopunda asidofilik boyanma gösterirler. Amorf intersellüler madde içinde fibroblastlar tarafından üretilen versican (hiyalin kıkırdakta kondrositlerin sentezlediği aggrecan bulunur) bulunmaktadır. Versican hyaluronik asitle birleşerek yüksek oranda su tutan bir moleküle dönüşür. Fibröz kıkırdak çevresinde perikondrium bulunmadığından ötürü çevre bağ dokusu ile devamlılık gösterir (Eşrefoğlu, 2016; Tufan, 2019).

İntervertebral disklerin ortasında nucleus pulposus, periferinde anulus fibrosus denilen iki bölüm bulunmaktadır. Anulus fibrosus, fibröz kıkırdak özelliği gösterir ve kollajen lif yönleri birbirinden farklı tabakalar halinde yerleşim gösterirler. Nucleus pulposus yumuşak jel yapısında olup, hyaluronik asit, kondroitin sülfat ve keratan sülfat içeren %80'e varan yüksek su içeriği sayesinde vertebra arasında sürtünmeyi azaltan bir yastık görevi görür. Tip II kollajen lifler, fibroblast, damar ve sinirleri içermektedir. Fibröz kıkırdak, intervertebral disklerin hareket esnasında vertebraaların sürtünerek zarar görmesini engeller ve uygulanan basıncı absorbe ederler. Esnek ve hareketli yüzeyler oluştururlar (Eşrefoğlu, 2016) Fibröz kıkırdak yüksek gerilme kuvvetine sahiptir (Tufan, 2019).

Eklemler kıkırdak

ECM'nin baskın yük taşıyan yapısal bileşenleri kolajen (kuru ağırlığın %75'i) ve proteoglikandır (kuru ağırlığın %20-30'u kuru ağırlık), konsantrasyonları eklem yüzeyinden derinliğe göre değişir (Carballo, 2017).

Oynar eklemlerin artiküler yüzeylerinde bulunan hiyalin kıkırdak eklem kıkırdak denilmektedir. Eklemlerde artiküler yüzeyde ve kıkırdak kemiğe temas ettiği yerde perikondrium bulunmaz. Gelişmekte olan kemikte hiyalin kıkırdak eklem kıkırdak için bir model oluşturur ve erişkinin yaşamı boyunca bu yapı varlığını sürdürür (Baykal, 2014). Farklı sinyal yolları, sitokinler ve büyüme ve transkripsiyon faktörleri, kondrosit fonksiyonunu düzenler ve kıkırdak ve kemik oluşumuna ve homeostazına, iskelet gelişimi sırasında kondrosit farklılaşmasına ve erişkinlerde olgun eklem kıkırdakının korunmasına aracılık eder. Bu homeostatik dengeyi bozan herhangi bir yaralanma veya dejeneratif süreç, kondrositlerin büyümesinin durmasına ve proinflatuar ve katabolik genlerin anormal ekspresyonu ile aktivasyonlarına neden olabilir (Carballo, 2017).

Yetişkinlerde eklem kıkırdağı yaklaşık 2-5 mm kalınlığındadır ve dört zona ayrılmaktadır:

1. Süperfisyal (tanjansiyel) zon: Artiküler yüzeye yakın ve basınca dirençli bölgedir. Kondrositler yassı, tip II kollajen lifleri ile sarılmış durumda ve yüzeye paralel yerleşim gösterirler (Baykal, 2014). Kollajen içeriği yüzeysel bölgede en yüksektir, orta ve derin bölgelerde %20 azalır. Proteoglikan içeriği yüzeysel bölgede en düşüktür, ara ve derin bölgelere doğru %50'ye kadar yükselir (Carbollo, 2017)

2. Ara (transizyonel) zon: Süperfisyal zonun altında ve matriks içerisinde yuvarlak kondrositler içerir. Kollej lifler oblik yerleşimli ve daha az düzenlidir.

3. Derin (radial) zon: Kıkırdağın serbest yüzeyine dik yerleşimli ve küçük yuvarlak kondrositlerle karakterize edilir.

4. Kalsifiye zon: Küçük kondrositler ile birlikte kalsifiye matriks bulunmaktadır. Derin zondan tidemark (gelgit izi) adı verilen kalsifiye hat ile ayrılmıştır (Baykal, 2014). Gelgit işareti, genellikle hematoksilen & eozin ile boyanmış bir preparatta görülebilen, mineralize ve mineralize olmayan bölgeler arasındaki sınırı temsil eden ve derin bölgeyi kalsifiye bölgeden ayıran ince bir bazofilik çizgidir (Carbollo, 2017).

Eklem kıkırdağı esas olarak doku sıvısı, tip II kollajen (Col2) ve proteoglikanlardan oluşur. Dokunun yaş ağırlığının %65-80'i kıkırdak doku sıvısına aittir. Bu yüksek sıvı içeriği, besinlerin ve oksijenin kıkırdak matriksinden hücrelere difüzyonunu sağlar (Xia, 2014)

Kollajen tip II ve proteoglikanlar, kıkırdak yaş ağırlığının sırasıyla kollajen tip II %15-22'sini ve %4-7'sini proteoglikanlar oluşturur. Tip V, VI, IX, X, XI, XII, XIV kıkırdak dokuya özgü kollajenler ve decorin, biglikan, fibromodulin, lumikan, epifikan ve perlekan gibi proteoglikanlar normal kıkırdak bileşiminin küçük bir kısmını %5'ten azını oluşturur. Eklem kondrositleri, eklem kıkırdağındaki tek hücre tipidir ve kıkırdağın ECM'nin oluşturulmasından ve korunmasından sorumludur (Xia, 2014). Kollajen/proteoglikan matriksi, ana kollajen tip II (Col2) ve minör kollajen tip IX ve jel benzeri negatif yüklü proteoglikanlara gömülü tip XI kollajen dahil olmak üzere oldukça yoğun bir kollajen fibril ağından oluşur. Matriksin bu hidratlı mimarisi, eklemlerin uygun biyomekanik işlevi

sürdürmesine izin verir, böylelikle eklem kıkırdağına gerilme ve esneklik gücü sağlar (Xia, 2014)

Eklem kıkırdağı olgunlaştıkça, eklem kondrositleri, matriks bileşenlerini (Col2 ve proteoglikanlar) ve matriks parçalayıcı enzimleri minimum hücre ve matris döngüsü ile sentezleyerek kıkırdağı korumaya alır. Oluşan kollajen ağ çapraz bağlanır ve eklem kıkırdağı mekanik strese cevap veren ve absorbe edebilme yeteneğine sahip kalıcı bir dokuya dönüşür (Xia, 2014)

Eklem kıkırdağının ilerleyici dejenerasyonu, klinik olarak osteoartrit olarak tanımlanan eklem ağrısına ve işlev bozukluğuna yol açar. Eklem yaralanmasını takiben gelişen osteoartrit formu olan post travmatik osteoartritin patogenezinin araştırılması, eklem dejenerasyonunun gelişimini ve ilerlemesini açıklamaya yardımcı olmaktadır (Buckwalter, 2005).

Epifiz Plağı ve Eklem Kıkırdağı

Uzun kemiklerde boyca uzamayı sağlayan bölgeye epifiz plağı adı verilir. Epifiz plağı hiyalin kıkırdak yapısındadır ve epifizden diyafize farklı histolojik tabakalardan oluşur:

1. Rezerve kıkırdak zonu, küçük izogen kondrosit gruplarından oluşur.
2. Proliferasyon zonu, kondrositlerde mitoz yolu ile çoğalma görülür.
3. Hipertrofi zonu, kondrositlerde mitotik aktivite azalır ve hipertrofi görülür. Hipertrofik kondrositler kolonlar halinde gözlenir.
4. Kalsifikasyon zonu, kondrositlerde dejenerasyon ve matrikste kalsifikasyon görülür.
5. Dejenerasyon /Rezorpsiyon zonu, ölü kondrositlerin geride bıraktıkları boşluklara kan damarları yolu ile ulaşan osteoprogenitör hücreler yeni kemik oluşumunu başlatır.
6. Osteojenik zon, osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar aracılığı ile yeni kemik dokusu oluşturulur (Tufan, 2019).

Osteoartrit Gelişimi

Eklem kıkırdağı, normal aşınma ve yıpranma veya anormal mekanik yükleme veya yaralanma gibi patolojik süreçlerden zarar görebilir. OA'nın erken evrelerinde kıkırdak yüzeyi hala sağlamdır. Önce hücre dışı matriksin moleküler bileşimi ve organizasyonu değişir. Normal eklemlerde

az rejeneratif kapasiteye ve düşük metabolik aktiviteye sahip olan eklem kondrositleri, patolojik stimülasyonla onarıma neden olmaya çalışan geçici bir proliferatif yanıt ve artmış matriks sentezi (Col2, agrekan vb.) sergiler. Bu yanıt, Runx2, ColX ve MMP13 gibi hipertrofik belirteçlerin ekspresyonu olmak üzere kümelenme ve hipertrofik farklılaşma oluşturmak için kondrosit klonlama ile karakterize edilir.

Eklem kıkırdığının bileşimindeki ve yapısındaki değişiklikler, kıkırdak yıkımında yer alan katabolik faktörleri üretmesi için kondrositleri daha fazla uyarır. Proteoglikanların ve ardından kollajen ağın yıkımı ile birlikte kıkırdak bütünlüğü bozulur. Eklem kondrositleri daha sonra apoptoza uğrar ve eklem kıkırdığı sonunda tamamen kaybolmaktadır. Toplam kıkırdak kaybından kaynaklanan azalan eklem alanı, kemikler arasında sürtünmeye neden olarak ağrıya ve sınırlı eklem hareketliliğine neden olmaktadır. Subkondral skleroz, kemik eburnasyonu, osteofit oluşumu ve ayrıca kas ve tendonların gevşemesi ve zayıflığı da dahil olmak üzere diğer OA belirtileri ortaya çıkacaktır (Xia, 2014).

Osteoartrit

Osteoartrit (OA), dünya çapında 250 milyondan fazla insanı etkileyen ve yaşam boyu diz OA gelişme riski yaklaşık %40 olan artrit en yaygın şeklidir. OA en sık olarak parmaklar, dizler ve kalçalar gibi omurga veya sinovyal eklemleri etkiler. Hastalık, tüm eklemden kıkırdak bozulması, kemiğin yeniden şekillenmesi, osteofit oluşumu, sinovyum iltihabı yapısal değişikliklere yol açar. (Edith, 2019). Osteoartrit (OA), küçük eklemler (eldekiler gibi) ve büyük eklemler (diz ve kalça eklemleri gibi) dahil olmak üzere bir veya birkaç diartrodial eklemi etkileyen en yaygın dejeneratif eklem bozukluğudur (Pelletier, 2016).

Osteoartrit (OA), ilerleyici kıkırdak yıkımı, aynı zamanda sinovyal membran iltihabı, osteofit oluşumu ve subkondral kemik sklerozu ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Tıbbi bakım esas olarak ağrı semptomlarını hafifletmeye dayanır, ancak bugüne kadar hiçbir etkili ilaç hastalığın ilerlemesini durduramaz (Edith, 2019).

OA, biyokimyasal, hücrel ve mekanik süreçlerin kombinasyonu ile gelişir. Kıkırdak matriksinin proteoliz yoluyla parçalanmasından başladığı düşünülmektedir. Zayıf matriks, fibrilasyon ve erozyona eğilimlidir ve

proteoglikanların ve kollajen fragmentlerinin sinovyal sıvıya salınmasına neden olur. Bu süreç, sinovyumda daha fazla kıkırdak bozulmasına neden olan bir inflamatuar yanıtı indükler. Kıkırdak zayıfladıkça incelmeye başlar ve eklem boşluğunun daralmasına neden olur. Kıkırdaktaki hasar aynı zamanda eklemlerin çevresinde radyografilerde görülen yeni kemik çıkıntılarının veya mahmuzların oluşmasına neden olur (Taruc-Uy, 2013).

OA Patogenezi tam olarak bilinmemektedir fakat yaşlanma ve eklem kıkırdağı hasarı ile ilişkilidir. Kondrositlerin OA patogenezinde önemli görevleri vardır. Tip II kollajen ve proteoglikanların sentezlenmesi inhibe olurken, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktörü- α (TNF- α) sentezi ve matriks metalloproteinazların (MMP'lerin) sentezlenmesini indükler (Baykal, 2014). OA, eklem ağrısına eşlik eden çeşitli derecelerde (Osteoartritte Kellgren-Lawrence sınıflaması Grade 1: Normal, Grade 2: Hafif, Grade 3: Orta, Grade 4: İleri (Kellgren, 1957) eklem deformitesi ve eklem kıkırdağı harabiyeti gösterir. Erken dönemlerde eklem kıkırdağının süperfisyel tabakası bozulur ve açıkta kalan kemik yeni eklem yüzeyi olmasıyla kıkırdaktaki harabiyet kemiğe kadar uzanmaktadır. Eklem kıkırdağında ve kemik yapısındaki değişiklikler ve harabiyet, hareketliliğin progresif olarak azalması ve eklem hareketlerinde artışa neden olur. OA tedavisi, eklem hareketlerinin daha geniş aralıkta olmasına olanak sağlamak için ağrının ve tutukluğun azaltılmasına odaklanmaktadır (Baykal, 2014).

Diz OA, diz ekleminin medial, lateral ve patellofemoral eklemlerini etkiler ve genellikle 10 ila 15 yıl içinde yavaş bir şekilde gelişir, günlük hayat aktivitelerini engeller. Hastalığın patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılmamış ve araştırılmakta olmasına rağmen, diz OA'sının köken olarak multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Hem inflamatuvar hem de biyomekanik tüm organ hastalığı sürecinde önemli bir rol oynarken, diz OA ayrıca aile öyküsü, yaş, obezite, diyabet, sinovit, sistemik inflamatuar mediatörler, doğuştan gelen bağımsızlık, alt ekstremite dizilimi (genu) gibi faktörlerin bir kombinasyonundan etkilenmektedir. Altta yatan mekanizmadan bağımsız olarak OA, eklem kıkırdağı hasarı, kemik osteofit oluşumu ve subkondral kemiğin sklerozunu ifade eder ve ileri vakalarda subkondral kist oluşumu patolojik olarak görülebilir (Lespasio, 2017).

Artiküler kondrositler, eklem kıkırdağı homeostazının sensörüdür ve

eklem kıkırdağının normal fizyolojik yapısını ve fonksiyonunu korumada kritik bir rol oynar. Son çalışmalar, eklem kondrosit homeostazının anormal mekanik yüklenme ve yaşlanma dahil olmak üzere birçok faktör tarafından bozulabileceğini göstermektedir. Ek olarak, TGF- β /Smad, Wnt/ β -katenin ve Ihh sinyal yollarındaki genetik değişiklikler, eklem kıkırdağında anabolik ve katabolik aktivite arasındaki dengeyi bozabilir ve hücre dışı matriksin geri dönüşümsüz bozulmasına neden olabilir. Şimdiye kadar, fare osteoartrit modellerinin çoğu, MMP-13 ve ADAMTS5 gibi katabolik enzimlerin artmış regülasyonunda birleşir ve bu enzimlerin OA'nın ilerlemesinin düzenlenmesinde potansiyel terapötik hedefler olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir (Xia, 2014). Eklem kıkırdağı yaralanmasının tedavisinde en zorlu yönler, matriks değişikliklerine ve kondrositlerin farklılaşması ve bu farklılaşma davranışına yol açan hücrel ve moleküler mekanizmanın/mekanizmaların tanımlanması ve bunların eklem kıkırdağının ve nihai dokunun yapısal bütünlüğünü nasıl etkilediğinin anlaşılmasını içermektedir (Carballo, 2017). Son yıllarda, daha az invaziv ve daha etkili kıkırdak onarımı sağlamak için kök hücre yaklaşımları ve iskele teknolojileri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik tedavi stratejileri önerilmiştir. İskelet gelişimi sırasında kıkırdak ve kemik oluşumu ile sonuçlanan kondrosit farklılaşması ve olgunlaşmasını içeren kondrojenez sürecinden sorumlu spesifik genler için sinyal yollarının ve büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir bileşendir (Carballo, 2017).

KAYNAKÇA

- Baykal, B. (2014). Kıkırdak. Baykal, B. (Ed.), *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas, İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji ile içinde* (p. 218-229). Ankara: *Palme Yayıncılık*.
- Buckwalter, J.A., Mankin, H.J., Grodzinsky, A.J., (2005). Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr. Course Lect.*, 54:465-80.
- Carballo, C.B., Nakagawa, Y., Sekiya, I., Rodeo, S.A (2017). Basic Science of Articular Cartilage. *Clin Sports Med.*, 36(3):413-425. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.001.
- Edith, C., Céline, D., Federica, C., Olivier, M., Sophie, N., Zeld, P., Michel, M., de Seny, D. (2019). Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA). *Biochem Pharmacol.*, 165:49-65. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.036.
- Eroschenko, V.P.,(2016). diFIORE'nin Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle, Kıkırdak ve Kemik. (Ramazan Demir, Çev. Ed.). (p. 109-121). Ankara: *Palme Yayınları*.
- Eşrefoğlu, M.(2016). Genel Histoloji. 5. Bölüm 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevleri (ISBN: 9786054949601).
- Junqueira, L.C., Carneiro J. (2009). Temel Histoloji Text & Atlas, Kıkırdak (Seyhun Solakoğlu, Yener Aytakin, Çev. Ed.). (p.135-141). İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Bağ Dokusu-Kıkırdak.(Ramazan Demir, Çev.Ed.). (p. 113-118) .Ankara: *Palme Yayınları*.
- Martel-Pelletier, J., Barr, A. J, Cicuttini, F.M, Conaghan, P.G, Cooper, C, Goldring, M.B, Goldring, S.R, Jones, G, Teichtahl, A. J, Pelletier, J.P (2016). Osteoarthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- Kellgren, J. H, Lawrence, J. S.(1957). Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann. rheum. Dis.* 16: 494. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
- Krishnan Y, Grodzinsky A.J.(2018). Cartilage diseases. *Matrix Biol.* 71-72:51-69. doi: 10.1016/j.matbio.2018.05.005.
- Lespasio, M. J, Piuze, N. S, Husni, M. E, Muschler, G. F, Guarino, A, Mont, M. A. (2017). Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 21:16-183. doi: 10.7812/TPP/16-183.
- Tufan A.Ç (Ed) (2019). Işık Mikroskopik Görseller ve Çizimli Anlatımlarıyla Histoloji Laboratuvar Kitabı Kıkırdak, *Ankara Nobel Tıp Kitabevleri*, p.59-64.
- Taruc-Uy, R. L, Lynch, S. A.(2013). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care.* 40(4):821-36, vii. doi: 10.1016/j.pop.2013.08.003

Xia, B., Chen, D., Zhang, J., Hu, S., Jin, H., Tong, P (2014). Osteoarthritis Pathogenesis: A Review of Molecular Mechanisms. *Calcified Tissue International*. 95(6): 495–505. doi:10.1007/s00223-014-9917-9.

BÖLÜM 26

VETERİNER HEKİMLİKTE BEYİN OMURİLİK SIVISININ MUAYENESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Mert SEZER¹, Enes AKYÜZ², Erdoğan UZLU³

1 Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 36100, Kars, Türkiye E-posta: sezermert100@gmail.com, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 36100, Kars, Türkiye, 0000-0003-1691-7764

2 Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 36100, Kars, Türkiye 0000-0002-3288-2058

3 Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 10100, Balıkesir, Türkiye 0000-0002-3064-6633

Giriş

Meninksler ve ventriculer sistemin yapısı ilk kez MÖ 400 yıllarında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Cotugno ise 1764'de beyin omurilik sıvısı'nın (BOS) tanımını ilk kez açık bir şekilde yapmıştır. Faivre, 1854'de BOS'un choroid plexuslarda üretildiğini ortaya koyarken, Heinrich Quincke 1891'de lumbar punksiyon tekniğini geliştirerek BOS'un bilimsel ve klinik incelenmesini başlatmıştır (Thompson, 1988; Brainin vd., 2004). Subarachnoidal aralık, beynin ventrikülleri ile spinal cord'ta bulunan BOS, plexus choroideuslardan salgılanıp sırasıyla ventriculus tertius'a, buradan ventriculus quartus'a, sonrada cavum subarachnoidale'ye geçer ve buradan cerebral hemisferler içine dağılır. BOS'un emilimi ise villi arachnoidale'lerin superior sagittal sinuslarında olur (Welch ve Friedman, 1960; Oliver ve Lorenz, 1993; Aslan vd., 1988; Aslan, 1991; Maraşlı ve Özcan, 1996).

Beyin Omurilik Sıvısının Özellikleri

Beyin omurilik sıvısının incelenmesi beyin, spinal cord ve meninkslerin, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan yangısal durumlarının değerlendirilmesinde önemli katkı sağlar. Bu inceleme ile merkezi sinir sistemindeki (MSS) yangısal hastalıklar diğer toksik, metabolik ve travmatik hastalıklardan ayırt edilebilir (Turgut, 2000; Brainin vd., 2004). BOS'un bilinen başlıca görevleri;

- Sinir dokusunu besler,
- Beyin ile spinal cord için tampondur,
- MSS'nin kimyasal ortamını oluşturur,
- MSS'nin mekanik koruyucusudur,
- Beyindeki arteriyel ve venöz damarlar arasındaki basıncı dengeler,
- MSS metabolizmasında görevlidir (Tecirlioğlu, 1983; Aslan, 1991; Maraşlı ve Özcan, 1996),
- BOS beyin için bir yastık görevi görür ve kayganlık sağlar (Spector vd., 2015),
- BOS beyine fiziksel olarak destek sağlar, kafa içi basıncı dengede tutar, bakteriyel invazyona engel olur (Reiber, 1995),
- Biyomoleküllerin intracerebral transportunu sağlar, atık ürünlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olur (Kornhuber vd., 1987),

Beyin Omurilik Sıvısının Alınması

Spinal cord boyunca uzanan cavum subarachnoidale, atlantooccipital (cisterna manga) ve lumbosacral bölgede diğer bölgelere göre daha ge-

niştir. Bu nedenle BOS almak için genelde bu bölgeler tercih edilir (Tercirlioğlu, 1983; Maraşlı ve Özcan, 1996). BOS alınırken genellikle beyin lezyonları için cisterna magna tercih edilirken, spinal cord lezyonları için lumbo sacral bölge tercih edilmektedir. Kolaylık bakımından büyük hayvanlarda lumbosacral bölge tercih edilirken, küçük hayvanlarda cisterna magna tercih edilebilir (Turgut, 2000).

Beyin Omurilik Sıvısının İncelenmesinin Avantajları

Punksiyon ile elde edilen BOS'un fiziksel, sitolojik, kimyasal ve bakteriyolojik muayenesi yapılabilir (Küçükali ve Kırbas, 1996). BOS'un muayenesi birçok enfeksiyöz, tümöral hastalık, vitamin yetersizliği gibi durumların tanısında yarar sağlar, ayrıca yangısal lezyonların toksik mi, metabolik mi, travmatik mi olduğunun ayrımını yapmada da bu muayene yönteminden yararlanılmaktadır (Aslan vd., 1988; Kaneko, 1989; Jacobs vd., 1990; Aslan, 1991; Scott, 1992; Turgut, 1996). Serum ve plazma örnekleri ölüm öncesinde hızlı otolitik değişiklikler gösterdiğinden analiz için uygun olmamakla birlikte BOS bu süreçteki incelemelere uygundur. BOS alımı subarachnoid hemorajinin tanısında da önemli rol oynar. Epilepsi, koma, nörolojik bozukluklar, meningitis, meningoensefalitis gibi hastalıkların teşhis edilmesi ve prognozunun değerlendirilmesi açısından BOS analizi değerlidir. Bu analiz ayrıca yapılan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de faydalı olmakla birlikte bazen sadece intracranial basıncı azaltmak amacıyla da BOS alınması gerekebilir (Oliver ve Lorenz, 1993; Scott vd., 1994; Maraşlı ve Özcan, 1996). İnceleme amacı ile BOS alma işlemi normal şartlarda genel anestezi altında gerçekleştirilir. Sağ lateral pozisyonda boynun dorsal kısmı traş edilip gerekli işlemleri yapıldıktan sonra kafa mümkünse medulla spinalise 90° açı yapacak şekilde tutulur, 20-22 numaralı iğne ile giriş yapılır. İğnenin açısı vertebraya doğru cranial olacak şekilde ilerletilir. Örnek alındıktan sonra en geç 4 saat içerisinde incelenmelidir. Büyük hayvanlarda BOS alımı lumbal 6 ve sacral 1 vertebralarının birleşme yerinden yapılmaktadır. Buzağılarda lumbal 5 ve lumbal 6 arasındaki bölgeden de BOS alınabilir. Ortalama iğne derinliği atlarda 17,64 cm, küçük ruminant, tay ve sığırdan 10 cm'dir (Turgut, 2000). Lumbar punksiyon sonrası oluşabilecek komplikasyonlar şunlardır: baş ağrısı, travma, beyinde hernia, occipital lop ve servikal spinal kordun enfarktüsü, kortikal körlüğün oluşması, subarachnoid boşlukta enfeksiyon gelişmesi. BOS alımı nadiren olarak komplikasyona neden olabilmekle birlikte bu komplikasyonlardan en önemlisi MSS'de oluşabilecek fiziksel hasardır. Ayrıca bazı hatalı uygulamalar ölüme ve paraplejiye de neden olabilir (Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996).

Beyin Omurilik Sıvısının Biyokimyasal Muayenesi

Beyin omurilik sıvısının biyokimyasal muayenesinde protein, üre, kreatin, enzim aktivitesi, glukoz, elektrolitler gibi parametreler sıklıkla

değerlendirilmektedir (Kaneko, 1989; Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996). Alınan örnek 4 saat içerisinde incelenmelidir ancak muayene daha sonra yapılacaksa örnek -20°C de saklanmalıdır (Pesce ve Kaplan, 1987; Maraşlı ve Özcan, 1996). BOS partikül içeriyorsa muayeneye başlanmadan önce örnek santrifüj edilmelidir (Tietz, 1986; Kaneko, 1989).

Protein

Beyin omurilik sıvısındaki proteininin %80 den fazlası beyin ve choroid plexuslardaki kapillar duvar boyunca plazma filtrasyonundan kaynaklanırken %20'lik kısmı intratekal sentezle üretilir (Tietz, 1986). BOS'daki proteinlerin temelini albumin oluşturur (Pesce ve Kaplan, 1987; Kaneko, 1989; Jacobs vd., 1990; Scott, 1993). BOS albumin yoğunluğu kan/beyin bariyerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir kriterdir (Andersson vd., 1994). BOS protein yoğunluğu *tablo 1*'de gösterilmekle birlikte BOS albumin/globulin oranı genel anlamda 8:1'dir (Pesce ve Kaplan, 1987; Kaneko, 1989; Jacobs vd., 1990; Scott, 1993). Beyin omurilik sıvısı protein yoğunluğu kimyasal presipitasyon, immunopresipitasyon, kağıt ve agar jel elektroforez, immuno elektroforez, izoelektrik nokta ve radial immunodifüzyon gibi spesifik analiz metotları ile tayin edilir (Kaneko, 1989; Scott, 1992; Turgut, 1996). BOS'un protein yoğunluğunun düşük olması tamamen kan/beyin bariyerinden büyük moleküllerin geçememesi ile ilgilidir (Oliver ve Lorenz, 1993; Pesce ve Kaplan, 1987; Kaneko, 1989; Scott, 1993; Jacobs vd., 1990). Kan/beyin bariyerinin fonksiyonu bozulduğunda BOS'un protein yoğunluğu artar ve hacim artışına bağlı olarak BOS'un akış oranı da azalır (Reiber, 1994; Reiber, 1996). Bu duruma septik ve nonseptik yangılar, dejeneratif ve neoplastik hastalıklar ve hemoraji sebep olabilir (Reiber, 1997; Tumanı vd., 1998). Beyin omurilik sıvısında globulinlerin bulunması protein yoğunluğunun yüksek olduğunu gösterir. Pandy testi, globulinler için spesifik bir testtir ve mavi-beyaz bulanık bir fiziki görünüm BOS'da globulin yoğunluğundaki artışı göreceli olarak gösterir (Kaneko, 1989; Jacobs vd., 1990; Turgut, 1996). MSS hastalıklarında BOS'ta lökosit sayısı protein yoğunluğu birlikte artar. Lökosit sayısı normal olmasına rağmen protein yoğunluğunda artış varsa bu durum MSS' de hasar olduğunu gösterir.

Tablo 1: Hayvan türlerine göre normal BOS protein yoğunluğu (Kaneko, 1989)

| Tür | Protein (g/dL) |
|-------|----------------|
| Köpek | 0,14 |
| Kedi | 0,20-0,27 |
| At | 0,32-0,48 |
| Sığır | 0,11-0,33 |
| Koyun | 0,08-0,70 |

Köpeklerde BOS protein yoğunluğu yüksek olarak belirlendiğinde sıklıkla distemperden şüphelenilebilir. Antikor oluşumunun hastalıktan mı yoksa aşılardan mı olduğunu belirlemek için aynı anda serum ve BOS antikor titreleri mutlaka ölçülmelidir. Aşılama durumunda serum titresi yüksek olmasına karşın BOS titresinde artış olmaz. Hastalık durumunda ise hem serum hem de BOS titresinde artış olmaktadır (Turgut, 2000). Ayrıca kafa içi basınç artışı, hidrosefalus, spinal stenoz ve obezlerde BOS/serum albumin yoğunluğunun fazla olduğu tespit edilmiştir (Link ve Tibbling, 1977; Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996). BOS albumin miktarı kan/beyin bariyerinin temel göstergesidir (Scott, 1995; Maraşlı ve Özcan, 1996). Kan/beyin bariyeri bozulduğu zaman serumdan gelen albumin yoğunluğu artar. Hayvan türlerine göre BOS'ta albümin seviyeleri verilmiş (**Tablo 2**)

Tablo 2: Türler göre BOS albumin değerleri (Kaneko, 1989)

| Tür | Albumin (g/dL) |
|-------|----------------|
| Köpek | 0,066 |
| Kedi | 0,19-0,25 |
| At | 0,15-0,39 |
| Sığır | 0,10-0,22 |

Üre ve Kreatinin

Beyin omurilik sıvısındaki üre değeri **tablo 3**'te gösterilmiş olup serum üre değerinden düşüktür (Kaneko, 1989). BOS'da üre artışı, kan ve BOS arasındaki yoğunluk farkı sonucu ürenin BOS'a geçişi ile şekillenir (Turgut, 1996). BOS'da kreatin miktarı ise plazmadaki kreatin yoğunluğunun 2-3 katı kadardır. Böbrek yetmezliğinde hem plazma kreatin düzeyi hem de BOS kreatin düzeyi artar (Kaneko, 1989; Maraşlı ve Özcan, 1996).

Tablo 3: Türler göre normal BOS üre değerleri (Kaneko, 1989)

| Tür | Üre (mg/dL) |
|-------|-------------|
| Köpek | 6-10 |
| At | 2,3-3,1 |
| Sığır | 4,6-6,5 |
| Koyun | 5-6,2 |
| Keçi | 5-6,2 |

Glukoz

Beyin omurilik sıvısındaki glukoz miktarı (**tablo 4**) plazmadan köken alır. Bu nedenle plazma glukoz yoğunluğundaki değişiklikler BOS glukoz düzeyini etkiler (Kaneko, 1989; Turgut, 1996). Normal BOS glukoz değeri serum değerinin %60-80 i kadardır. Bunun için hem serum hem de BOS glukoz değerleri beraber değerlendirilmelidir (Twijnstra, 1989). Aktif geçişin azalması, kan hücrelerinin glukoz tüketiminin artması ve

hipoglisemi sonucu BOS glukoz değeri de düşer (Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996). BOS glukoz yoğunluğunun düşmesi, temelde beyin hasarını gösterir (Kaneko, 1989; Scott, 1995). Bunun yanısıra BOS glukoz yoğunluğu diabetes mellitus'ta artar (Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996). Laktik asit, oksijen miktarı yetersiz olduğunda glikozun anaerobik parçalanmasına bağlı prüvik asitin enzimatik dönüşümü sonucunda üretilir. Beyindeki kan akımı ve dolaylı olarak oksijenin azalması ve de intracranial basıncın artması sonucu BOS'da laktik asit düzeyi de artar (Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996). Atlarda ensefalomyelit, ısı çarpması ve beyin apseleri durumunda da laktik asit yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir (Turgut, 2000).

Tablo 4: Türler göre normal BOS glukoz değerleri (Kaneko, 1989)

| Tür | Glukoz (mg /dL) |
|-------|-----------------|
| Köpek | 61-114 |
| Kedi | 85 |
| At | 40-78 |
| Sığır | 35-70 |
| Koyun | 48-109 |
| Keçi | 70 |

Beyin omurilik sıvısı glukoz düzeyinin azalmasının başlıca nedenleri şunlardır (Donald vd., 1983);

- Meningitis; bu durumda aktif taşıma azalır. Ayrıca bakteriler ve lökositler tarafından glukoz tüketilir.
- Subarachnoid hemoraji; bu durumda eritrositler tarafından glukoz tüketilir.
- Tümör hücrelerinin meningeal infiltrasyonunda tümör hücreleri tarafından glukoz tüketilir.
- Sistemik hipoglisemi; glukoz yoğunluğu bu durumda da azalır

Enzim Aktiviteleri

Beyin omurilik sıvısı'nın enzim aktivitesi MSS'nin görevsel ve yapısal bozukluklarını anlamak için oldukça iyi bir göstergedir. BOS'un enzim aktivitelerindeki artışlar hastalıkların şiddeti ve prognozu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Normal şartlarda BOS'da laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) gibi enzim aktiviteleri düşüktür. Bu enzimler normal şartlarda kan/beyin bariyerini geçebilmektedir. MSS'de oluşabilecek hasar ve kan beyin bariyerinin bozulması durumunda MSS'nin artan permeabilitesi sonucu ALT, AST, LDH, CK enzimleri BOS'a salınır ve BOS aktivitelerinde artış olur. BOS'da bu enzimlerin analizleri kolorimetrik metotlarla yapılır

(Tietz, 1986). Distemperli köpeklerde BOS'da AST ve ALT aktivitesi artarken çoğu hidrocephalus vakalarında LDH ve CK aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Hinchcliff, 1995). Ayrıca atlarda protozoal kaynaklı myelitiste BOS CK aktivitesinin, ruminantlarda ise ensefalomalasi vakalarında BOS CK ve AST aktivitelerinin arttığı görülmektedir (Turgut, 2000). BOS LDH seviyesi viral menenjitistlerde normal veya hafif yüksek olabilirken, bakteriyel menenjitistlerde bu değer çok daha fazla artmaktadır (Knight vd., 1981). CK beyin dokusunda fazla miktarda bulunmaktadır. Sinir dokusunda CK3 kreatin kinaz beyin bandı (CK-BB) izoenzimi yüksek oranda vardır (%90) ve CK-BB beyin hasarı ve klinik tablonun prognozu hakkında önemli bilgi vermektedir. BOS'da CK seviyesinin artışı MSS'nin çeşitli bozukluklarında (cerebral enfarktüs, köpeklerde disk herniaları, akut torakolumbar yangılarda, kafa travması, hidrocephalus ve tümör gibi durumlarda) görülür (Chandler vd., 1984; Chandler vd., 1986; Vaagenes vd., 1986; Hans vd., 1989; Maiuri vd., 1989; Delanghe vd., 1990; Hinchcliff, 1995; Benedicenti vd., 2018). MSS'de yangı, anoksi ve travma durumunda da bu izoenzimin aktivitesi artar. Ancak belirtmek gerekir ki BOS'daki CK'nın stabilitesi az olduğu için bu enzimin incelemesi hızlıca yapılmalıdır. MSS'nin yangı ve travmalarında CK'da belirlenen artış prognozun kötü olduğunun bir işaretidir (Kaneko, 1989; Turgut, 1996; Turgut, 2000). BOS ve serum CK aktiviteleri normalde birbirinden farklı olduğu için MSS vakalarında ikisinin aynı anda ölçülmesi gereksizdir (Turgut, 2000). BOS'da kreatin kinaz muskuler band (CK-MM) ve kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB) normal şartlarda bulunmaz, bu nedenle BOS'da CK-MM'nin bulunması BOS'un kan içerdiğini gösterir. CK-BB seviyesi'nin 5U/L'den küçük olması hafif veya herhangi bir nörolojik hasar olmadığını gösterirken, 5-20U /L CK-BB seviyesi orta derecede hasarı, 21-50 U/L arasındaki CK-BB seviyesi komanın, 50 U/L'nin üzerindeki CK-BB seviyesi ise genellikle ölümün habercisidir (Venkatesh vd., 2000).

β-2 transferrin

Transferrin karaciğerde sentezlenen demir bağlayıcı bir glikoproteindir. BOS'da beta-1 (β-1) transferrin ve beta-2 (β-2) transferrin olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. β-2 transferrin serumda bulunmaz ve BOS için spesifiktir ve BOS sızıntısını tespit etmek için kullanılan önemli bir biyobelirteçtir (Zaret, 1992).

Laktat

Beyin omurilik sıvısı laktat seviyesinin ölçümü klinik açıdan oldukça kullanışlıdır. BOS laktat ölçümü için sodyum floridli tüpler tercih edilmelidir. BOS içindeki hücreler uzun süre canlı kalamayacağından analiz işlemi 30-60 dakika içinde yapılmalıdır. Eğer analiz sonra

yapılacaksa örnek santrifüj edilip dondurularak saklanmalıdır (Turgut, 2000). Laktat anaerobik şartlarda artış gösterir (Canies vd., 2013). BOS laktat yoğunluğu serum ve plazma laktat yoğunluğundan bağımsızdır (Spanos vd., 1989; Venkatesh vd., 2000; Canies vd., 2013; Benedicenti vd., 2018). Yangısal bozukluklarda kan beyin bariyeri bozulduğu için, BOS laktat yoğunluğu kan laktat yoğunluğundan etkilenir (Canies vd., 2013). Meningitislere, hipoksik serebral hasarlarda, epilepsi ve neoplazilerde, subarahnoidal hemoraji ve intracerebral hematolarda, kafa travmalarında, kan beyin bariyerinin permeabilitesindeki değişikliklerde ve nöronal mitokondriyal disfonksiyonlarda BOS laktat seviyesinde artışlar görülebilir (Rabow vd., 1986; DeSalles vd., 1986; Lindquist vd., 1988; Inao vd., 1988; Genton ve Berger, 1990; Karkela, 1992; Mori, 1993; Benedicenti vd., 2018). BOS laktat seviyesinin $> 4,2$ mmol/L olması bakteriyel ve viral meningitisi birbirinden ayırt etmede değeri olan oldukça kullanışlı bir eşik değerdir (Genton ve Berger, 1990). D-laktat sadece bakteriyel metabolizmanın bir ürünüdür bu yüzden BOS seviyeleri %99 özgüllük ile bakteriyel menenjitin bir belirteci olarak kullanılabilir (Smith vd., 1989).

Elektrolitler

Beyin omurilik sıvısındaki elektrolitlerin dağılımı plazmadaki dağılım ile benzerdir. Bununla birlikte BOS plazmadakinden daha düşük K^+ ile pH değerine ve daha yüksek Cl^- yoğunluğuna sahiptir (Seyfert vd., 2002). Na^+ iyonu plazma ve BOS'un başlıca katyonudur. BOS'daki Na^+ yoğunluğu stabildir ve plazmadaki değişikliklerden az etkilenir (Kaneko, 1989). BOS'daki K^+ yoğunluğu da stabildir. BOS'da hipokaleminin glukoz yoğunluğunun azalmasıyla ilgili olduğu bildirilmiştir (Kaneko, 1989; Maraşlı ve Özcan, 1996). Beyin omurilik sıvısı Cl^- düzeyi beslenmeden etkilenebilen bir parametredir. BOS'daki Ca^{+2} , P^{+3} , Mg^{+2} 'daki değişiklikler ise kandaki gibidir. Ca^{+2} MSS hastalıklarından etkilenmezken BOS protein yoğunluğu artışı P^{+3} de de artışa neden olur (Kaneko, 1989; Maraşlı ve Özcan, 1996). BOS Mg^{+2} yoğunluğu ölçümü için ölüm öncesi ve ölümden 24 saat sonrasına kadar örnek alınabilir (Scott, 1995).

Beyin Omurilik Sıvısının Fiziksel Muayenesi

Renk

Beyin omurilik sıvısı normalde renksiz ve berraktır. Renk değişikliği pigment durumuna ve patolojik duruma göre de değişim göstermektedir (Kaneko, 1989). BOS alınırken dokuya verilen hasar veya subarahnoid boşluktaki kanamadan dolayı BOS içinde eser miktarda veya belirgin kan görülebilir (Kaneko, 1989; Scott, 1995). Örnek santrifüj edilirse kan hü-

releri dibe çöker ve kanlı örnek renksizleşir (Oliver ve Lorenz, 1993; Scott, 1995; Turgut, 1996). Beyin omurilik sıvısı alımı sırasında elde edilen koyu siyah renk MSS’de melanomaya işaret edebilir (Turgut, 1996; Maraşlı ve Özcan, 1996). Ksantokromi tanımı ise bilirubin ve lipite bağlı BOS’un sarımsı bir renk almasıdır (Beetham vd., 1998). BOS içinde irin olması durumunda da bu renk görülebilir. Ksantokrominin diğer nedenleri arasında BOS’da methemoglobinin olması ve BOS’da protein yoğunluğunun yüksek olması yer almaktadır.

Görünüm

Normalde BOS içerisinde şekilli eleman bulundurmeyen saydam bir sıvıdır (Tecirlioğlu, 1983; Maraşlı ve Özcan, 1996). Patolojik durumlarda yangısal hücrelerin sayısındaki artıştan ve ayrıca lomber punksiyon sırasında epidural yağların aspire olmasından dolayı renk değişebilir ve bulanık bir görünüm meydana gelebilir (Mealy, 1962). Bu duruma ‘*pleositozis*’ adı verilir. BOS’da, akyuvar’ın (WBC) $>200 \text{ mm}^3$ durumunda da bulanıklık şekillenir. Bulanıklık durumunda septik meningitis, aseptik meningitis, subdural hemoraji, iatrojenik kan kontaminasyonu olguları dikkate alınmalıdır (Greenlee, 1990; Turgut, 2000). BOS’un köpüklü olması protein yoğunluğunun 200 mg/dL’den fazla olduğunu gösterir (Oliver ve Lorenz, 1993; Scott, 1995; Turgut, 1996). İçinde beyaz pıhtıların olması ise fibrinojenin olduğunu, yani protein yoğunluğunun arttığını gösterir ki bu durum meningitisten kaynaklanabilmektedir (Oliver ve Lorenz, 1993; Kaneko, 1989; Turgut, 1996). BOS içinde trombositlerin görülmesi durumunda hemorajinin yeni şekillenmiş olabileceği akla gelmelidir (Turgut, 2000).

Dansite

Hygrometre ile ölçülür (Scott, 1992; Maraşlı ve Özcan, 1996). Türlerine göre dansite değişmektedir. Atta; 1,004-1,008 arasında iken, bu değer ruminantlarda $> 1,010$ ’dur. Nörolojik hastalıkların tanısında BOS dansitesi çok faydalı bir parametre olarak görülmemektedir (Aslan, 1988; Turgut, 1996).

Beyin Omurilik Sıvısının Sıvı Basıncı

Beyin omurilik sıvısından berrak renkte örnek elde edilmeye başlandığında, kanüle spinal manometre bağlanıp BOS basıncı “milimetre/su basıncı (mmH_2O)” birimi ile yapılabilmektedir (Oliver ve Lorenz, 1993; Aslan, 1991; Turgut, 1996). BOS alımı esnasında kanla kontamine olma riski fazla ise bu örnekleme esnasında BOS basınç ölçümü yapılmamalıdır (Oliver ve Lorenz, 1993). BOS basıncı hastanın pozisyonuna, juguler venedeki basınca, örneğin alınma zamanına, MSS’deki arteriyel ve venöz kan basıncına, şok durumuna, anestezi derinliğine, hastadaki kardiyak fonksi-

yonun durumuna göre de değişmektedir (Turgut, 2000). Beyinde tümör, apse, ödem, bakteriyel ve viral kaynaklı menenjit, hipovitaminozis A, tiamin yetmezliği ve hidrocephalus durumunda intracranial basınçta artış olur (Aslan, 1988; Turgut, 1996).

Tablo 5: Türler'e göre ortalama BOS Basıncı (Turgut, 1996).

| Tür | mmH ₂ O |
|-------|--------------------|
| Köpek | 90-91 |
| Sığır | 60-150 |
| At | 150-500 |

Beyin Omurilik Sıvısının Gaz Basıncı

Beyin omurilik sıvısındaki kısmi karbondioksit basıncı (PCO₂) ve kısmi oksijen basıncı (PO₂) ölçümü, hiperventilasyon ve apne durumunda arteriyel kandaki asit-baz değişikliklerini araştırmak için kullanılabilir (Mrowka, 1981).

Beyin Omurilik Sıvısının pH'sı

Beyin omurilik sıvısı pH'sı arteriyel kan plazmasına göre daha asidiktir ve venöz kan plazması ile aynıdır (Bayşu, 1979; Maraşlı ve Özcan, 1996).

Tablo 6: Türler'e göre ortalama BOS pH değerleri (Kaneko, 1989)

| Tür | pH |
|-------|-----------|
| Köpek | 7,4-7,6 |
| Kedi | 7,4-7,6 |
| At | 7,13-7,36 |
| Sığır | 7,4-7,6 |
| Koyun | 7,3-7,4 |
| Keçi | 7,3-7,4 |

Sitolojik Muayene

Sitolojik muayene, hücre sayısının arttığı MSS hastalıklarında teşhise yardımcı önemli bir muayene yöntemidir (Reiber vd., 2003; Kennedy, 2005). BOS'daki hücreler ışık mikroskobu, histolojik ve immunolojik yöntemler ile hızlı ve basit bir şekilde değerlendirilmektedir. Boyama metodu olarak May-Grünwald Giemsa boyası rutin olarak tercih edilmektedir (Kölmer, 1977; Wasserstrom vd., 1982; Glantz vd., 1998). Beyin omurilik sıvısındaki hücrelerin görüntüleri 4 kategoriye ayrılır (Deisenhammer vd., 2006; Regeniter vd., 2009).

Bunlar;

- Olgun periferik kan hücreleri
- Olgunlaşmamış kan hücreleri
- Doku hücreleri
- Malignant hücreler

Beyin omurilik sıvısında sitolojik bulgular 5 kategoriye ayrılabilir (Kölmer, 1977);

1.Normal sıvı: Birkaç lenfosit ve monosit bulunur.

2.İnflammatuvar sıvı: Nötrofil veya eosinofil granülositler, mast hücreleri veya plazma hücreleri içerir.

3.Resorbe sıvı: Makrofagositer aktivite gösteren hücreler görülür.

4.Kanlı sıvı: Eritrositler veya yıkılmış ürünler görülür.

5.Tümöral sıvı: Spesifik tümör hücreleri veya tümörden köken aldığı şüphelenilen hücreler. BOS'un uzun süre beklenilmesi halinde hem eritrositler hem de lökositler lizise uğrar. Bu hücreler hızlıca yıkımlandığından sitolojik muayene için punksiyon yapıldıktan sonra 2 saat içerisinde, tercihen minimum 30 dakika içerisinde muayene yapılmalıdır. BOS'un +4°C soğuk dolapta tutulması hücre yıkımlanmasını sadece birkaç saat önleyebilmektedir (Oliver ve Lorenz, 1993; Kerr, 1989; UK NEQAS, 2003). Hastalarda kortikosteroid kullanımına bağlı olarak BOS'un hücre sayısı ve protein yoğunluğunda düşüş olabildiğinden bu uygulamalar sonuçları değiştirebilir, bu yüzden benzer ilaç türleri kullanılmışsa analiz bunların kullanımından en az 2 hafta sonra yapılmalıdır (Turgut, 2000). BOS'daki normal ortalama hücre sayısı < 5-8/mm³'dür. Normal BOS'da lökosit sayısı azdır ve çoğu kez görülmez bunun yanında normalde BOS'da eritrosit de bulunmamaktadır (Oliver ve Lorenz, 1993; Kerr, 1989; Scott, 1995; Turgut, 2000). Cerebral doku yıkımı, hemoraji ve poliencephalomalasi vakalarında ise BOS'da makrofaj sayısında artış olur. Nötrofilik granülositlerin sayısında artış olması BOS'da akut viral ve bakteriyel enfeksiyon olduğunu gösterir. (Wasserstrom vd., 1982; Kaplan vd., 1990) Eosinofiller de normalde BOS'da bulunmaz ancak paraziter hastalıklarda ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında BOS'daki sayıları artar (Hinchcliff, 1995; Scott, 1995; Maraşlı ve Özcan, 1996; Takahashi vd., 2005). Neonatal hayvanlarda BOS'daki normal hücre dağılımı %60 polimorf, %40 monosit şeklinde olmaktadır (Stockstill ve Kauffman, 1983).

Beyin Omurilik Sıvısında Enfeksiyonların Araştırılması

Çoğu klinisyen periferal kandaki WBC/RBC oranının 1:500-1:700 olduğunu kabul etmektedir. Eğer BOS'daki WBC oranı olması beklenen orandan daha fazla ise bu durum BOS pleositozunu gösterir ve en yaygın nedenleri meningitis ve ensefalitistir. Ağırlıklı olarak nötrofil kaynaklı WBC sayısının $>500/\text{mm}^3$ olması bakteriyel kaynaklı meningitis olduğunu, ağırlıklı olarak monosit kaynaklı ve WBC sayısının $>100/\text{mm}^3$ olması viral kaynaklı bir meningitis olduğunu gösterir (Maraşlı ve Özcan, 1996).

Tablo 7: Hayvan türlerine göre BOS'daki normal lökosit sayıları (Kaneko, 1989)

| Tür | Lökosit(mm^3) |
|-------|--------------------------|
| Köpek | $<5\text{mm}^3$ |
| Kedi | $<5\text{mm}^3$ |
| At | $0-6\text{mm}^3$ |
| Sığır | $0-3\text{mm}^3$ |
| Koyun | $0-5\text{mm}^3$ |

KAYNAKLAR

- Aslan, V., Tıprıdamaz, S., Ok, M. (1988). Sağlıklı köpeklerde BOS basıncı ve bazı biyokimyasal parametreler. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 4, 149-155.
- Aslan, V. (1991). Hayvanların merkezi sinir sistemi hastalıklarının tanısında BOS değerlerinin önemi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 15, 109-117.
- Bayşu, N. (1979). Temel Biyokimya. AÜ Basımevi, Ankara: Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.
- Beetham, R., Fahie-Wilson, M. N., Park, D. (1998). What is the role of CSF spectrophotometry in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage? *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 35, 1-4.
- Brainin, M., Barnes, M., Baron, J. C. (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces revised recommendations. *European Journal of Neurology*, 11, 577-581.
- Benedicenti, L., Gianotti, G., Galban, E. (2018). Comparison between cerebrospinal fluid and serum lactate concentrations in neurologic dogs with and without structural intracranial disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 82, 97-101.
- Chandler, W. L., Clayson, K. J., Longstreth, W. T., Fine, J. S. (1984). Creatine kinase isoenzymes in human cerebrospinal fluid and brain. *Clinical chemistry*, 30, 1804-1806.
- Chandler, W. L., Clayson, K. J., Longstreth, W. T., Fine, J. S. (1986). Mitochondrial and MB isoenzymes of creatine kinase in cerebrospinal fluid from patients with hypoxic ischemic brain damage. *American journal of clinical pathology*, 86, 533-537.
- Caines, D., Sinclair, M., Wood, D., Valverde, A., Dyson, D., Gaitero, L., Nykamp, S. (2013). Evaluation of cerebrospinal fluid lactate and plasma lactate concentrations in anesthetized dogs with and without intracranial disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 77, 297-302.
- Deisenhammer, F., Bartos, A., Egg, R., Gilhus, N. E., Giovannoni, G., Rauer, S. (2006). Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 13, 913-922.
- Delanghe, J. R., De Winter, H. A., De Buyzere, M. L., Camaert, J. J., Martens, F. E., De Praeter, C. (1990). Mass concentration measurements of creatine kinase BB isoenzyme as an index of brain tissue damage. *Clinica Chimica Acta*, 193, 25.
- DeSalles, A. A., Kontos, H. A., Becker, D. P. (1986). Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 65, 615- 624.

- Donald, P. R., Malan, C., Vander Walt, A. (1983). Simultaneous determination of cerebrospinal fluid glucose and blood glucose concentrations in the diagnosis of bacterial meningitis. *The Journal Of Pediatric Research*, 103, 413-415.
- Genton, B. ve Berger, J. P. (1990). Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive care medicine*, 16, 196-200.
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Glantz, L. K. (1998). Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: Minimizing false-negative results. *Cancer*, 82, 733-739.
- Greenlee, J. E. (1990). Approach to diagnosis of meningitis cerebrospinal fluid evaluation. *Infectious Disease Clinics of North America*, 4, 583-598.
- Hans, P., Albert, A., Franssen, C., Born, J. (1989). Improved outcome prediction based on BOS extrapolated creatine kinase BB isoenzyme activity and other risk factors in severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 71, 54-58.
- Hinchcliff, K. W. (1995). Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of neurological disease in large animals. *British Veterinary Journal*, 151, 599-602.
- Inao, S., Marmarou, A., Clarke, G. D., Andersen, B. J., Fatouros, P. P., Young, H. F. (1988). Production and clearance of lactate from brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum following experimental brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 69, 736-744.
- Jacobs, R. M., Cochrane, S. M., Lumsden, J. H., Norris, A. M. (1990). Relationship of cerebrospinal fluid protein concentration determined by dye-binding and urinary disptick methodologies. *Canadian Veterinary Journal*, 31, 587-588.
- Kaneko, J. J. (1989). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego 932: Academic Press.
- Kaplan, J. G., DeSouza, T. G., Farkash, A. (1990). Leptomeningeal metastases comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *Journal of Neuro-Oncology*, 9, 225-229.
- Karkela, J., Pasanen, M., Kaukinen, S., Morsky, P., Harmoinen, A. (1992). Evaluation of hypoxic brain injury with spinal fluid enzymes, lactate, and pyruvate. *Intensive care medicine*, 20, 378-386.
- Kennedy, P. G. (2005). Viral encephalitis. *Journal of Neurology*, 252, 268-272.
- Kerr, M. G. (1989). *Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Biochemistry and Haematology*, Blackwell. Oxford.
- Knight, J., Dudek, S., Haymond, R. (1981). Early diagnosis of bacterial meningitis cerebrospinal fluid glucose, lactate and lactate dehydrogenase compared. *Clinical chemistry*, 27, 1431-1434.
- Kornhuber, J., Kaiserauer, C. H., Kornhuber, A. W., Kornhuber, M. E. (1987). Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man. *Neuroscience Letters*, 79, 218-222, 1987.

- Kölmer, H. W. (1977). Atlas of Cerebrospinal Fluid Cells. Berlin: Springer verlag.
- Küçükali, İ., Kırbaş, D. (1996). BOS'un Sitolojik Muayenesinin Kazanımları. *Düşünen Adam Dergisi*, 9, 56-59.
- Lindquist, L., Linne, T., Hansson, L. O., Kalin, M., Axelsson, G. (1988). Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*, 7, 374-380.
- Link, H. ve Tibbling, G. (1977). Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 37, 397-401.
- Maiuri, F., Benvenuti, D., Carrieri, P., Orefice, G., Carbone, M., Carandente, M. (1989). Serum and cerebrospinal fluid enzymes in subarachnoid haemorrhage. *Neurology Research*, 11, 6-8.
- Maraşlı, Ş. ve Özcan, A. (1996). Serebro spinal sıvının biyokimyasal analizi ve klinikte yararlanma olanakları. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 13-21.
- Mealy, J. (1962). Fat emulsion as a cause of cloudy cerebrospinal fluid. *Journal of the American Medical Association*, 180, 246-248.
- Mori, K., Nakajima, K., Maeda, M. (1993). Long-term monitoring of CSF lactate levels and lactate/pyruvate ratios following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 125, 20-26.
- Mrowka, R. (1981). Dynamics of changes in the acid-base equilibrium of arterial blood and the cerebrospinal fluid in conditions of natural hyperventilation and apnoea. *Journal of the Neurological Sciences*, 49, 181-191.
- Oliver, J. E. & Lorenz, M. D. (1993). Handbook of Veterinary Neurology. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company.
- Pesce, A. J. & Kaplan, L. A. (1987). Methods in Clinical Chemistry. USA: The CV Mosby Company.
- Rabow, L., DeSalles, A. F., Becker, D. P. (1986). BOS brain creatine kinase levels and lactic acidosis in severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 65, 625-629.
- Regeniter, A., Kuhle, J., Mehling, M., Moller, H., Wurster, U., Freidank, H. A. (2009). Modern approach to BOS analysis pathophysiology, clinical application, proof of concept and laboratory reporting. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111, 313-318.
- Reiber, H., Thompson, E. J., Grimsley B. G., Adam, P., Monteiro de Almeida, S., Fredman, P., Keir, G., Lammers, M., Liblau, R., Menna-Barreto, M., Sa, M. J., Seres, E., Sindic, C. J., Teelken, A., Trendelenburg, C., Trojano,

- M., van Antwerpen, M. P, Verbeek, M. M. (2003). Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41, 331-337.
- Reiber, H. (1997). BOS Flow: Its influence on CSF concentration of brain-derived and blood-derived proteins. Teelken, A. W. & Korf (Der.), *Neurochemistry içinde* (423-432). New York: Plenum Press.
- Reiber, H. (1996). Evaluation of blood cerebrospinal fluid barrier function and quantification of the humoral immune response within the central nervous system. Thompson, E. J., Trojano, M., Livrea, P. (Der.), *Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis içinde* (51-72). Milan: Springer Verlag.
- Reiber, H. (1995). External quality assessment in clinical neurochemistry survey of analysis for cerebrospinal fluid CSF proteins based on CSF/serum quotients. *Clinical chemistry*, 41, 256-263.
- Reiber, H. (1994). Flow rate of cerebrospinal fluid CSF a concept common to normal blood BOS barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 122, 189-203.
- Scott, P. R. (1992). Analysis of cerebrospinal fluid from field cases of some common ovine neurological disease. *British Veterinary Journal*, 148, 15-22.
- Scott, P. R. (1993). A field study of ovine listerial meningoencephalitis with particular reference to cerebrospinal fluid analysis as an aid to diagnosis and prognosis. *British Veterinary Journal*, 149, 165-170.
- Scott, P. R., Sargison, N. D., Penny, C. D., Pirie, R. S., Kelly, J. M. (1994). Cerebrospinal fluid and plazma glucose concentrations of ovine pregnancy toxoemia cases, inappatent ewes and normal ewes during late gestation. *British Veterinary Journal*, 151, 39-44.
- Scott. P. R., Sargison, N. D., Penny, C. D., Strachan, W. D. (1995). Aquosus humor and cerebrospinal fluid colected at necropsy as indicators of antemortem serum 3- OH butyrate concentration in pregnat sheep. *British Veterinary Journal*, 151, 459-461.
- Seyfert, S., Kunzmann, V., Schwertfeger, N., Koch, H. C., Faulstich, A. (2002). Determinants of lumbar BOS protein concentration. *Journal of Neurology*, 249, 1021-1026.
- Smith, S. M., Eng, R. H., Campos, J. M., Chmel, H. (1989). D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections. *Journal of Chnical Microbiology*, 27, 385-388.
- Spanos, A., Harrell, F. E., Durack, D. T. (1989). Differential diagnosis of acute meningitis an analysis of the predictive value of initial observations. *Journal of the American Medical Association*, 262, 2700-2707.

- Spector, R., Robert, S. S., Johanson, C. E. (2015). A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions focus on adult humans. *Journal of Experimental Neurology*, 273, 57-68.
- Stockstill, M. T. ve Kauffman, C. A. (1983). Comparison of cryptococcal and tuberculous meningitis. *Archives of Neurology*, 40, 81-85.
- Takahashi, T., Nakayama, T., Tamura, M. (2005). Nested polymerase chain reaction for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *Neurology*, 64, 1789-1793.
- Tecirlioğlu, S. (1983). Komparatif Veteriner Anatomi. Sinir Sistemi. Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.
- Thompson, E. J. (1988). The CSF Proteins: A Biochemical Approach. Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Tietz, N. W. (1986). Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Tumani, H. (1998). Beta trace protein concentration in cerebrospinal fluid is decreased in patients with bacterial meningitis. *Neuroscience Letters*, 242, 5-8.
- Turgut, K. (1996). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Konya: Özel Basım.
- Turgut, K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Konya: Özel Basım.
- Twijnstra, A., Ongerboer de Visser, B. W., Van Zanten, A. P., Hart, A. A., Nooyen, W. J. (1989). Serial lumbar and ventricular cerebrospinal fluid biochemical marker measurements in patients with leptomeningeal metastases from solid and hematological tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 7, 57-63.
- UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group (UK NEQAS). (2003). National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Annals of Clinical Biochemistry*, 40(5), 481-488.
- Vaagenes, P., Urdal, P., Melvoll, R., Valnes, K. (1986). Enzyme level changes in the cerebrospinal fluid of patients with acute stroke. *Archives of Neurology*, 43, 357-362.
- Venkatesh, B., Scott, P., Ziegenfuss, M. (2000). Cerebrospinal fluid in critical illness. *Critical Care and Resuscitation*, 2, 42-54.
- Wasserstrom, W. R., Glass, J. P., Posner, J. B. (1982). Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors experience with 90 patients. *Cancer*, 49, 759-772.
- Welch, K. ve Friedman, V. (1960). The cerebrospinal fluid valves. *Brain*, 83, 454-469.
- Zaret, D., Morrison, N., Gulbranson, R., Keren, D. (1992). Immunofixation to quantify beta-2 transferrin in cerebrospinal fluid to detect leakage of cerebrospinal fluid from skull injury. *Clinical chemistry*, 38, 1909-1912.



BÖLÜM 27

FARELERDE AKCİĞER GELİŞİMİ

Göksel DOĞAN¹, Levent KARAGENÇ²

1 Araş. Gör. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-mail:g.dogan@adu.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-4583-3140

2 Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-mail:lkaragenc@adu.edu.tr, ORCID No: 0000-0003-2074-2450

Bu çalışmada kullanılan görseller, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (ADÜ-BAP) tarafından desteklenen VTF-15057 nolu araştırma projesinden elde edilen veriler kullanılarak hazırlanmıştır

1. Giriş

Memelilerde solunum sistemi, bir ucu deliklerle dışarıya açılan ve diğer ucu kapalı olan bir kanaldan ibarettir. Solunum sistemi burun boşluğu, farinks, larinks, trakeya, bronş, bronşiyoller (terminal ve respiratorik), duktus alveolarisler, sakkulus alveolarisler ve alveollerden ibarettir. Solunum sisteminin burun delikleri ile başlayan kısımlarında deri benzeri (derisel ya da kutan mukoza) bir yapı görülürken, daha ileri kısımlarında ise derisel (kutan) mukozanın yerini respiratorik mukoza (glanduler mukoza) alır. Solunum sisteminin temel işlevi, alveollerde gerçekleştirilen karbondioksit (CO₂) ve oksijen (O₂) gazlarının değişimini sağlamaktır. Atmosferdeki hava solunum sisteminde yer alan boru ve kesecikler sayesinde akciğerlere kadar iletilir. Akciğer alveollerine gelen O₂ ile doku ve hücrelerde metabolizma sonucu oluşan CO₂ difüzyonla yer değiştirirler. İnce duvarlı alveollerler komşu kılcallar ile temas halinde olup, hava geçişine olanak sağlayacak biçimde özelleşmiştir. Alveollerden kılcallara O₂ geçerken, CO₂ ise kılcallardan alveollere aktarılır.

Sunulan çalışmasının amacı, memeliler sınıfında yer alan ve insan akciğer gelişimi, fonksiyonu ve hastalıklarının daha iyi anlaşılması amacıyla model olarak kullanılan laboratuvar farelerinde (*Mus musculus*) akciğerin embriyonik, fetal ve postnatal gelişim basamaklarını inceleyerek, bu konuda çalışma yapmak isteyen bilim insanlarına spesifik bazı bilgiler sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda, akciğerde epitel hücrelerinin gelişimi, epiteliyal katmanları oluşturan hücre popülasyonları ve bu hücre popülasyonlarının gelişiminde rol alan moleküler ve hücresel mekanizmalara ilişkin güncel literatür bilgileri derlenmiştir.

2. Farelerde Akciğer Gelişimi

İnsan ve fare türlerinde akciğer gelişimi ve morfolojisine yönelik benzerlikler olmasına rağmen bu iki tür arasında akciğerin hücresel kompozisyonu, bağ dokusu dağılımı ve gelişimi açısından önemli farklılıklar vardır (Rock vd., 2010; Suarez vd., 2012; Pan vd., 2019). Embriyonal gelişimin 7,5. gününde (E 7,5, çiftleşmeyi takiben vajinal tıkaçın görüldüğü 7,5. gün) ileride ön barsak endodermini oluşturacak olan endoderm tabakası bir epitel hücre tabakasından şekillenir (Que vd., 2006). Embriyonik 9. günde (E 9) bu endodermal katman ventral olarak katlanarak ön barsak tüpünü şekillendirir (Que vd., 2006) ve bu tüpün en uç anterior kısmı ileride timus, trakeya, akciğerler ve özofagusu oluşturacaktır (Gannon and Wright, 1999; Wells and Melton, 1999). Ön bağırsağın tüplere ayrılması, farelerde E 9,5'da başlamaktadır (Morrisey ve Hogan 2010). Böylece belirgin bir hava yolu gelişiminin ilk göstergesi, E 9,5'da ön bağırsağın ventral yüzünde iki adet birincil akciğer tomurcuğunun görülmesiyle ortaya çıkar (Cardoso ve Lu, 2006). Bu akciğer tomurcuqları primer bronşları ve distal hava yollarını şekillendirirken, trakeya ise ön

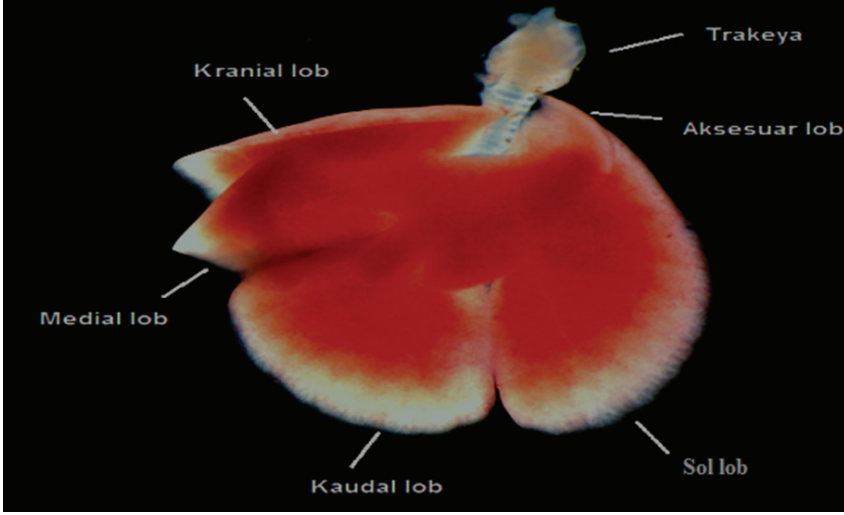
bağırsak tüpünün daha proksimal bir bölgesinden oluşmaktadır (Cardoso ve Lu, 2006).

2.1. Akciğerin Gelişim Aşamaları

Akciğerin gelişim evreleri literatürde çeşitli şekillerde ele alınmıştır (Burri 1984, Laudy ve Wladimiroff 2000, Moore ve Persaud 2002). Bu evreler insanda, embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakkuler ve alveolar evreler olmak üzere beş grupta incelenmektedir. Ancak farelerde psödoglandüler (E9,5-16,6), kanaliküler (E16,6-17,4), sakkuler (E17,4 - P5) ve alveolar evreler (P5-30) olmak üzere dört ana başlıkta ele alınmaktadır (Cardoso ve Lu 2006; Rawlins vd., 2009a). Farelerde embriyonik ve psödoglandüler evreler histolojik açıdan birbirlerine benzemekte olup (Laudy ve Wladimiroff 2000) bu nedenle, embriyonik evre, psödoglandüler evre içerisinde ele alınmaktadır.

2.1.1. Psödoglandüler Evre

Yaklaşık olarak E 9,5'da ön bağırsakta iki primer tomurcuğun oluşmasını takiben, E10,5'da akciğer tomurcukları dallanmaya başlar (branching morphogenesis) ve bu süreç doğuma kadar sürer (Weaver vd., 1999; Eblaghie vd., 2006). Bu evrede primitif akciğerler simetrik tomurcuklar halindedir ve bu tomurcuklar pleuroperitoneal boşlukların içerisine doğru genişleyerek büyürler. Dallanma süreci farelerde insandan farklı olarak gelişir (Warburton vd., 2010). Dolayısıyla, insanda sağ akciğer üç, sol akciğer iki lobtan oluşurken, farelerde akciğer tomurcukları, kranial, medial, kaudal ve aksesuar loblar olmak üzere dört loblu sağ akciğeri ve tek loblu sol akciğeri oluştururlar (Suarez vd., 2012; Doğan 2014). Bu süreç, E 12'de tamamlanmaktadır (Warburton vd., 2000). Şekil 1'de, fetal dönemde (E 18,5) gebe bir fareden izole edilen bir fötüse ait trakeya ve akciğer loblarının steriyomikroskop altında çekilmiş bir fotoğrafı görülmektedir (Doğan 2014).



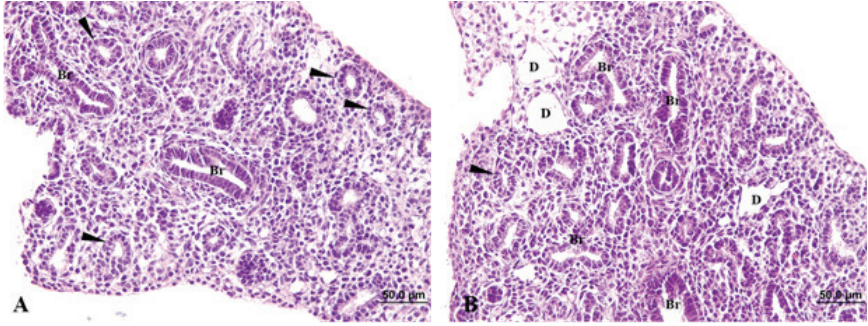
Şekil 1. Fetal dönemde (E 18,5) bir fare fötüsünden izole edilmiş trakeya ve akciğer loblarının steriy mikroskop altında görünümü. Farelerde sağ tarafta dört, sol tarafta bir adet olmak üzere beş akciğer lobu bulunmaktadır. Sağ akciğer lobları kranial, medial, aksesuar ve kaudal loblarından oluşmaktadır. Şekilde ayrıca trakeya da görülmektedir (Doğan 2014).

Psödoglandüler evrede akciğerler kendilerini saran mezenşim içerisinde genişlerler. Bu evrede bronş ağacının iç kısmını farklılaşmamış epitel hücreleri örter, epitelin çevresi ise splanchnik mezoderm ile kaplanır (Warburton vd., 2000; Costa vd., 2001). Epitelyal ve mezenşimal katmanlarda farklılaşmamış hücreler kök hücre özelliğine sahiptirler. Dolayısıyla, bu hücreler hem kendilerini yenilerler hem de yeni hücre tiplerini oluşturmak üzere farklılaşırlar. Bu kök hücreler E 13,5'dan itibaren, bütün solunum yolu hücre tiplerini oluşturabilmektedirler (Rock ve Hogan 2011). Epitelyal ve mezenşimal karakterdeki kök hücreler, düz kas hücrelerini, lenfatik hücreleri, endotel hücrelerini, sinir hücrelerini, kıkırdak hücrelerini, bazal, sillli, sekretör ve nöroendokrin hücrelerini oluştururlar (Chao vd., 2016). Bu süreçte ayrıca kübik epitel hücreleri ile kaplı, ekzokrin bir bezi andıran ve ileride alveollerini oluşturacak olan bezsel yapılar (Warburton vd., 2010; Doğan 2019) da dallanma morfogenezine girer. Psödoglandüler evrede içerisi sıvı dolu ilkel bir solunum ağacı şekillenir, ancak bu yapı verimli bir gaz değişimi için henüz tam olarak olgunlaşmamıştır (Warburton vd., 2010). Psödoglandüler evreyi kanaliküler evre takip eder.

2.1.2. Kanaliküler Evre

Kanaliküler evrede akciğerin CO₂ ve O₂ gazlarının değişimi için gerekli yapıları şekillenir ve damarlanma başlar. Damarların oluşması (vaskülarizasyon) ve mevcut damarlardan yeni damarların filizlenmesi

(anjyogenez) ile birlikte kılcal damarların sayısı artar. Dallanma akciğerin distaline doğru devam ederken, solunum ağacının çapı ve uzunluğu da artar (Warburton vd., 2010). Böylece mezodermden köken alan damarlarla bütünleşmiş ve epitel hücreleri ile dizili terminal sakkuluslar (keseler) meydana gelir (Warburton vd., 2000, 2010; Doğan 2019). Bronş ve bronşiyollerin lümeni genişler. Dallanma devam ederken terminal bronşiyoller respiratorik bronşiyollere dönüşürler. Solunum yolunda epitel hücreleri priferal skuamöz hücreleri ve proksimal kübik hücreleri oluştururlar (Waburton vd., 2010). Damarlaşmanın artışı, epitelle temas halinde olan perikanaliküler vasküler bir ağın oluşması ile sonuçlanır (McGeady 2006). Şekil 2’de fetal dönemde fare fötüslerinden izole edilen psödoglandüler/kanaliküler gelişim aşamasında bulunan akciğer kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüsü verilmiştir. Kesitlerde bronş/bronşiyol, kan damarı ve ileride alveolleri oluşturacak olan bezsel yapıların varlığı görülmektedir. Kanaliküler evreyi sakkuler evre takip eder.

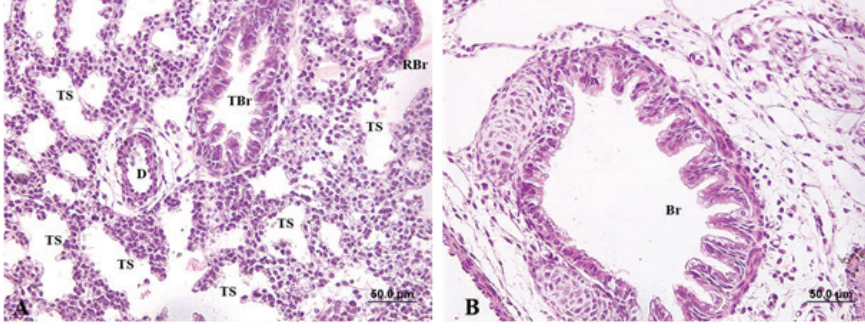


Şekil 2. Fetal dönemde fare fötüslerinden izole edilen psödoglandüler/kanaliküler evrede bulunan akciğer kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Kesitler hematoksil-eozin ile boyanmıştır. Kesitlerde bronş/bronşiyol, kan damarları ve ileride alveolleri şekillendirecek olan bezsel yapılar (epitelyal tüpler) görülmektedir (Ok başları). Br: bronş/bronşiyol, D: damar.

2.1.3. Sakkuler Evre

Sakkuler evrede solunum yollarının sonlandığı çok sayıda kalın duvarlı sakkulus alveolaris gelişir. Bundan dolayı bu basamak sakkuler ya da terminal kese (terminal sakkulus) evresi olarak adlandırılır (Burri 1984; Waburton vd., 2010, Doğan 2019). Respiratorik bronşiyollerden çok sayıda terminal sakkulus tomurcuklanır. Bu keseler kübik epitel hücreleri ile örtülüdür. Kübik epitel hücreler daha sonra alveollerde pönomosit I ve Pönomosit II hücrelerine farklılaşırlar (McGeady 2006, Waburton vd., 2010). Kanaliküler safhada başlayan kan damarı uzunlukları ve çaplarındaki artış sakkuler evrede de devam eder ve yeni arteriyol ve venöz damarlar şekillenir (Burri 1984, 2006). Bu süreçte kan damarlarının yanı sıra lenf

damarları da gelişerek akciğer dokusu içinde yerini alır (Waburton vd., 2010). Şekil 3'te, fetal dönemde fare fötüslerinden izole edilen sakkuler evrede bulunan akciğer kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüsü verilmiştir. Kesitlerde bronş, terminal bronşiyol, respiratorik bronşiyol, kan damarı ve terminal sakkulusların varlığı görülmektedir. Sakkuler evreden sonra, son evre olan alveolar evreye girilir.

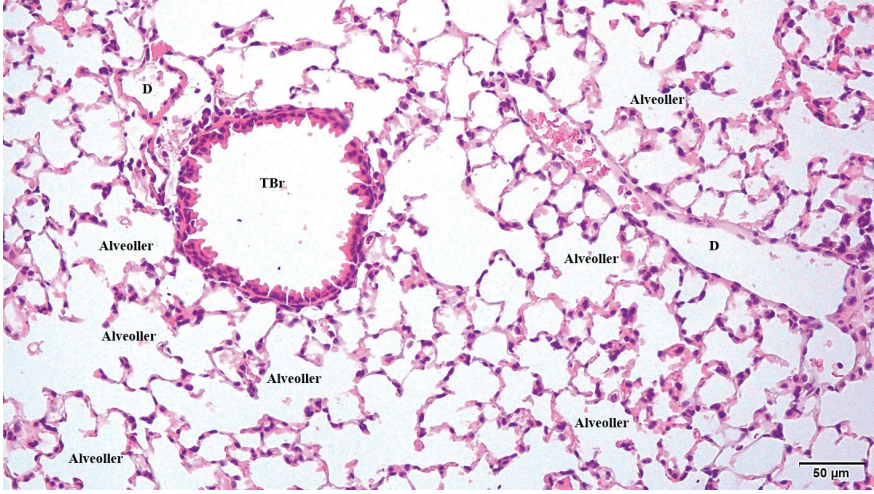


Şekil 3. Fetal dönemde fare fötüslerinden izole edilen sakkuler evrede bulunan akciğer kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Kesitler hematoxylin-eozin ile boyanmıştır. Kesitlerde terminal bronşiyol, respiratorik bronşiyol, kan damarları, terminal sakkuluslar (A) ve bronş (B) görülmektedir. Br: bronş; TBr: terminal bronşiyol, RBr; respiratorik bronşiyol, D: damar, TS: terminal sakkulus.

2.1.4. Alveolar Evre

Alveollerin oluşma süreci (alveolarizasyon) akciğer gelişiminin son evresi olup, gaz değişim yüzeyleri bu evrede oluşur (Waburton vd., 2010). İnsanda uterus başlıyan bu evre (Langston vd., 1984), farelerde tamamen postnatal dönemde gerçekleşmektedir (Amy vd., 1977). Doğumdan sonra 5. günde (P 5) başlayan alveolar evre 30. günde (P 30) tamamlanır (Cardoso ve Lu 2006; Rawlins vd., 2009a; Chao ve rak 2016).

Distal akciğerde genişlemeye başlayan alveollerin etrafını saran komşu kılcallar, alveollerle iyice kaynaşarak alveolar epiteliyal hücreleri ile sıkı bir ilişki kurarlar. Bu sıkı ilişki hava akımı ile kan geçişi arasında bir bariyer (hava-kan bariyeri) oluşturulmasında son derece önemlidir. Hava-kan bariyerinin fonksiyonel aktivitesi, endotel hücreleri ve alveolar hücrelerin karşılıklı etkileşimi ile sağlanır (McGeady 2006). Gaz alışverişinden sorumlu olan alveollerin gelişimi, erişkin dönemde de akciğer fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle alveol gelişiminin rol oynayan moleküler mekanizmaların ve hücre tiplerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (Kwinta ve Pietrzyk 2010, Lum vd., 2011). Şekil 4'te yetişkin bir fareden (2 aylık) izole edilen akciğer kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüsü verilmiştir. Kesitte olgun alveol keseleri, bronşiyol ve kan damarı görülmektedir.



Şekil 4. Yetişkin (2 ay) bir fareden izole edilen akciğer kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Kesit hematoksilen-eozin ile boyanmıştır. Alveol keseleri meydana gelmiş ve alveol duvarında alveol epitel hücreleri yerleşmiştir. Alveoller komşu kılcallar ile sıkı bir ilişki içerisindeydirler. Kesitte terminal bronşiyol, kan damarları ve alveoller görülmektedir. TBr: terminal bronşiyol, D: damar.

3. Fare Akciğer Gelişiminde Hüresel ve Moleküler Mekanizmalar

Akciğer gelişiminde endoderm ve onu çevreleyen mezenşim arasında çeşitli sinyal etkileşimleri gerçekleşmektedir. Wnt (Wingless-related integration site), Shh (Hedgehog sinyal yolağı), Bmp (kemik morfogenetik proteini), FGF (Fibroblast büyüme faktörü) ve retinoik asit (RA) gibi sinyalizasyonlar bu etkileşimlerde rol oynamaktadır (Cardoso ve Lu 2006, Morrissey ve Hogan 2010).

Ön bağırsağın ileride trakeya ve akciğerleri oluşturacak ilgili kısmında (*domain*) bulunan embriyonal hücreler Nkx2.1, Foxa1 ve Foxa2 gibi transkripsiyon faktörlerini ifade etmektedirler (Minoo vd.,1999). Gebeliğin yaklaşık 9,5. gününde (E 9,5) iki tomurcuk endodermin ventralinden splanşik (*splanchnic*) mezenşim içerisine doğru büyür. Nkx2.1 transkripsiyon faktörünü ve sürfaktant protein C (Sftpc) 'yi ifade eden bu tomurcuklar türe özgü seri ve tekrarlı steriotipik bir dallanma programına girerler (Metzger vd., 2008). Dallanma sürecinde akciğer tomurcukları uzarken, fazla büyüme baskılanır, uçlar genişler ve dallanma (bifurkasyon) meydana gelir (Metzger vd., 2008). Bu süreçler mezoderimde FGF transkriptlerinin yerleşimi, endoderimde Bmp4 gibi genlerin ekspresyon düzeyleri ve ekstraselülmatriks moleküllerinin ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ekstraselüler matriks bileşenleri alveolarizasyonda önemli işlevlere sahiptirler. Farelerde akciğerde en

yoğun bulunan extraselüler matris proteini olan elastinin ekspresyonu merkezi bronşlar ve alveollerin şekillenmesinde oldukça önemlidir (Wendel vd., 2000). Alveolar düz kas hücreleri distal akciğerde elastin eksprese ederler ve alveolar düz kas hücre projenitörlerinin, distal havayoluna göç etmeleri için gerekli olan Plaketalet kökenli büyüme faktörü α (PDGF α)'dan yoksun farelerde bu yer değişimi aksadığı için elastin ekspresyonunun azaldığı ve dolayısıyla alveolarizasyon sürecinin de aksadığı bildirilmiştir (Lindahnl vd.,1997).

Akciğer loblarının sağ ve sol asimetrisi de genetik olarak kontrol edilmektedir (Maeda vd., 2007). Akciğer gelişiminin erken evresinde akciğer taslağının sağ tarafı sol tarafına göre daha büyüktür ve FGF-10 sağ akciğer tomurcuğunda sol akciğer tomurcuğuna göre daha erken eksprese edilmektedir (Bellusci vd., 1997). Bu asimetri transforme edici büyüme faktörü- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) ile ilişkili çeşitli moleküllerin ve Pitx2 geninin etkisiyle sağlanmaktadır (Oh ve Li 1997; Meno vd., 1998; Kitamura vd., 1999; Rankin vd., 2000; Campione 1999; Lin vd., 1999). Pitx2 geni omurgalılarda sağ-sol asimetrisini düzenleyen Lefty-1 tarafından düzenlenir (Yoshioka vd., 1998) ve farelerde E 9,5'da sadece sol akciğer lobunda eksprese edilir (Kitamura vd., 1999). Pitx2'den yoksun fare embriyolarında akciğer loblaşma süreci sağ akciğer izomerizmi (right pulmonary isomerism) ile sonuçlanmakta ve bu şekilde sol akciğer lobunda sağ akciğerde olduğu gibi dört lob şekillenmektedir (Kitamura vd., 1999).

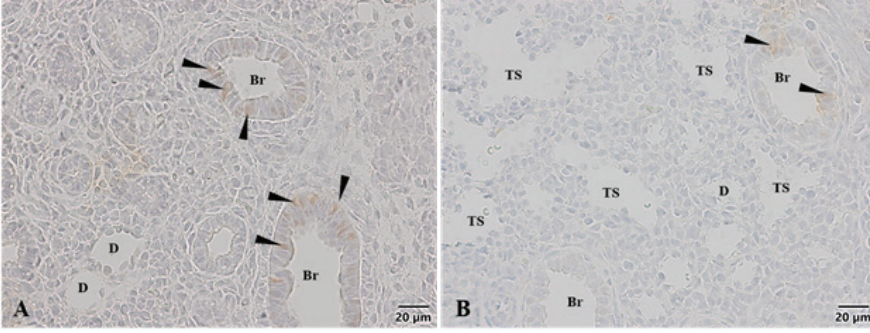
Ön bağırsaktan akciğer ve trakeyanın meydana gelme süreci çeşitli moleküler ve hücresel mekanizmalarla sağlanırken, solunum yolları epitelinde bulunan farklı hücre popülasyonlarının oluşmasında ise Notch sinyal yolağının önemli görevler üstlendiği düşünülmektedir. Notch sinyal yolağı, bronşiyolar hücre popülasyonlarından alveolar hücre tiplerine kadar bütün solunum yolu epitelini oluşturan hücrelerin ortaya çıkması ve farklılaşmasında kritik bir rol oynamaktadır (Kiyokawa ve Morimota 2020). Nitekim nöroendokrin hücreler, silli hücreler, kılara hücreleri (club cells), goblet hücreleri, bazal hücreler ve alveolar hücrelerin gelişimleri ve farklılaşmalarının Notch sinyal yolağı aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Rock ve Hogan 2011). Hücre farklılaşmasında önemli bir role sahip olduğu bilinen Notch sinyal yolağının (Chiba 2006), ayrıca akciğer tomurcuklarının dallanmasında (*branching morphogenesis*) da aktif bir role sahip olduğu bilinmektedir (Tsao vd., 2008). Notch sinyal yolağının çeşitli nedenlerle bozulması, akciğer gelişiminde bazı aksaklıklar çıkmasına neden olabilmektedir. Tsao vd., (2016) yaptıkları bir çalışmada özellikle Notch2 sinyalinin bozulması durumunda alveolarizasyon sürecinin anormal bir seyir izlediğini göstermişlerdir.

4. Fare Solunum Sisteminin Hücresel Kompozisyonu

Fare solunum sisteminde trakeya ve bronşlar bazal, silli ve sekretör hücreleri içeren yalancı çok katlı prizmatik epitelle örtülüdür (Morrisey ve Hogan 2010). Bronşiyollere doğru ilerledikçe yalancı çok katlı epitel yerini klara (club) ve silli hücreleri içeren tek katlı prizmatik epitele bırakır. Bu epitel tabakası, içerisinde silli ve salgı hücrelerini barındırmaktadır. Birlikte mukosiliar temizlenmeyi sağlayan bu hücreler, böylece solunan yabancı cisimler ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında rol oynarlar. Mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısı ise laboratuvar farelerinde göreceli olarak azdır (Rock ve Hogan 2011). Distal akciğerde alveollerin duvarında yerleşen yassı pönomosit I ve alveol kavşaklarında bulunan piramit ya da küre şekilli pönomosit II hücreleri bulunmaktadır (Rock ve Hogan 2011).

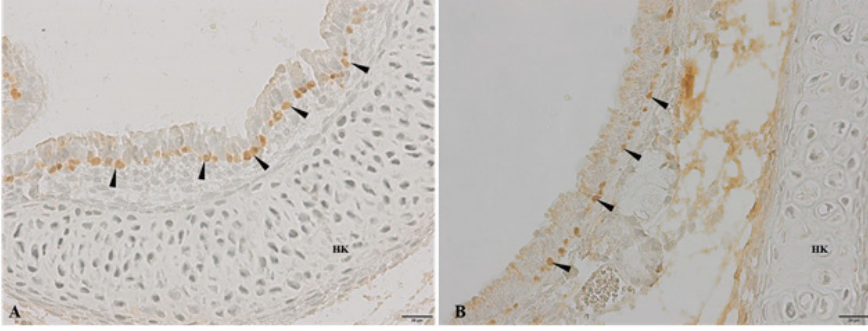
4.1. Bazal Hücreler

Trakeyanın farinkse daha yakın bölgelerinde genellikle tek sıra halinde bulunan bazal hücreler, distale doğru gidildikçe kümeler halinde ya da bireysel hücreler olarak bulunurlar (Rock vd., 2010). Bazal hücreler dezmozomlar ve hemidezmozomlar aracılığıyla (Evans vd., 2001) komşu hücreler ile sıkı bir bağlantı kurarlar. Hemidezmozomlar ve diğer adezyon molekülleri sayesinde bazal lamina üzerine yerleşen (Rock vd., 2010) bazal hücreler transformasyon ilişkili protein 63 (Transformation-related protein 63, Trp63)'ü spesifik olarak eksprese ederler (Rock vd., 2009). Trp63 bazal hücre popülasyonlarında yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir (Crum ve Mckeon 2010). Trp63 doğum sonrasında bazal hücrelerin gelişim süreçlerinde gerekli bir proteindir. Trp63 ekspresyonundan yoksun farelerin doğumdan sonra öldüğü bilinmektedir (Daniely vd., 2004; Mills vd., 1999; Yang vd., 1999). Erken gelişim döneminde (E 10,5) trakeyada bulunan Trp63+ hücreler, Trp63 varyantlarını eksprese etmektedirler (Que vd., 2007). Daha önce gerçekleştirilmiş çalışmalar, fare akciğerindeki bazal hücrelerin gelişimin son aşamalarında ortaya çıktıklarını ve olgun akciğerde yalancı çok katlı epitelin proksimalinde, yani trakeya ve ana bronşlarda yerleştiklerini göstermişlerdir (Boers vd., 1998; Rock vd., 2009). Son zamanlarda gerçekleştirilen bir çalışma ile Trp63 ekspresyonu ile saptanan bazal hücrelerin başlangıçta intrapulmonar hava yollarında da buldukları, ancak inaktif oldukları gösterilmiştir (Yang vd., 2018). Şekil 5'te fetal dönemde fare fötüslerinden izole edilen psöydoglanduler/kanaliküler ve sakkuler evrelerde bulunan akciğer kesitlerinde de bronş/bronşiyol epitelinde Trp63 eksprese eden hücrelerin varlığı gösterilmiştir.



Şekil 5. Fare akciğerinde erken dönemde Trp63 (bazal hücre belirteci) ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak belirlenmesi. Kesitler Trp63 primer antikoru (D-9, 1:100, mouse monoclonal, sc-25268) kullanılarak Histostain Plus immünohistokimya kiti (Invitrogen) ile boyanmıştır. 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kromojeni ile kahverengi boyanan Trp63 pozitif hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Hematoksilen zıt boyamada kullanılmıştır. Fetal akciğerde gerek psödoglandüler/kanaliküler gelişim evresinde (A) gerekse sakkuler gelişim evresinde (B) Trp63 pozitif hücrelerin varlığı görülmektedir. Trp63 pozitif hücreler bronş/bronşiyol eptelinde (A,B) bulunurken, bezsel yapılarda (A), terminal sakkuluslarda (B), ve damarlarda (A,B) herhangi bir Trp63 ekspresyonuna rastlanmamıştır. Ok başları Trp63 pozitif hücreleri göstermektedir. Br: bronş/bronşiyol, D: damar, TS: terminal sakkulus.

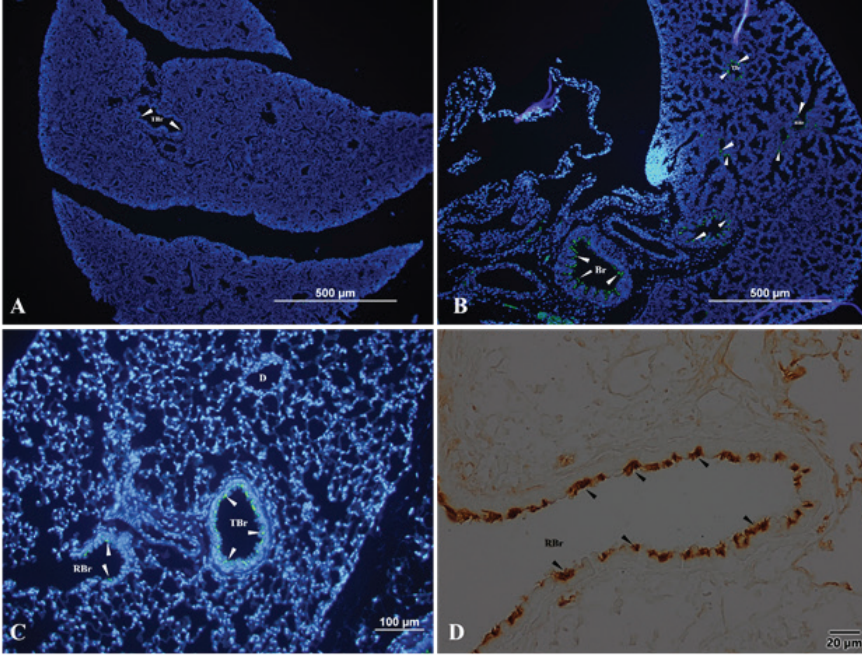
Bazal hücrelerin kök hücre işlevi gördükleri düşünülmektedir (Hong vd., 2004a; Randell 2006; Rawlins ve Hogan 2006; Rock vd., 2010). In vitro olarak gerçekleştirilen bir çalışmada trakeyadan izole edilen bazal hücrelerin bazal olmayan hücrelere göre daha yüksek düzeyde koloni oluşturabilme potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir (Schoch vd., 2004). Ayrıca kemirgenler ve insandan izole edilen bazal hücrelerin kültür çalışmalarından elde edilen veriler, bazal hücrelerin kendilerini yenileyebilme yeteneğinde olduklarını, silli ve sekretör hücrelere dönüşerek farklılaşabildiklerini göstermektedir (Hackett vd., 2008, Liu vd., 1994, Randell vd.,1991, Rock vd., 2009). Yang vd., (2018) tarafından gerçekleştirilen in vivo fonksiyonel bir çalışmadan elde edilen veriler ise bazal hücrelerin hem hava yolu, hem de alveolar hücre hatlarının multipotent projenitörleri olduklarını, ancak yetişkin dönemde bu hücrelerin trakeyada yerleşen kök hücrelerini oluşturmak üzere proksimal olarak sınırlandırıldıklarını göstermektedir. Şekil 6'da fetal dönemde ve yetişkin dönemde bulunan trakeya kesitlerinde Trp63 eksprese eden bazal hücrelerin trakeya epitelindeki varlığı gösterilmiştir.



Şekil 6. Fare trakeyasında fetal ve yetişkin dönemde bazal hücrelerin immünohistokimyasal boyama yöntemi ile belirlenmesi. Kesitler Trp63 primer antikoruna (D-9, 1:100, mouse monoclonal, sc-25268) kullanılarak Histostain Plus immünohistokimya kiti (Invitrogen) ile boyanmıştır. 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kromojeni ile kahverengi boyanan Trp63 pozitif hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Hematoksilen zıt boyamada kullanılmıştır. Fetal dönemde izole edilen fare fötüslerine ait trakeya kesitlerinde (A) ve yetişkin dönemde izole edilen farelere ait trakeya kesitlerinde (B) yalancı çok katlı örtü epitelinin bazalinde yerleşmiş Trp63 pozitif bazal hücrelerin varlığı görülmektedir. Ok başları Trp63 pozitif bazal hücreleri göstermektedir. HK: hyalin kıkırdak.

4.2. Silli Hücreler

Daniely vd., (2004), Trp63 mutant fareler ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada trakeya epitelinde bazal hücrelerin yer almadığını ve silli hücrelerle kompoze olmuş prizmatik bir epitelin varlığını göstermişlerdir. Silli hücrelere ilk kez trakeyada ve ana bronşlarda gebeliğin 14. gününde (E 14) rastlanmaktadır (Rawlins vd., 2007). Silli hücrelerin farklılaşmalarından sorumlu olduğu düşünülen Forkhead transkripsiyon faktörü (FoxJ1) silli hücreler tarafından eksprese edilmektedir (Chen vd., 1998, Brody vd., 2000). Ayrıca silli hücrelerin belirlenmesinde acetylated α -tubulin kullanılmaktadır (Schamberger vd., 2015). Silli hücreler fare akciğer dokusunda gerek erken gelişim dönemlerinde gerekse yetişkin dönemde bronşlardan başlayarak, terminal ve respiratorik bronşiyollere kadar uzanırlar (Şekil 7). Şekil 7'de psöydoglanduler/kanaliküler, sakkuler evrelerde ve yetişkin dönemde akciğer kesitlerinde bir silli hücre belirteci olan acetylated α -tubulin eksprese eden silli hücrelerin bronş ve bronşiyol epitelindeki varlıkları gösterilmiştir.

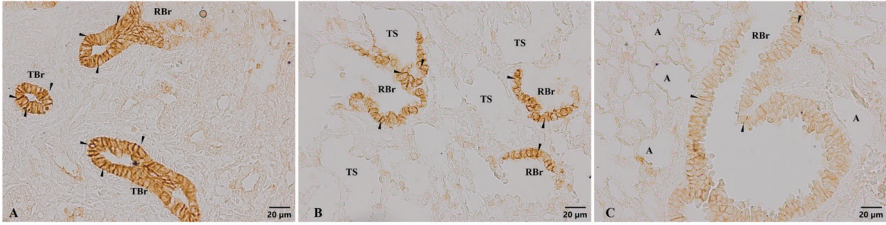


Şekil 7. Fare akciğerinde fetal ve yetişkin dönemde silli hücrelerin immünfloresan ve immünohistokimyal boyama yöntemi ile belirlenmesi. Kesitler anti-acetylated α -tubulin (silli hücre belirteci, 6-11B-1, 1:100, Santa Cruz, Sc-23950) primer antikorunu ile işaretlenmiştir. Alexafluor 488 (A21141, Invitrogen) sekonder antikorunu kullanılarak acetylated α -tubulin pozitif silli hücrelerin varlığı gösterilmiştir (A-C). DAPI çekirdek boyası olarak kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal boyama yönteminde Histostain Plus immünohistokimya kiti (Invitrogen) kullanılmıştır. Yetişkin akciğer kesitinde 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kromojeni ile kahverengi boyanan acetylated α -tubulin pozitif hücrelerin varlığı gösterilmiştir (D). Fetal dönemde izole edilen fare fötüslerine ait psödoglandüler/kanaliküler gelişim evresinde bulunan akciğer kesitinde bronşiyol epitelinde birkaç silli hücre görülmektedir (A). Fetal dönemde izole edilen fare fötüslerine ait sakkuler gelişim evresinde bulunan akciğer kesitinde ise silli hücrelerin arttığı dikkat çekmektedir (B). Bu evrede bronş, terminal bronşiyol ve respiratorik bronşiyollerin epitelinde yerleşen silli hücreler görülmektedir (B). Yetişkin dönemde izole edilen farelere ait akciğer kesitlerinde (C, D) de terminal bronşiyol ve respiratorik bronşiyollerin epitelinde yerleşen silli hücrelerin varlığı görülmektedir. Gerek fetal gerekse yetişkin dönemde silli hücreler sadece iletili hava yollarında bulunmaktadır. Ok başları acetylated α -tubulin pozitif silli hücreleri göstermektedir. Br: bronş, TBr: terminal bronşiyol, RBr: respiratorik bronşiyol, D: Damar.

4.3. Klara Hücreleri

Fare akciğer dokusunda klara hücreleri (yeni adıyla club cell) salgı yapan hücreler olarak bilinmektedirler. Klara hücreleri, Scgbl1 (secretoglobin 1a1) gibi secretogloblinlerin başlıca kaynağı olup (Rawlins

vd., 2009b), aynı zamanda Scgb3a1 ve Scgb3a2'i içeren geniş ve karmaşık bir yapıya sahip diğer glikoprotein ailesi üyelerini de eksprese etmektedirler (Reynolds vd., 2002). Klara hücreleri gelişimin 14,5. gününde (E 14,5) aynı zamanda bu hücrelerin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılan Claudin-10 (Cldn-10) eksprese etmeye başlarlar (Zemke vd., 2009). Klara hücrelerinin kendilerini yenileyebilmelerinin yanı sıra silli hücreleri oluşturabilme potansiyeline sahip olmalarından dolayı bir kök hücresi olarak işlev gördükleri düşünülmektedir (Rawlins vd., 2009b). Silli hücrelere ve mukus salgılayan hücrelere farklılaşabilme yeteneğinde olan klara hücreleri (Hong vd., 2004b; Rock vd., 2009), distal akciğerde sürfaktan, lökosit proteaz inhibitör ve p450 monooksijenaz gibi molekülleri salgılayarak yangıların kontrol altında tutulmasına da katkıda bulunurlar (Hong vd., 2004b). Şekil 8'de erken gelişim evresinde ve yetişkin dönemde bulunan akciğer kesitlerinde bir klara hücre belirteci olan Cldn-10 eksprese eden klara hücrelerinin bronşiyolar epiteldeki varlıkları gösterilmiştir.

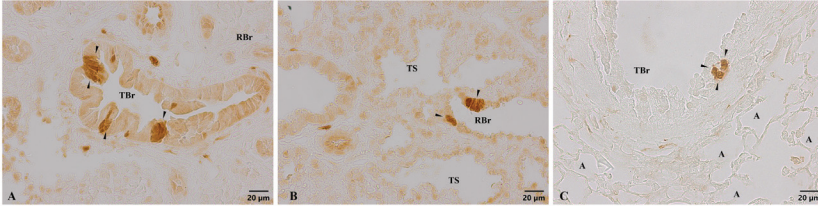


Şekil 8. Fare akciğerinde fetal ve yetişkin dönemde klara hücrelerinin immünohistokimyasal boyama yöntemi ile belirlenmesi. Kesitler Cldn-10 primer antikoruna (1:500, Invitrogen, 415100) kullanılarak Histostain Plus immünohistokimya kiti (Invitrogen) ile boyanmıştır. 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kromojeni ile kahverengi boyanan Cldn-10 pozitif hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Fetal dönemde izole edilen fare fötüslerine ait psödoglandüler/kanaliküller gelişim evresinde bulunan akciğer kesitinde bronşiyol epitelinde Cldn-10 eksprese eden klara hücreleri görülmektedir (A). Fetal dönemde izole edilen fare fötüslerine ait sakkuler gelişim evresinde bulunan akciğer kesitinde de daha soluk bir şekilde bronşiyol epitelinde Cldn-10 ekspresyonu ile varlığını gösteren klara hücreleri görülmektedir (B). Bu evrede respiratorik bronşiyollerin epitelinde yerleşen klara hücreleri görülmektedir (B). Yetişkin dönemde izole edilen farelere ait akciğer kesitinde (C) de terminal bronşiyol epitelinde yerleşen fetal döneme göre daha fazla soluk boyanan Cldn-10 pozitif klara hücrelerinin varlığı görülmektedir. Gerek fetal gerekse yetişkin dönemde klara hücreleri sadece iletili hava yollarında bulunmaktadır. Ok başları Cldn-10 pozitif klara hücrelerini göstermektedir. TBr: terminal bronşiyol, RBr; respiratorik bronşiyol, A: Alveoller, TS: terminal sakkulus.

4.4. Nöroendokrin Hücreler

Nöroendokrin hücreler tüm vücuda yayılan yaygın (diffüz) nöroendokrin sistemin bir parçasıdır. Nöroendokrin hücreler pulmoner epitelde

ilk farklılaşan hücreler arasında yer alırlar (Shan vd., 2007; Ito vd., 2000). Bu hücreler ilk olarak yaklaşık E 13,5'da proksimal solunum yollarında görülmeye başlarlar (Branchfiel vd., 2016). Prizmatik nöroendokrin hücreler ya proksimal hava yollarında bireysel olarak bulunurlar ya da intralobar hava yollarında nöroepitelial cisimcikler (nöroepithelial bodies, NEBs) olarak adlandırılan kümeler halinde bulunurlar (Van Lommel 2001). Gelişime bağlı olarak, sayıları proksimalden distale doğru artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 16,5. embriyonik günde nöroendokrin hücrelerin serotonin, kalsitonin hormonları ve bombesin denilen bir peptidi salgıladıkları bilinmektedir (Van Lommel 2001; Rawlins vd., 2007). Bu salgı ürünlerinin hava-kan akışını, immün fonksiyonu ve epitel hücrelerini etkiledikleri düşünülmektedir (Van Lommel 2001). Van Lommel (1998), yaptığı bir çalışmada nöroepitelial cisimciklerin (NEBs) duyuşal sinir lifleri ile donatıldığını ve bu sinirlerin merkezi sinir sistemine uyarılar gönderdiğini belirtmiştir. Nöroendokrin hücreler Uch-L1 [Ubiquitin Carboxy Hydrolase -L1 veya Protein Gene Product 9.5 (PGP9.5)] eksprese ederler (Carolan vd., 2006; Poulsen vd., 2008). Şekil 9'da fetal dönemde psödoglandüler/kanaliküler ve sakkuler gelişim evrelerinde ve yetişkin dönemde bulunan akciğer kesitlerinde bir nöroendokrin hücre belirteci olan Uch-L1 eksprese eden nöroendokrin hücrelerin bronşiyolar epiteldeki varlıkları immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir.



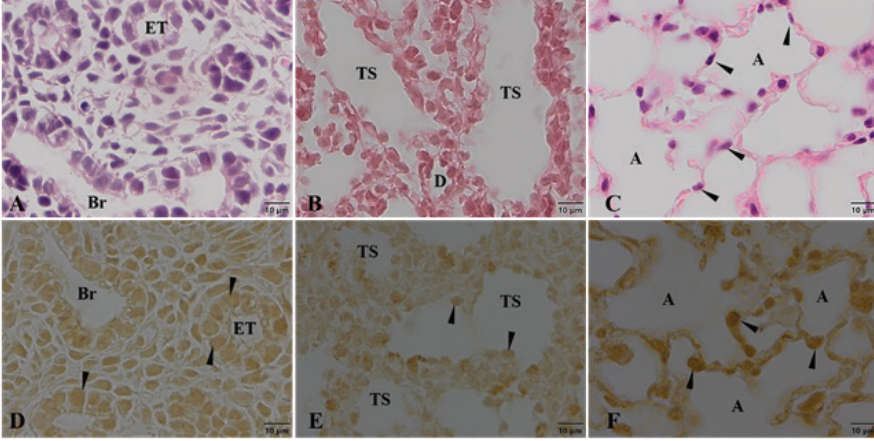
Şekil 9. Fare akciğerinde fetal ve yetişkin dönemde nöroendokrin hücrelerin immüno histokimyasal boyama yöntemi ile belirlenmesi. Kesitler Uch-L1 primer antikor (1:100, Santa Cruz, Sc-271639) kullanılarak Histostain Plus immünohistokimya kiti (Invitrogen) ile boyanmıştır. 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kromojeni ile kahverengi boyanan Uch-L1 pozitif hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Fetal dönemde izole edilen fare fütüslerine ait psödoglandüler/kanaliküler gelişim evresinde bulunan akciğer kesitinde terminal bronşiyol epitelinde Uch-L1 eksprese eden nöroendokrin hücreleri görülmektedir (A). Benzer şekilde fetal dönemde izole edilen fare fütüslerine ait sakkuler gelişim evresinde bulunan akciğer kesitinde Uch-L1 eksprese eden nöroendokrin hücreleri görülmektedir (B). Bu evrede respiratorik bronşiyollerin epitelinde yerleşen neuroendokrin hücreleri görülmektedir (B). Yetişkin dönemde izole edilen farelere ait akciğer kesitinde (C) de terminal bronşiyol epitelinde yerleşen Uch-L1 eksprese eden nöroendokrin hücreleri görülmektedir. Gerek fetal gerekse yetişkin dönemde Uch-L1 eksprese eden nöroendokrin hücreleri sadece iletici hava yollarında bulunmaktadır. Ok başları Uch-L1 pozitif nöroendokrin hücreleri göstermektedir. TBr: terminal bronşiyol, Rbr; respiratorik bronşiyol, A: Alveoller, TS: terminal sakkulus.

4.5. Goblet Hücreleri

Goblet hücreleri mukus salgılayan hücrelerdir. Fare solunum yollarında, patojen tehdidinden yoksun şartlarda nadir olarak bulunan goblet hücreleri, insanlarda göreceli olarak daha yoğundurlar. (Rock ve Hogan 2011). Her iki türde de yoğunlukları akciğer hastalık modellerinde patolojik olarak artmaktadır (Williams vd., 2006; Evans vd., 2004). Bu şartlar altında, goblet hücreleri mukus salgılayarak havayolu bariyerine destek sağlarlar. Transgenik fareler ile gerçekleştirilen bir çalışmada klara hücreleri (club cells) alt kümelerinin goblet hücrelerine dönüşebildikleri gösterilmiştir (Chen vd., 2009). Ancak bu dönüşüm çoğalma olmaksızın meydana gelir ve geriye dönüşümlü bir olaydır.

4.6. Alveol Epitel Hücreleri

Alveol duvarını oluşturan hücreler pönomosit I ve pönomosit II hücreleridir. Yassı pönomosit I hücreleri gaz değişimi için öncül olup sıvı dengesini düzenlerler. Bu hücreler akciğer yüzey alanının yaklaşık % 95'lik bir kısmını oluştururlar (Williams 2003). Pönomosit II hücreleri ise kübik şekilli olup, genellikle alveolün köşelerinde yerleşim gösterirler. Yoğun sekretör veziküller içeren bu hücreler, Sftp-c ve diğer sürfaktant bileşenlerinin primer kaynağıdır (Kuroki vd., 1994). Extraselüler protein ve lipit karışımından oluşan bu bileşenler konak savunmasına destek olurlar ve alveolün yüzey basıncını azaltırlar (Whitsett vd., 2010, Wright 2005). Bove vd., (2010) pönomosit II hücrelerinin çeşitli sıvılar salgılayarak ve absorbe ederek alveolar homeostazise de destek sağladıklarını belirtmişlerdir. Pönomosit I ve pönomosit II hücreleri (E 16,5 ya da E 18,5. günlerde), erken gelişim döneminde Id2 transkripsiyon faktörü eksprese eden ve bütün epitel hücre tiplerini üretebilecek potansiyele sahip oldukları bilinen Id2+ hücrelerden meydana gelmektedirler (Rawlins vd., 2009a). Ayrıca, postnatal gelişim boyunca pönomosit I hücrelerinin, pönomosit II hücre projenitörlerinden meydana geldikleri de düşünülmektedir (Rock ve Hogan 2011). Şekil 10'da yetişkin döneme ait akciğerde hematoksilen-eozin boyama yöntemi kullanılarak alveol duvarını döşeyen pönomosit I hücreleri (Şekil 10 C) ve immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak Sftp-c eksprese eden pönomosit II hücreleri fetal ve yetişkin döneme ait akciğer kesitlerinde gösterilmiştir (Şekil 10 D-F).



Şekil 10. Fare akciğerinde fetal ve yetişkin dönemde pönomosit I ve pönomosit II hücrelerinin ışık mikroskopunda gösterilmesi. Pönomosit I hücrelerinin belirlenmesi amacıyla hematoksilen-eozin boyama yöntemi, pönomosit II hücrelerinin belirlenmesi amacıyla da immüno histokimyasal boyama yöntemi kullanılmıştır. Erken gelişim dönemlerinden psödoglandüler/kanaliküler evrede bulunan akciğer kesitinde henüz alveoller şekillenmemiştir (A). Bu evrede ileride alveolleri oluşturacak olan bezsel yapılar (epitelya tüpler) bolca bulunmaktadır. Sakkuler evrede ise terminal sakkuluslar şekillenmesine rağmen pönomosit I hücrelerinin kendine özgü şekilleri tam olarak belirgin değildir (B). Yetişkin dönemde alveol duvarını döşeyen kendine özgü yapısıyla yassı pönomosit I hücreleri gösterilmiştir (C). Pönomosit II hücrelerini belirlemek amacıyla kesitler Sftp-c primer antikoruna (1:100, Santa Cruz, Sc-13979) kullanılarak Histostain Plus immünohistokimya kiti (Invitrogen) ile boyanmıştır. 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) kromojeni ile kahverengi boyanan Sftp-c pozitif hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Fetal dönemde psödoglandüler/kanaliküler gelişim evresinde zayıf ve yaygın bir boyanma görülmektedir (D). Sakkuler gelişim evresinde (E) ve yetişkin dönemde (F) Sftp-c pozitif hücrelerin varlığı belirgin bir şekilde görülmektedir. Sftp-c pozitif hücreler epitelyal tüplerde (bezel yapılar, D), terminal sakkuluslarda (E) ve alveol duvarında (F) bulunmaktadır. Ok başları pönomosit I (C) ve Sftp-c pozitif hücreleri (D-F) göstermektedir. Br: bronş/bronşiyol, TS: terminal sakkulus, A: Alveoller, D: Damar, ET: Epitelyal tüpler (bezel yapılar).

5. Sonuç

Farelerde akciğer gelişimi psödoglandüler, kanaliküler, sakkuler ve alveolar evreler olmak üzere dört ana başlıkta ele alınmaktadır. Akciğerin gelişim sürecinde endoderm ve onu çevreleyen mezenseim arasında çeşitli sinyal etkileşimleri meydana gelmektedir. Bu etkileşimlerde çeşitli sinyal yolları rol oynamaktadır.

Fare solunum sisteminde trakeya ve bronşlar bazal, silli ve sekretör hücreleri içeren yalancı çok katlı prizmatik epitelle örtülüdür. Bronşiyollere

doğru ilerledikçe yalancı çok katlı epitel yerini klara ve silli hücreleri içeren tek katlı prizmatik epitele bırakır. Bu epitel tabakası, içerisinde silli ve salgı hücrelerini barındırmaktadır. Birlikte mukosiliar temizlenmeyi sağlayan bu hücreler, böylece solunan yabancı cisimler ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında rol oynarlar. Mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısı laboratuvar farelerinde göreceli olarak azdır. Distal akciğerde alveollerin duvarında yerleşen yassı pönomosit I ve alveol kavşaklarında bulunan piramit ya da küre şekilli pönomosit II hücreleri bulunmaktadır.

Akciğerin kendine özgü yapısını kazanabilmesi ve görevlerini yerine getirebilmesi amacıyla yukarıda bahsedilen akciğer gelişim evrelerinin düzenli bir şekilde tamamlanması, ihtiyaç duyulan hücre popülasyonlarının üretilmesi ve olgun bir akciğer yapısının oluşması gerekmektedir. Akciğer gelişimi devam ederken, akciğer tomurcuklarının dallanması, damarların oluşması ve yeni damarların meydana gelmesi ile birlikte alveolarizasyonun tamamlanması sağlanmalıdır. Ayrıca bu mekanizmalar şekillenirken solunum yolu epitelini döşeyen hücrelerin sayıları ve oranları doğru bir şekilde belirlenmelidir. Bu süreçte meydana gelen hücresel ve moleküler mekanizmalarda herhangi bir aksaklık yaşanmaması gerekir. Bütün bu süreçlerin işleyişinin herhangi bir sebepten dolayı bozulması bireylerde erken ölümlere ya da solunum yetersizliklerine neden olabilmektedir. Dolayısıyla anormal bir durumda birey çeşitli solunum yolu hastalıklarına duyarlı hale gelebilir.

İnsan akciğer hastalıklarının altında yatan sebepler ve bu hastalıkların moleküler ve hücresel mekanizmalarının ortaya konulabilmesi ve tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi amacıyla solunum sistemi çalışmalarında yaygın bir model olarak fare modeli kullanılmaktadır. Sunulan çalışmada fare akciğer gelişimi ve hücresel kompozisyonu literatür bilgileri derlenerek ve bu bilgiler görsel verilerle desteklenerek incelenmiştir. Sunulan çalışmanın ülkemizde akciğer gelişimi ve hastalıklarına yönelik çalışma yapmak isteyen bilim insanlarına bir bilgi kaynağı oluşturacağı ve önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Amy, R.W., Bowes, D., Burri, P. H., Haines, J., & Thurlbeck, W. M. (1977). Postnatal growth of the mouse lung. *J. Anat.* 124:131–51.
- Bellusci, S., Grindley, J., Emoto, H., Itoh, N. & Hogan, B. L. M. (1997). Fibroblast growth factor 10 (FGF10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development* 124, 4867-4878.
- Boers, J. E., Ambergen, A. W., & Thunnissen, F. B. (1998). Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:2000–6.
- Bove, P. F., Grubb, B. R., Okada, S. F., Ribeiro, C. M., Rogers, T. D., Randell, S. H., O’Neal, W. K., & Boucher, R. C. (2010). Human alveolar type II cells secrete and absorb liquid in response to local nucleotide signaling. *The Journal of biological chemistry*, 285(45), 34939–34949.
- Branchfield, K., Nantie, L., Verheyden, J. M., Sui, P., Wienhold, M. D., & Sun, X. (2016). Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science (New York, N.Y.)*, 351(6274), 707–710.
- Brody, S. L., Yan, X. H., Wuerffel, M. K., Song, S. K., & Shapiro, S. D. (2000). Ciliogenesis and left-right axis defects in forkhead factor HFH-4-null mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 23:45–51.
- Burri, P. H. (1984). Fetal and Postnatal Development of the Lung. *Ann Rev Physiol.* 46:617-628.
- Burri, P. H. (2006). Structurel Aspects of Postnatal Lung Development-Alveolar Formation and Growth. *Biol Neonate.* 89(4):313-322.
- Campione, M., Steinbeisser, H., Schweickert, A., Deissler, K., van Bebber, F., Lowe, L. A., Nowotschin, S., Viebahn, C., Haffter, P., Kuehn, M. R., & Blum, M. (1999). The homeobox gene Pitx2: Mediator of asymmetric left–right signaling in vertebrate heart and gut looping. *Development* 126, 1225–1234.
- Cardoso, W. V., & Lu, J. (2006). Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development.* 133:1611–24.
- Carolan, B. J., Heguy, A., Harvey, B. G., Leopold, P. L., Ferris, B., & Crystal, R. G. (2006). Up-regulation of expression of the ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 gene in human airway epithelium of cigarette smokers. *Cancer research*, 66(22), 10729–10740.
- Chao, C. M., Moiseenko, A., Zimmer, K. P., & Bellusci, S. (2016). Alveologensis: key cellular players and fibroblast growth factor 10 signaling. *Molecular and cellular pediatrics*, 3(1), 17.
- Chen, G., Korfhagen, T. R., Xu, Y., Kitzmiller, J., Wert, S. E., Maeda, Y., Gregorieff, A., Clevers, H., & Whitsett, J. A. (2009). SPDEF is required for mouse pulmonary goblet cell differentiation and regulates a network of genes

- associated with mucus production. *The Journal of clinical investigation*, 119(10), 2914–2924.
- Chen, J., Knowles, H. J., Hebert, J. L., & Hackett, B. P. (1998). Mutation of the mouse hepatocyte nuclear factor/forkhead homologue 4 gene results in an absence of cilia and random left-right asymmetry. *The Journal of clinical investigation*, 102(6), 1077–1082.
- Chiba, S. (2006). Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells*, 24:2437–47.
- Costa, R. H., Kalinichenko, V. V., & Lim, L. (2001). Transcription factors in mouse lung development and function. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 280(5), L823–L838.
- Crum, C. P., & McKeon, F. D. (2010). p63 in epithelial survival, germ cell surveillance, and neoplasia. *Annual review of pathology*, 5, 349–371.
- Daniely, Y., Liao, G., Dixon, D., Linnoila, R. I., Lori, A., Randell, S. H., Oren, M., & Jetten, A. M. (2004). Critical role of p63 in the development of a normal esophageal and tracheobronchial epithelium. *American journal of physiology. Cell physiology*, 287(1), C171–C181.
- Doğan, G. (2019). Farelerde in vitro embriyo kültürü ve embriyo transferinin fetal akciğer dokusunda Notch Sinyal yolağı hedef genlerinden Hey1 ve Skp2 genlerinin ekspresyonu üzerine etkisi. Doktora Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye.
- Doğan, G. (2014). Farelerde in vitro embriyo kültürü ve embriyo transferinin fetal trakeya dokusunda bazal hücrelerin sayısı üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye.
- Eblaghie, M. C., Reedy, M., Oliver, T., Mishina, Y., & Hogan, B. L. (2006). Evidence that autocrine signaling through Bmpr1a regulates the proliferation, survival and morphogenetic behavior of distal lung epithelial cells. *Developmental biology*, 291(1), 67–82.
- Evans, C. M., Williams, O. W., Tuvim, M. J., Nigam, R., Mixides, G. P., Blackburn, M. R., DeMayo, F. J., Burns, A. R., Smith, C., Reynolds, S. D., Stripp, B. R., & Dickey, B. F. (2004). Mucin is produced by clara cells in the proximal airways of antigen-challenged mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 31(4), 382–394.
- Evans, M. J., Van Winkle, L. S., Fanucchi, M. V., & Plopper, C. G. (2001). Cellular and molecular characteristics of basal cells in airway epithelium. *Experimental lung research*, 27(5), 401–415.
- Gannon, M. & Wright, C. V. E. (1999). Endodermal Patterning and Organogenesis. In *Cell Lineage and Fate Determination*, (ed. S. A. Moody), pp. 583–615. San Diego: Academic Press.
- Hackett, T. L., Shaheen, F., Johnson, A., Wadsworth, S., Pechkovsky, D. V., Jacoby, D. B., Kacic, A., Stick, S. M., & Knight, D. A. (2008). Characterization

- of side population cells from human airway epithelium. *Stem cells* (Dayton, Ohio), 26(10), 2576–2585.
- Hong, K. U., Reynolds, S. D., Watkins, S., Fuchs, E., & Stripp, B. R. (2004a). In vivo differentiation potential of tracheal basal cells: evidence for multipotent and unipotent subpopulations. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 286(4), L643–L649.
- Hong, K. U., Reynolds, S. D., Watkins, S., Fuchs, E., & Stripp, B. R. (2004b). Basal cells are a multipotent progenitor capable of renewing the bronchial epithelium. *The American journal of pathology*, 164(2), 577–588.
- Ito, T., Udaka, N., Yazawa, T., Okudela, K., Hayashi, H., Sudo, T., Guillemot, F., Kageyama, R., & Kitamura, H. (2000). Basic helix-loop-helix transcription factors regulate the neuroendocrine differentiation of fetal mouse pulmonary epithelium. *Development (Cambridge, England)*, 127(18), 3913–3921.
- Kitamura, K., Miura, H., Miyagawa-Tomita, S., Yanazawa, M., Katoh-Fukui, Y., Suzuki, R., Ohuchi, H., Suehiro, A., Motegi, Y., Nakahara, Y., Kondo, S., & Yokoyama, M. (1999). Mouse *Pitx2* deficiency leads to anomalies of the ventral body wall, heart, extra- and periocular mesoderm and right pulmonary isomerism. *Development* 126, 5749–5758.
- Kiyokawa, H., & Morimoto, M. (2020). Notch signaling in the mammalian respiratory system, specifically the trachea and lungs, in development, homeostasis, regeneration, and disease. *Development, growth & differentiation*, 62(1), 67–79.
- Kuroki, Y., & Voelker, D. R. (1994). Pulmonary surfactant proteins. *The Journal of biological chemistry*, 269(42), 25943–25946.
- Kwinta, P., & Pietrzyk, J. J. (2010). Preterm birth and respiratory disease in later life. *Expert review of respiratory medicine*, 4(5), 593–604.
- Langston, C., Kida, K., Reed, M., & Thurlbeck, W. M. (1984). Human lung growth in late gestation and in the neonate. *The American review of respiratory disease*, 129(4), 607–613.
- Laudy, J. A., & Wladimiroff, J. W. (2000). The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 16(3), 284–290.
- Lin, C. R., Kioussi, C., O’Connell, S., Briata, P., Szeto, D., Liu, F., Izpisua-Belmonte, J. C., & Rosenfeld, M. G. (1999). *Pitx2* regulates lung asymmetry, cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis. *Nature* 401, 279–282.
- Lindahl, P., Karlsson, L., Hellström, M., Gebre-Medhin, S., Willetts, K., Heath, J. K., & Betsholtz, C. (1997). Alveogenesis failure in PDGF-A-deficient mice is coupled to lack of distal spreading of alveolar smooth muscle cell

- progenitors during lung development. *Development* (Cambridge, England), 124(20), 3943–3953.
- Liu, J. Y., Nettesheim, P., & Randell, S. H. (1994). Growth and differentiation of tracheal epithelial progenitor cells. *The American journal of physiology*, 266(3 Pt 1), L296–L307.
- Lum, S., Kirkby, J., Welsh, L., Marlow, N., Hennessy, E., & Stocks, J. (2011). Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *The European respiratory journal*, 37(5), 1199–1207.
- Maeda, Y., Davé, V., & Whitsett, J. A. (2007). Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiological reviews*, 87(1), 219–244.
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., FitzPatrick, E. S., & Ryan, M. T. (2006). Respiratory System. *Veterinary Embryology*. Çelik İ & Öznurlu Y. (2011). Solunum Sistemi. *Veteriner Embriyoloji (Çeviri)*. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. 235-242
- Meno, C., Shimono, A., Saijoh, Y., Yashiro, K., Mochida, K., Ohishi, S., Noji, S., Kondoh, H., & Hamada, H. (1998). *lefty-1* is required for left-right determination as a regulator of *lefty-2* and *nodal*. *Cell*, 94(3), 287–297.
- Metzger, R. J., Klein, O. D., Martin, G. R., & Krasnow, M. A. (2008). The branching programme of mouse lung development. *Nature*, 453(7196), 745–750.
- Mills, A. A., Zheng, B., Wang, X. J., Vogel, H., Roop, D. R., & Bradley, A. (1999). p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature*, 398(6729), 708–713.
- Minoo, P., Su, G., Drum, H., Bringas, P., & Kimura, S. (1999). Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in *Nkx2.1(-/-)* mouse embryos. *Developmental biology*, 209(1), 60–71.
- Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (2002). *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*. Yıldırım, M., Okan, İ., & Dalçı H (Çev. Ed.). *İnsan Embriyolojisi*. 6. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Morrisey, E. E., & Hogan, B. L. (2010). Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Developmental cell*, 18(1), 8–23.
- Oh, S. P., & Li, E. (1997). The signaling pathway mediated by the type IIB activin receptor controls axial patterning and lateral asymmetry in the mouse. *Genes Dev.* 11, 1812–1826.
- Pan, H., Deutsch, G. H., Wert, S. E., Ontology Subcommittee, & NHLBI Molecular Atlas of Lung Development Program Consortium (2019). Comprehensive anatomic ontologies for lung development: A comparison of alveolar formation and maturation within mouse and human lung. *Journal of biomedical semantics*, 10(1), 18.

- Poulsen, T. T., Naizhen, X., Poulsen, H. S., & Linnoila, R. I. (2008). Acute damage by naphthalene triggers expression of the neuroendocrine marker PGP9.5 in airway epithelial cells. *Toxicology letters*, 181(2), 67–74.
- Que, J., Choi, M., Ziel, J. W., Klingensmith, J., & Hogan, B. L. (2006). Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. *Differentiation; research in biological diversity*, 74(7), 422–437.
- Que, J., Okubo, T., Goldenring, J. R., Nam, K. T., Kurotani, R., Morrissey, E. E., Taranova, O., Pevny, L. H., & Hogan, B. L. (2007). Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development (Cambridge, England)*, 134(13), 2521–2531.
- Randell S. H. (2006). Airway epithelial stem cells and the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(8), 718–725.
- Randell, S. H., Comment, C. E., Ramaekers, F. C., & Nettesheim P. (1991). Properties of rat tracheal epithelial cells separated based on expression of cell surface α -galactosyl end groups. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 4:544–54.
- Rankin, C. T., Bunton, T., Lawler, A. M., & Lee, S. J. (2000). Regulation of left-right patterning in mice by growth/differentiation factor-1. *Nature genetics*, 24(3), 262–265.
- Rawlins, E. L., & Hogan, B. L. (2006). Epithelial stem cells of the lung: privileged few or opportunities for many?. *Development (Cambridge, England)*, 133(13), 2455–2465.
- Rawlins, E. L., Clark, C. P., Xue, Y., & Hogan, B. L. (2009a). The Id2+ distal tip lung epithelium contains individual multipotent embryonic progenitor cells. *Development (Cambridge, England)*, 136(22), 3741–3745.
- Rawlins, E. L., Okubo, T., Xue, Y., Brass, D. M., Auten, R. L., Hasegawa, H., Wang, F., & Hogan, B. L. (2009b). The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell stem cell*, 4(6), 525–534.
- Rawlins, E. L., Ostrowski, L. E., Randell, S. H., & Hogan, B. L. (2007). Lung development and repair: contribution of the ciliated lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(2), 410–417.
- Reynolds, S. D., Reynolds, P. R., Pryhuber, G. S., FINDER, J. D., & Stripp, B. R. (2002). Secretoglobins SCGB3A1 and SCGB3A2 define secretory cell subsets in mouse and human airways. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(11), 1498–1509.
- Rock, J. R., & Hogan, B. L. (2011). Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease. *Annual review of cell and developmental biology*, 27, 493–512.

- Rock, J. R., Onaitis, M. W., Rawlins, E. L., Lu, Y., Clark, C. P., Xue, Y., Randell, S. H., & Hogan, B. L. (2009). Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 12771–12775.
- Rock, J. R., Randell, S. H., & Hogan, B. L. (2010). Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling. *Disease models & mechanisms*, 3(9-10), 545–556.
- Schamberger, A. C., Staab-Weijnitz, C. A., Mise-Racek, N. & Eickelberg, O. (2015). Cigarette smoke alters primary human bronchial epithelial cell differentiation at the air-liquid interface. *Scientific reports* 5, 8163.
- Schoch, K. G., Lori, A., Burns, K. A., Eldred, T., Olsen, J. C., & Randell, S. H. (2004). A subset of mouse tracheal epithelial basal cells generates large colonies in vitro. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 286(4), L631–L642.
- Shan, L., Aster, J. C., Sklar, J., & Sunday, M. E. (2007). Notch-1 regulates pulmonary neuroendocrine cell differentiation in cell lines and in transgenic mice. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 292(2), L500–L509.
- Suarez, C., Dintzis, S., Frevert, C. (2012). Respiratory. In: Treuting PM, editor. *Comparative anatomy and histology: A mouse and human atlas*. London: Elsevier. p. 117–29.
- Tsao, P. N., Chen, F., Izvolsky, K. I., Walker, J., Kukuruzinska, M. A., Lu, J., & Cardoso, W. V. (2008). Gamma-secretase activation of notch signaling regulates the balance of proximal and distal fates in progenitor cells of the developing lung. *The Journal of biological chemistry*, 283(43), 29532–29544.
- Tsao, P. N., Matsuoka, C., Wei, S. C., Sato, A., Sato, S., Hasegawa, K., Chen, H. K., Ling, T. Y., Mori, M., Cardoso, W. V., & Morimoto, M. (2016). Epithelial Notch signaling regulates lung alveolar morphogenesis and airway epithelial integrity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(29), 8242–8247.
- Van Lommel A. (2001). Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. *Paediatric respiratory reviews*, 2(2), 171–176.
- Van Lommel, A., Lauweryns, J. M., & Berthoud, H. R. (1998). Pulmonary neuroepithelial bodies are innervated by vagal afferent nerves: an investigation with in vivo anterograde DiI tracing and confocal microscopy. *Anatomy and embryology*, 197(4), 325–330.
- Warburton, D., El-Hashash, A., Carraro, G., Tiozzo, C., Sala, F., Rogers, O., De Langhe, S., Kemp, P. J., Riccardi, D., Torday, J., Bellusci, S., Shi, W., Lubkin, S. R., & Jesudason, E. (2010). Lung organogenesis. *Current topics in developmental biology*, 90, 73–158.

- Warburton, D., Schwarz, M., Tefft, D., Flores-Delgado, G., Anderson, K. D., & Cardoso, W. V. (2000). The molecular basis of lung morphogenesis. *Mechanisms of development*, 92(1), 55–81.
- Weaver, M., Yingling, J. M., Dunn, N. R., Bellusci, S., & Hogan, B. L. (1999). Bmp signaling regulates proximal-distal differentiation of endoderm in mouse lung development. *Development (Cambridge, England)*, 126(18), 4005–4015.
- Wells, J. M. & Melton, D. A. (1999). Vertebrate endoderm development. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 15, 393-410.
- Wendel, D. P., Taylor, D. G., Albertine, K. H., Keating, M. T., & Li, D. Y. (2000). Impaired distal airway development in mice lacking elastin. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 23(3), 320–326.
- Whitsett, J. A., Wert, S. E., & Weaver, T. E. (2010). Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annual review of medicine*, 61, 105–119.
- Williams M. C. (2003). Alveolar type I cells: molecular phenotype and development. *Annual review of physiology*, 65, 669–695.
- Williams, O. W., Sharafkhaneh, A., Kim, V., Dickey, B. F., & Evans, C. M. (2006). Airway mucus: From production to secretion. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 34(5), 527–536.
- Wright J. R. (2005). Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nature reviews. Immunology*, 5(1), 58–68.
- Yang, A., Schweitzer, R., Sun, D., Kaghad, M., Walker, N., Bronson, R. T., Tabin, C., Sharpe, A., Caput, D., Crum, C., & McKeon, F. (1999). p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature*, 398(6729), 714–718.
- Yang, Y., Riccio, P., Schotsaert, M., Mori, M., Lu, J., Lee, D. K., García-Sastre, A., Xu, J., & Cardoso, W. V. (2018). Spatial-Temporal Lineage Restrictions of Embryonic p63+ Progenitors Establish Distinct Stem Cell Pools in Adult Airways. *Developmental cell*, 44(6), 752–761.e4.
- Yoshioka, H., Meno, C., Koshiba, K., Sugihara, M., Itoh, H., Ishimaru, Y., Inoue, T., Ohuchi, H., Semina, E. V., Murray, J. C., Hamada, H., and Noji, S. (1998). Pitx2, a bicoid-type homeobox gene, is involved in a lefty-signaling pathway in determination of left–right asymmetry. *Cell* 94, 299–305.
- Zemke, A. C., Snyder, J. C., Brockway, B. L., Drake, J. A., Reynolds, S. D., Kaminski, N., & Stripp, B. R. (2009). Molecular staging of epithelial maturation using secretory cell-specific genes as markers. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 40(3), 340–348.

