

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR CİLT 2

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 • 978-625-430-049-3

© 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 2

Mart 2022

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Cem EVEREKLİOęLU¹

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

ÇOCUK İSTİSMARI VE İHMALİ

Hacer KABAKOĞLU, Berna HAMAMCI, Abdullah DADAK ,
Narin KÜÇÜK 1

BÖLÜM 2

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMENİN OLUŞTURDUĞU RİSKLERDEN KAÇINMA

Süheyl POÇAN 11

BÖLÜM 3

SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME KAPSAMINDA YAPILAN TEZ ÇALIŞMALARININ ANALİZİ

Fatma Özlem YILMAZ, Adil AYDOĞDU, 25

BÖLÜM 4

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARINDA FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

Gülşah BARĞI, Betül YILDIRIM, Sidrenur ASLAN KOLUKISA 39

BÖLÜM 5

COVID 19 HASTALIĞINDA TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ(BT) BULGULARI

Levent KARAKAŞ 53

BÖLÜM 6

ANTİOKSİDANLARIN SINIFLANDIRILMASI VE ÖNEMİ

Burhan BUDAK 69

BÖLÜM 7

KARACİĞER HASTALIKLARINDA PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Abdurrahman ŞAHİN, Mustafa CENGİZ 79

BÖLÜM 8

ORAL LİKEN PLANUS VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA, Birsay GÜMRÜ97

BÖLÜM 9

OKSİDATİF STRESİN SARS-COV (SARS) VE SARS-COV-2 (COVID-19) ENFEKSİYONU ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Dilek KUZAY 113

BÖLÜM 10

MEME GÖRÜNTÜLEMEDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

Mehmet SERİNDERE 129

BÖLÜM 11

VİTAL PULPA TEDAVİLERİ

Nezif ÇELİK, Ahmet AKAY, Tolga Han EDEBAL 147

BÖLÜM 12

PARLAYAN IŞIK; FOTOBİYOMODÜLASYONUN BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Özlem ÖZTOPUZ 163

BÖLÜM 13

ADEZYON VE BONDİNG AJANLAR

Adem GÖK 179

BÖLÜM 14

GIDA ETİĞİ

Ezgi Atan, Yusuf DOĞRUER 195

BÖLÜM 15

FİBERLE GÜÇLENDİRİLMİŞ DENTAL KOMPOZİTLER

Aysenur YAVUZ, Tuğba SERİN KALAY 217

BÖLÜM 16

AROMATERAPİNİN KULLANIM ALANLARI

Sıddıka Ersoy, Şükran Özkahraman KOÇ, Gül Sinem AYEKİN 237

BÖLÜM 17

ÇOCUK VE YETİŞKİNLERDE RADYOLOJİK DENTAL YAŞ TAYİNİ YÖNTEMLERİ VE KULLANILAN RADYOLOJİK TEKNİKLER

Birsay GÜMRÜ, Ender İDMAN,
Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA249

BÖLÜM 18

PARKİNSON HASTALIĞINDA BOS BİYOBELİRTEÇLERİNİN YERİ

Tuğba CENGİZ265

BÖLÜM 19

SINIF III MALOKLÜZYON TEDAVİLERİNE GENEL BAKIŞ Alp İLGENLİ, Serpil ÇOKAKOĞLU.....289

BÖLÜM 20

MEDİKAL OZON

Osman ALÇAY307

BÖLÜM 21

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE DİŞ MACUNLARI

Özlem AŞKAROĞLU, Esra KIZILCI.....327

BÖLÜM 22

OKSİDATİF STRES VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Özlem ALPTEKİN, Gizem KARAKUŞ, Hilal AVAN347

BÖLÜM 23

SİRKADİYEN RİTİMDEN KRONO-EGZERSİZE

Ferhat ŞİRİNYILDIZ, Derya İŞLER369

BÖLÜM 24

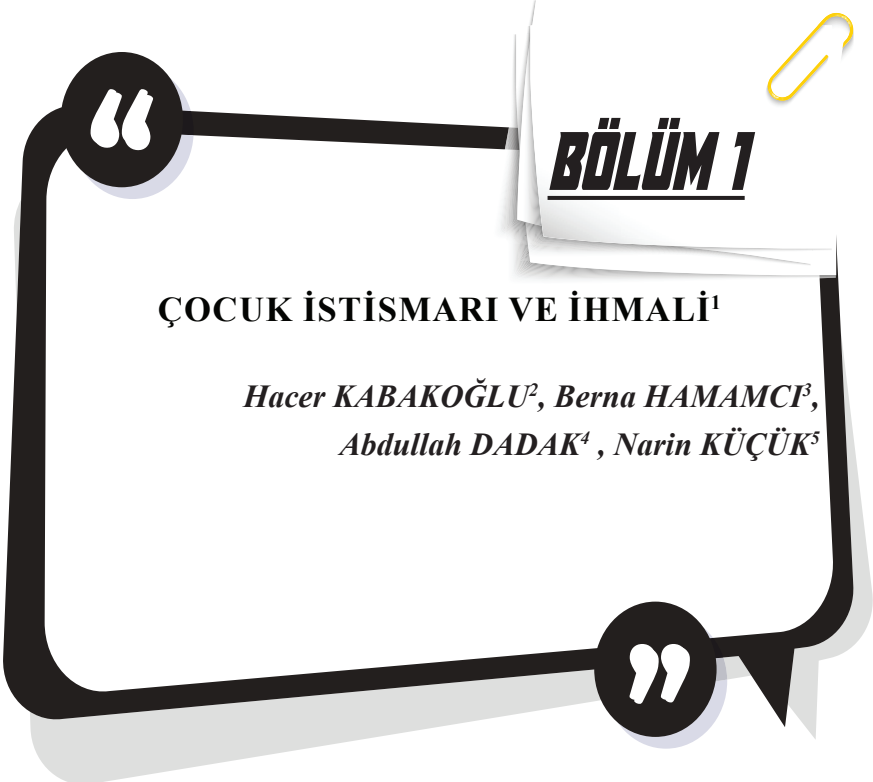
OVER KANSERİNDE BOR MİNERALİNİN GÜNCEL TEDAVİ ALANLARI

Nur SELVİ GÜNEL, Ayshan GULMALIYEVA, Çığır BİRAY AVCI387

BÖLÜM 25

APİKAL PERİODONTİTİSİN SİSTEMİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Özlem YARBAŞI, Esin BOZDEMİR399



BÖLÜM 1

ÇOCUK İSTİSMARI VE İHMALİ¹

*Hacer KABAKOĞLU², Berna HAMAMCI³,
Abdullah DADAK⁴, Narin KÜÇÜK⁵*

1KABAKOĞLU, H. (2018). AİLE SAĞLIĞI MERKEZLERİNDE GÖREV YAPAN HEMŞİRE VE EBELERİN ÇOCUK İSTİSMARI VE İHMALİ HAKKINDAKİ BİLGİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Yüksek Lisans Tezi Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hatice TAMBAĞ.

2 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-6191-5867

3 Dr. Öğr. Üyesi., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0003-3411-2935

4 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-6490-9235

5 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-6191-5867

GİRİŞ

Çocuk istismarı ve ihmali insanlık tarihiyle ortaya çıkan fakat tıbbi literatüre alınması son yıllara dayanan önemli bir konudur. Gürhan'ın (2015) aktardığına göre İlk kez Hugo ve Dicknes'in romanlarında ele alınan bu konu tıbbi literatüre 1860 yılında Tardieu tarafından Paris Tıp Akademisinde ortaya atılmış ve 1946 yılında radyolog Caffey'in çocuklarda subdural hematoma ve uzun kemik fraktürleri olan bazı vakaların örselenmeye bağlı olduğunu söylemesi takip etmiştir. 1962 yılında çocuk hekimi C.Henry Kempe ve arkadaşları örselenmiş çocuk sendromunu tanımlamışlardır (Kempe et al. 1972). Literatüre geçen ilk bilinen vaka ise ABD de yaşayan 8 yaşındaki bir kız çocuğuna üvey anne tarafından uygulanan fiziksel istismar olgusudur (Gürhan 2015). Çocuk istismarı ve ihmali, çocuğa etrafındaki diğer kişiler tarafından yöneltilen her türlü şiddet olarak tanımlanmıştır (Yalçın 2011). DSÖ tanımına göre çocuk istismarı “18 yaşın altında görülen bir ilişki bağlamında çocuğun sağlığına, hayatta kalmasına, gelişimine veya haysiyetine fiili olarak veya potansiyel bir zarara neden olan her türlü fiziksel ve / veya duygusal kötü muamele, cinsel istismar, ihmal ve ticari veya diğer sömürü türleridir” şeklinde tanımlanmaktadır (DSÖ 2016). Toplumdan topluma değişebilmekle birlikte çocuğa karşı olan bakış çocuk istismarına yön vermektedir. Batı ülkelerine baktığımızda çocuğun tüm sorumluluğunun devlet tarafından üstlenildiği, anne-babanın söz hakkının ise en aza indirildiği koruyucu devlet yapısının karşımıza çıktığı görülmektedir. Buna karşıt olarak doğu ülkelerinde, eğitim dahil olmak üzere çocuklar üzerindeki tüm egemenlik hakkının ebeveynlere bırakılması özellikle kız çocuklarının eğitimden verimli şekilde yararlanmaları konusunda problemlere neden olabilir (Polat 2007). Türk toplumuna bakıldığında toplumu oluşturan kişilerin sosyal yapısı, ailesel ve kültürel bazı özellikleri çocuk istismarını kolaylaştırmaktadır. Ekonomik sorunlar, ataerkil aile yapısı, çoğu zaman tek odalı evde yaşama, küçük yaşta evlilik, eğitimde eşitsizlik, kadına yapılan fiziksel şiddetin normal görülmesi gibi durumlar çocuk istismarının önünü açmaktadır. Dilimizde çok kullanılan “dayak cennetten çıkmadır”, “kızını dövmeyen dizini döver” gibi atasözleri de ailenin çocuğa uygulayacağı fiziksel istismarı normalleştirdiği görülmektedir (Oral ve ark. 2010). Aile ilişkilerindeki geleneksel kurallar aile içi şiddete karşı olan hukuk ve politikaların geliştirilmesini engelleyerek şiddet görenlere hizmet sunumunu da zorlaştırmaktadır (UNİCEF 2016). Türkiye Birleşmiş Milletlerin tüm dünya ülkelerinde çocuk haklarını korumak için ortaya koyduğu Çocuk Hakları Sözleşmesi ile 2010 yılında Avrupa Konseyi Çocukların Cinsel Sömürü ve İstismara Karşı Korunması Sözleşmesini ilk imzalayan ülkeler arasındadır (BMS 1989, Avrupa Konseyi Çocukların Cinsel Sömürü ve İstismara Karşı Korunması Sözleşmesi 2010).

1.1. Fiziksel İstismar

Çocuğun fiziksel istismarı DSÖ tarafından “çocuğa karşı kasıtlı olarak kullanılan fiziksel güç sonucunda, çocuğun sağlığı, yaşamı, gelişmesi veya onuru açısından zararlı durumların ortaya çıkması veya çıkabilecek olması” şeklinde tanımlanmaktadır (DSÖ 2016). Bu süreç önemsiz görülen bir tokatla ya da sarsmayla başlayıp ilerleyen dönemlerde çocuğun ölümüne yol açacak kadar ilerleyebilir. En sık görülen şekli tokatlama, tekmeleme, ısırma, sarsma ve kulak çekilmesi olarak karşımıza çıkabilir. Çocuğun fiziksel istismarında en önemli nokta “şüpheli”dir. Sağlık kurumuna ya da okula giden çocuğun vücudunda yara ya da izler olması akla fiziksel istismar olgusunu getirmelidir (UNİCEF 2016). Fiziksel istismar tanısına ulaşmak için ayrıntılı öykü alınması, ayrıntılı fizik muayene yapılması ve kaydedilmesi gerekmektedir. Ağrılı uyarana aşırı tepki, lezyon, hasar görmesi normal olmayan dil, dudak gibi yerlerde kesiler olması, değişik türlerde yanık, gizlenmeye çalışan yara, kırılmalar mevcutsa başvuru istismar açısından çok yönlü ve hassasiyetle değerlendirilmelidir (Önal ve ark. 2013). Fiziksel istismar bulguları gözle görülebilen ve muayene ile daha kolay saptanabilecek bulgular olabilir. Yaralanma ile gelen her çocukta fiziksel istismar akla gelmeli ve ona göre değerlendirme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Tanı koyma kriterlerine baktığımızda fiziksel istismara uğrayan çocuğun travma ve travma öncesi olayların öyküsü, tıbbi doğum öyküsü, büyüme gelişme öyküsü detaylı değerlendirilmelidir. Kazaya bağlı yaralanmalar ile istismar nedeniyle oluşan yaralanmaların ayırımını yapmak önemlidir (Şirin 2007; Kulaksızoğlu, 2004). Bu çocukların yakın ilişki kurmakta zorlandığı ve fiziksel istismara uğrayan çocuklar da hiperaktivite, kaygı bozukluğu, post travmatik stres bozukluğu, akut stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkların da daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Tıraşçı ve Gören 2007).

1.2. Cinsel İstismar

Cinsel istismar DSÖ tarafından “Çocuğun, kendisinin tam olarak kavrayamadığı, tam onay vermesi mümkün olamayacak veya gelişme düzeyi açısından hazır olmadığı, ya da toplumun verili yasalarını veya toplumsal tabularını ihlal eden bir cinsel etkinliğe dâhil edilmesi” olarak tanımlanmaktadır (DSÖ 2016). Diğer bir tanım olarak “yetişkin kişinin 14 cinsel doyum için çocuğu kullanması” şeklinde belirtilmiştir. Cinsel istismarın şiddet içermesi gerekmediği gibi çocuğun onayının olup olmadığı da önemli değildir (Dönmez ve ark. 2014, UNİCEF 2016). Cinsel istismar için literatürde çok farklı tanımlar kullanıldığı görülmektedir. Bazen iki çocuğun arasında yaşanan cinsel olaylar cinsel deneyim olarak tanımlanmaktadır (Bulut 2005). Avrupa Konseyi Çocukların Cinsel Sömürü ve İstismara Karşı Korunması Sözleşmesi, cinsel suistimal’i “baskı, zorlama, tehditle veya aile içi de dâhil olmak üzere çocuklar üzerinde

otorite, etki, güven gücü bulunan tanınmış kişiler tarafından çocukların yapısı itibarıyla fiziksel, zihinsel olarak kendine yetememe veya bağımlı olma durumundan yararlanılarak gerçekleştirilmesi” şeklinde tanımlanmaktadır (Avrupa Konseyi Çocukların Cinsel Sömürü ve İstismara Karşı Korunması Sözleşmesi 2010). Çocukta cinsel istismarın bazı belirtileri vardır. Bu belirtiler genital bölge, ağız, kol, ense, bacaklarda ekimoz ve sıyrıklar, ısırik izleri ile birlikte rektal dokuda yırtılma, vajinal açıklıkta dilatasyon, vajinal ve rektal kanama şeklindedir. Küçük yaştaki çocuklara daha çok oral ve anal tacize rastlanırken vajinal ilişki daha çok 6-8 yaş grubunda görülmektedir. Cinsel taciz ölümle sonuçlanabilir. Çocuk cinsel yaklaşımı fark edip bundan kaçmak istediğinde tacizci buna öfke duyup çocuğa şiddet uygulayabilir. Tacizci aileden biri ise çocuk bunu açıkladığı zaman dışlanacağını ya da ailesinin bozulacağı hissine kapıldığından kendini tacize katlanmak zorunda hissedebilmektedir (Alpaslan 2014). Çocuk yaşta cinsel travma deneyimlemek; maruz kalan çocuğun duygusal dünyasını sarsmakta onu yaralayan ve yaşantısı boyunca hatırlayacağı acı bir deneyim olarak çocuğun karşısına çıkabilmektedir. Çocuk istismarları arasında tanı konması en güç olan istismar şekli cinsel istismardır (Polat 2007).

1.3. Duygusal İstismar

Duygusal istismar “hem tekil olaylar, hem de bir ebeveynin ya da bakıcının, bir süreç içinde, çocuğa gelişimi açısından uygun ve destekleyici bir ortam sağlamadaki başarısızlığı” şeklinde tanımlanmıştır (DSÖ 2016). Fiziksel ve cinsel istismara maruz kalan her çocuk aynı zaman da duygusal istismara da maruz kalmaktadır (UNİCEF 2016). Duygusal istismar ilk kez 1974 yılında ABD’de “Çocuk İstismarının Önlenmesi ve Sağaltımı” isimli yasada “mental hasar” terimiyle dikkat çekmiştir. Duygusal istismara uğramış çocuklarda diğer istismarlarda olduğu gibi somut belirtiler görülmeyebilir. Çocuğun davranışlarından ve çocuk ile yapılacak derinlemesine görüşme sonucu tanı konabilmektedir. Çocuğun nitelik ve kapasitesinin sürekli kötü olarak kullanılması, sosyal çevreden soyutlanması, gücüne ve yaşına uygun olmayan isteklerde bulunulması, çocuğu reddetme, sözel olarak saldırı, korku yaratmasına neden olan yıkıcı davranış, yalnız bırakma, aşağılama duygusal istismara yol açan yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Duygusal istismar tek başına ya da başka bir istismarla birlikte görülebilir. Sözel ya da sözel olmayan, pasif ya da aktif, istemli veya istemsiz bir suç sonucu meydana gelebilir (Dinleyici ve Dağılı 2016, Polat 2007; Oral ve ark., 2010).

1.4. İhmal

Çocukta ihmal DSÖ tarafından “hem tekil olaylar, hem de bir ebeveynin veya başka bir aile üyesinin, aslında mümkünken, çocuğun

gelişimi ve esenliği için yapılması gerekenleri yapmaması söz konusudur” şeklinde tanımlanır (DSÖ 2016). Diğer bir tanım ise “çocuğun bakımı ile yükümlü olan bireylerin çocuğun beslenme, barınma, sevgi, güven, eğitim gibi temel ihtiyaçlarının karşılanmaması” olarak tanımlanmıştır (Gürhan 2015). Çocuk ihmali diğer bir boyut olarak çocuğun pasif istismarıdır. Ebeveyn ya da bakımla yükümlü olan kişi çocuğun bakımı, korunması, güvenliği, beslenmesi, giyimi ve eğitimi gibi ihtiyaçları karşılamaz sağlığını ve temel ihtiyaçlarını ihmal edebilir ve bu 19 durum çocuğun gelişimi ve güvenliğine zarar verebilmektedir (Gürhan 2015, Polat 2007). İhmal edilen bir çocukta çocuğun sık sık okula gitmeme, yemek yememe, para çalma, tıbbi ve diş bakımında azalma ve sürekli hijyen durumunda azalma yaşanması gibi durumlar gözlemlenebilmektedir (Abbasi ve ark. 2015; Legano ve ark. 2009).

1. Çocuk İstismarı Epidemiyolojisi

Çocuk istismar ve ihmalinin çok yaygın olduğu bilinmekte fakat bu konuyla ilgili yeterli olgulara ulaşılmakta zorluk yaşanmaktadır. Çocuk istismarı hem mağdur için hem de toplum için ciddi sorunlar oluşturabilir. 2010 yılı ABD Çocuk Koruma Hizmetleri raporuna göre ABD’de 121,380 fiziksel istismar vakası, 55,455 psikolojik istismar vakası ve 63,527 cinsel istismar vakası tespit edilmiştir. 2010 yılı Dördüncü Ulusal İnsidans Çalışmasına (NIS-4) dayanan kongre raporuna göre tek bir çalışma yılında 553,000 çocuğun istismara uğradığı bu mağdurların %58’inin fiziksel istismara uğrarken %24’ünün cinsel istismara uğradığı raporlanmıştır (Gürhan 2015, Lindo ve ark. 2013). Ülkemizde ise çocuk istismarı en önemli problemlerden biri olmasına rağmen yapılan çalışmalar çok yetersizdir. Gerçek durumu yansıtan sayısal verilerin çok az olması, bu konuda sağlıklı verilerin toplanmasını da engellemektedir. Hem çocuğun bu durumu saklaması hem de kişinin bir kuruma başvurduğunda kurumun istismar olayının üstünü kapatıp kayıtlara yanlış geçirmesi sağlıklı çalışmaların yapılmasını engellemektedir (UNİCEF 2016; Polat, 2007). TÜİK’in 2014 raporunda aktardığına göre 6-14 yaş arasındaki 11,386 çocuktan 577’sinin ekonomik faaliyetlerde çalıştığı saptanmıştır. Yine aynı raporda erkek çocukların % 32, kız çocukların % 33,1 ‘inin yoksulluk sınırında yaşadığı belirtilmiştir (TÜİK 2014). Zoroğlu ve ark. (2001) 839 lise öğrencisinde yaptıkları araştırmada gönüllülerin 22 yaşam boyu %16,5’i ihmal, %15,8’nin duygusal istismar, %13,5’nin fiziksel istismar ve %10,7’sinin cinsel istismara uğradığı ifade edilmiştir.

2. Çocuk İstismarı ve İhmali Rol Oynayan Etmenler

Çocuğun istismar ve ihmale uğramasına neden olacak ailevi, dini, sosyal yapı, ekonomi, kültür gibi birçok faktör mevcuttur. Bunları kendi içinde şu şekilde gruplayabiliriz (Gürhan 2015). *Aileden Kaynaklı*

Nedenler: Çocuğun bakımını üstlenmesi ve çocuğun yetiştirmesi ailenin temel fonksiyonlarından biridir. Olumlu bir çevre yaratmak çocuğa güven vermek, çocuğa anlayışlı ve sevgi dolu yaklaşım göstermek çocuğun olumlu bir kişilik kazanmasına yardımcı olmaktadır (Şirin 2007, Deveci ve Açık 2003). Ebeveynin; düşük eğitim düzeyine sahip olması, alkol madde kullanması, psikiyatrik rahatsızlığının olması, üvey anne ya da baba olması, fiziksel cezayı bir disiplin anlayışı olarak benimsemesi, geçmişinde istismar öyküsü olması, doğan çocuğun beklentiyi karşılamaması çocuk istismar ve ihmalinin oluşması için risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (Gürhan 2015). Ebeveynlerin arasındaki ilişkinin bozuk olması, ebeveynlerden birinin iş kaybı yaşaması, ebeveynlerden birinin ölümü gibi daha oluşacak birçok kriz durumunu yönetemeyen aile içinde yaşayan çocuğun istismar ve ihmale maruz kalma olasılığı artmaktadır (UNİCEF 2016).

Çocuktan Kaynaklı Nedenler: Çocukta bulunan bazı özellikler çocuk istismar ve ihmali kolaylaştırmaktadır. Her yaş grubunda görülse de çocuğun yaşının küçük olması istismara maruz kalma oranını arttırmaktadır. Çocuğun fiziksel ve sosyal özellikleri ailenin beklentisini karşılamıyorsa bu çocuklarında istismar ve ihmale maruz kalma olasılığını arttırabilmektedir (Şirin 2007). Çocuğun kronik hastalığının bulunması, psikiyatrik rahatsızlık göstermesi, bazı toplumlarda kız çocuğu olması, istenen cinsiyette olmaması, davranış bozukluğu olması, 24 fiziksel ya da zihinsel özrü olması istismar ve ihmale uğraması için birer risk faktörü oluşturabilir. Sürekli bakım isteyen çocuklar da ebeveynlerden birinin çocuğa istismarda bulunma olasılığı artabilir (Tezel 2002, UNİCEF 2016; Kocaer, 2006). NİS-4 veri raporuna göre cinsel istismar insidans oranının kızlar arasında genel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine aynı raporda siyah çocuklar için kötü muamele oranının, beyaz ve hispanik çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu söylenmiştir (Sedlak ve ark. 2010).

Toplumsal Kaynaklı Nedenler: Şiddete olan bakış açısı toplumlara göre farklılık göstermektedir. Toplumsal etmenler bazı durumlarda çocuk istismarını doğrudan etki edeceği gibi bazen de tetikleyici ve sürdürücü olabilmektedir. Toplumsal kaynaklı en önemli risk faktörü yoksulluktur. Yoksulluk ve işsizliğin artmasıyla beraber zor koşullarda yaşayan çocukların daha çok istismara uğradığı bilinmektedir. Çocuğu koruyan yasaların az olması, şiddetin sosyal olarak kabul edilmesi, erken yaşta evliliklerin normal kabul edilmesi çocuk istismarı için toplumsal kaynaklı nedenlerdir (Gürhan 2015, Tezel 2002; UNİCEF, 2016).

3. Çocuk İstismarı ve İhmalinin Önlenmesi

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan çocuk istismarından koruma ve önleme de sistematik, bilimsel ve multidisipliner bir yaklaşım izlemek gereklidir (Kara ve ark. 2004). Rimzsa ve arkadaşlarının (2002) yaptığı

çalışma da istismar sonucu hayatını kaybeden çocukların %61'inin korunabileceği saptanmıştır. Önleme çalışmaları arasında hemşirelerin evlerinde ebeveynlere ziyaret yapmaları, ebeveynlerin çocuk yetiştirme becerilerini artırmak için eğitim planlanması, çocuk gelişimi bilgisini artırmak ve pozitif çocuk yönetim stratejilerini teşvik etmek için grup halinde ebeveyn eğitimi verilmesi, okul öncesi eğitim ve çocuk bakımını içeren çok bileşenli müdahaleler çocuk istismar ve ihmalinin önlenmesi konusunda etkili olabilmektedir (Abbasi ve ark. 2015). Koruma önlemleri birincil, ikincil ve üçüncül koruma olarak ele alınabilir.

Birincil Koruma: Çocuk istismarında ilk koruma önleme ile başlar. Önleme çalışmalarının ilk başında eğitim gelmektedir. Evde, okulda, toplumsal düzeyde genel bir değerlendirme yapılarak bu yapılan değerlendirmelere göre eğitim planlamak önemlidir. Toplumun, ailenin ve kişilerin çocuk istismarı konusunda bilinçlenmesi oluşacak olgular karşısında farkındalık yaratarak bu olguların açığa çıkmasında faktör oluşturabilmektedir (Turhan ve ark 2006). Çocuk istismar ve ihmali açısından riskli olan grupların saptanması, sağlık bakımı, doğum öncesi ve sonrası izlem, aile planlamasının uygun yapılması, kreş ve anaokulu gibi ailelere destek verecek sosyal kurumların yaygınlaştırılması gibi pek çok konu birincil koruma olarak ele alınır. İstismar riski yüksek olan ailelerin saptanması ile aileleri desteklemek ve eğitim vermek için evde hizmetler verilebilir. İstenmeyen gebelik, evlilik dışı doğum, ebeveynlerden birinin ruh sağlığının bozuk olması gibi özellikler yönüyle aile değerlendirilir ve bunlara yönelik uygun girişimler planlanabilir (Kara ve ark. 2004, Turhan ve ark. 2006).

İkincil Koruma: İstismara uğrayan çocukların erken tanı, tedavi, bakım ve izlemine içerir. İstismara uğrayıp sağlık merkezine getirilen çocuğa erken tanı konulması çocuğun göreceği zararın boyutunu azaltabilmektedir. İstismar şüphesi düşünülen olguda ayrıntılı şekilde anamnez alınması, çocuk-aile ilişkisinin gözlemlenmesi, çocuğun muayenesinin ayrıntılı şekilde yapılması, olayın nasıl olduğunun öğrenilmesi erken tanı konulmasını sağlayabilir (Gürhan 2015). İlk başvuruda belirlenemeyen istismar olgularının %30 -50'si yeniden istismara uğramakta, %5-10'u yinelenen travma sonucu hayatını kaybetmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının konuya olan duyarlılığı arttırılmalıdır (Turhan ve ark. 2006).

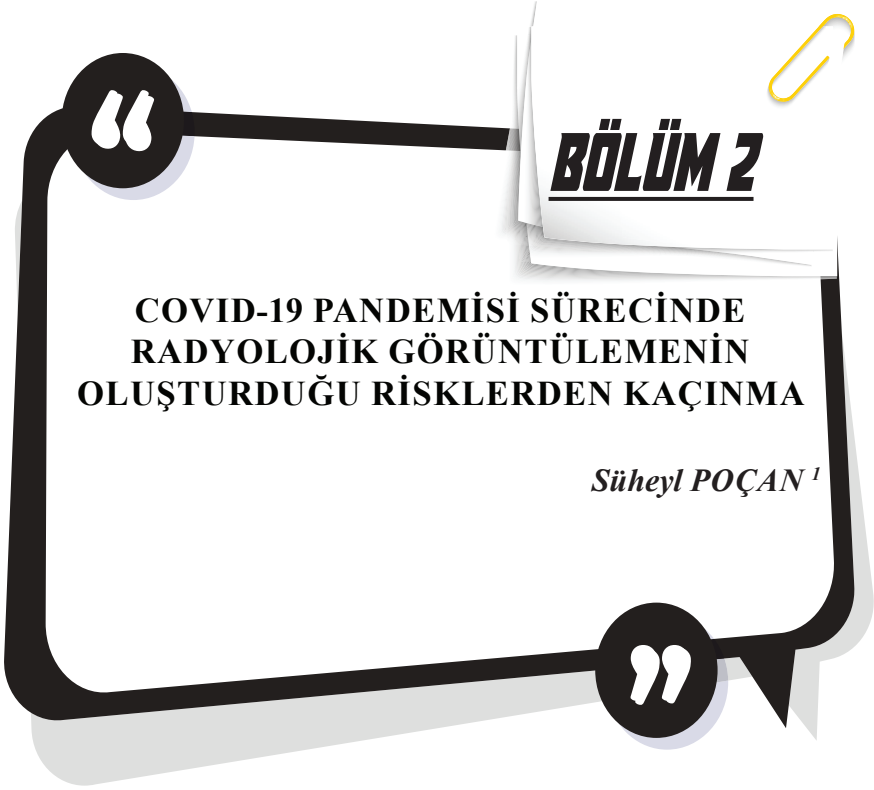
Üçüncül Koruma: İstismar olayının gerçekleşmesi durumunda oluşan zararın hafifletilmesi, tekrarlanmasının önlenmesi ve rehabilite edici konuları ele alır. İstismara uğrayan çocuğa psikolojik destek verilir ve travmayı atlatmasına yardımcı olunur. İstismara uğrayanla beraber istismar eden kişilerin de tedavi ve rehabilite edilmeleri gereklidir (Turhan ve ark. 2006). Çocuk izlem merkezleri (ÇİM) multidisipliner bir yapı ile kurulmuş rehabilite edici kurumlardır. Çocuk izlem merkezlerinin kurulma amacı çocuk istismarının engellenmesi ve mağdur çocuklara bilinçli ve

etkin bir şekilde müdahale edilmeye yönelik ilk olarak cinsel istismara uğramış çocukların ikincil örselenmesini önleme, adli ve tıbbi işlemlerin bu alanda eğitilmiş ve yetkin kişilerden oluşan bir merkezde ve tek seferde gerçekleştirilmesini sağlamaktır. Bu kurum sağlık bakanlığınca koordine edilmektedir. ÇİM'in kurulması ve işleyişinin sağlanması için “Çocuk İzlem Merkezi Koordinasyon Kurulu” kurulmuştur. Bu kurulda Sağlık Bakanlığı koordinasyonunun da Adalet Bakanlığı, İç İşleri Bakanlığı, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı, Adli Tıp 30 Kurumu Başkanlığı ve Diyanet İşleri Başkanlığı temsilcileri bulunmaktadır (Çocuk İzlem Merkezi konulu 2012/20 Genelgesi). ÇİM ile ilgili Hakim ve Savcılar Yüksek Kurulu 2011 yılında '10 Nolu Soruşturma Usul ve Esasları' konulu genelgesinde “Özellikle cinsel istismar suçunun mağduru olan çocukların etkin korunmalarının sağlanması, ikincil mağduriyetlerinin önlenmesi, adli ve tıbbi işlemlerin bu alanda eğitilmiş kişiler tarafından tek seferde yapılması ve istismarı önleyici tedbirlerin alınması amacıyla Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastaneler/kurumlar bünyesinde kurulan Çocuk İzlem Merkezlerinde soruşturma işlemlerinin yapılmasının sağlanması” hükmü yer alır. Başbakanlık 4.10.2012 tarihinde 28431 sayılı Resmi Gazete'de Çocuk İzlem Merkezi konulu genelge yayımlayarak işleyişi hakkında ilkelere yer vermiştir (Çocuk İzlem Merkezi konulu 2012/20 Genelgesi).

KAYNAKLAR

- Gürhan N (2015). Her Yönüyle Çocuk İstismarı ve İhmali. 1. Baskı Nobel Tıp Kitap Evi, Ankara.
- Yalçın H (2010). Çocuk Gelişimi. 1. Baskı, Öncü Basım Evi, Ankara, 2010.
- Kempe ve Helfer. Helping the battered child and his family. The journal of pediatrics, 1976, 81(6):13-22.
- DSÖ (2016). Child maltreatment. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs150/en/>, Erişim Tarihi: 11.12.2021.
- Polat O(2007). Tüm Boyutlarıyla Çocuk İstismarı. 1. Baskı, Seçkin Yayıncılık, Ankara.
- Oral Ü, Engin P, Büyükyazıcı Z (2010). Türkiye’ de Çocuk İstismarı ve Aile İç Şiddet Araştırması. Unicef, Özet Raporu, s:10-37.
- Unicef (2016). Çocuklara Kötü Muamelenin Önlenmesi: Bu Konuda Harekete Geçilmesine ve Kanıt Toplanmasına Yönelik bir Kılavuz.
- Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşmesi, 1989. http://cocukhaklari.barobirlik.org.tr/dokuman/mevzuat_uamevzuat/birlesmismilletler.pdf. Erişim tarihi: 10.01.2022.
- Avrupa Konseyi Çocukların Cinsel Sömürü ve İstismara Karşı Korunması Sözleşmesi (2011). Bakanlar Kurulundan Avrupa Konseyi Çocukların Cinsel Sömürü ve İstismara Karşı Korunması Sözleşmesinin Onaylanması Hakkında Karar Karar Numarası: 2011/2060, Karar Tarihi: 18.07.2011 Resmi Gazete Tarihi: 10.09.2011.
- Abbasi MA, Saeidi M, Khademi G, Hoseini BL, Moghadam ZE (2015). Child Maltreatment in the Worldwide: A Review Article. International Journal of Pediatrics, 3(1):353-365.
- Önal S, Celbiş O, Özdemir B, Özdemir M (2013). Çocuk İstismarı. Türk Nöroşirji Dergisi,23(2): 124-127.
- Şirin A (2007). Ailede Çocuğun İstismarı ve Umutsuzluk. Nobel Kitabevi.
- Kulaksızoğlu A (2004). Ergenlik Psikolojisi. Remzi Kitabevi, İstanbul, 2004.
- Tıraşçı Y ve Gören S (2007). Çocuk İstismarı ve İhmali. Dicle Tıp Dergisi, 2007, 34(1):70-74.
- Alpaslan A (2014). Çocukluk Döneminde Cinsel İstismar. Kocatepe Medical Journal,15(2):194-201.
- Dönmez YE, Soylu N, Özcan ÖÖ, Yüksel T, Çalışkan Demir A, Bayhan Çon P ve Miniksar YD (2014). Cinsel İstismar Mağduru Çocuk ve Ergen Oğullarımızın Sosyodemografik ve Klinik Özellikler. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 21(1):8-44.
- Swanson L, Biaggio M (1985). Therapeutic Perspectives on Father-Daughter Incest. American Journal of Psychiatry, 14(3):378-383.

- Şahin F, Taşar M (2012). Cinsel İstismar ve Ensest. Türkiye Pediatri Arşivi, 47(2):159-164.
- Genç Ş ve Çoşkun S (2013). Ensest, Türkiye Barolar Birliği Dergisi, 106(2):216-260.
- Erdoğan A (2010). Pedofili: Klinik Özellikleri, Nedenleri ve Tedavisi, Psikiyatri-de Güncel Yaklaşımlar, 2(2):132-160.
- Dinleyici M ve Dağlı F (2016). Duygusal İhmal, İstismar ve Çocuk Hekiminin Rolü. Osmangazi Tıp Dergisi, 38(1):1-9.
- Legano L, Margaret, McHugh T, MD, MPH and Palusci V (2009). Child Abuse and Neglect. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 9(1):33-39.
- Lindo J, Schaller J, Hansen B (2103). Economic Conditions and Child Abuse. IZA Discussion, April 2(1):1-10.
- Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Çocuk, 2014.
- Zoroglu, S. S., Tüzün, Ü., Sar, V., Öztürk, M., Kora, M. E., & Alyanak, B. (2001). Çocukluk dönemi istismar ve ihmalinin olası sonuçları1/Probable results of childhood abuse and neglect. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2(2), 69.
- The Definitions and Signs of Child Abuse. NSPCC, 2009. www.nspcc.vk/inform. Erişim Tarihi: 27/12/2021.
- Deveci E ve Açık Y (2003). Çocuk İstismarı Nedenlerinin İncelenmesi. Arşiv, 12:1:396-405.
- Tezel A (2002). Çocuğa Yönelik Şiddet. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002, 5(1):94-100.
- Sedlak, A. J., Mettenburg, J., Basena, M., Peta, I., McPherson, K., & Greene, A. (2010). Fourth national incidence study of child abuse and neglect (NIS-4). *Washington, DC: US Department of Health and Human Services*, 9, 2010.
- Kara B, Biçer Ü, Gökalp A (2004). Çocuk istismarı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2004, 47(2): 140-151.
- Rimsza M.E, Schackner RA, Bowen KA, Marshall W (2002). The Arizona Child Fatality Review Program Experience. Pediatrics, 23(4):341-345.
- Turhan E, Sangün Ö, İnandı T (2006). Birinci Basamakta Çocuk İstismarı ve Önlenmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 15(9):153-157.
- Çocuk İzlem Merkezi konulu 2012/20 Genelgesi. Erişim adres: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/10/20121004-5.htm>. Erişim Tarihi: 31.01.2022.



¹ Dr. Öğr. Üyesi, Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD Bşk.lığı. Or-
cid:0000-0002-3932-2272

2019 yılı Aralık ayının son günlerinde Çin’de bulunan Wuhan şehrinde nedeni belirsiz bazı pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmış olup, yapılan incelemelerde bu enfeksiyon etkeninin geçmiş yıllarda hayvanlarda veya insanlarda bulunmayan yeni tipte bir koronavirüs olduğu anlaşılmıştır. Akabinde bu yeni koronavirüs tipinin oluşturduğu hastalığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19)” olarak adlandırmıştır. 2020 yılının Mart ayının ilk günlerinde Çin’de salgının seyri yavaşlarken; ABD, ve Avrupa’da; özellikle de İtalya, Fransa, İspanya, İngiltere, Almanya ve Rusya’da COVID-19 hastalığı vaka sayıları ve ölümler hızla artış göstermiştir. Bu hızlı seyir sonucu DSÖ bu global salgını pandemi olarak ilan etmiştir. Birçok ülke bu durumda alarm pozisyonuna geçmiş ve günlük hayatın çoğu alanında kapsamlı kısıtlamaların olduğu, tabiri caizse normal kavramları yeniden tanımlanmış farklı bir dünya düzenine geçiş yapılmıştır.

COVID-19 hastalığı tipik olarak sistemik veya solunumsal belirtilerle ortaya çıkar. Bazı olgularda hiç belirti yoktur ve bunlar asemptomatik olgu olarak ifade edilmekte olup taşıyıcı olarak kabul edilirler. Bazı vakalarda ise hafif gastrointestinal veya kardiyovasküler semptomlar gelişebilir. Hastalarda en sık görülen semptomlar; öksürük, ateş, sırt ağrısı, tat ve/veya koku duyusu kaybı, nefes darlığı ile halsizlik ve yorgunluk olarak bilinir. Hastalık, hiç belirti vermeden seyredebilirken, ciddi akut akciğer hasarına kadar gidebilen klinik durumlara da neden olabilmektedir (1,2).

Enfekte insanların öksürme ya da hapşırmasıyla ortama dağılan enfekte damlacıklardaki virüslerin, 1-2 metre uzak mesafeye kadar yayılabildiği ve uygun atmosferik koşullar mevcut olduğunda yüzeylerde günlerce canlı olarak kalabildiği saptanmıştır. Fakat sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit vb. yaygın kullanılan dezenfektan ürünlerle dakikalar içerisinde öldüğü tespit edilmiştir (3). Enfeksiyon, hasta tarafından salıverilen damlacıkların solunması veya kontamine olmuş yüzeylere dokunmanın ardından burun, ağız ve gözlere temas ile bulaşmaktadır. COVID-19 hastalarının, idrar ve hatta gastrointestinal dokularında SARS-CoV-2 RNA’sının varlığı gösterilmiştir (4). Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda dışkıdan da canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen, enfeksiyonun yayılmasında fekal-oral bulaşmanın önemli bir role sahip olabileceğine dair somut kanıt yoktur (5).

Radyolojik görüntüleme pandemi sürecinde özellikle tanının konulması ve hastalık şiddetini saptamada oldukça önemli bir rol üstlenmiştir. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) COVID-19 için en çok semptom oluşturan ve en sık ölüme neden olan solunum yolları ve akciğer tutulumu ile akciğer yetmezliğini saptamada en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Hastalığın erken döneminde ya da viral yükün az olduğu durumlarda nazofarenksten elde edilen örnekten (RT-PCR) test sonuçları negatif olarak ortaya çıkabilmekte olup, bu durumlarda BT,

COVID-19 tanısında işe yarayabilmektedir (6). Yapılan bir çalışmada BT'nin COVID-19 tanısında duyarlılığı %98 olarak saptanırken, en yüksek doğrulukta tanı testi olan RT-PCR'nin erken dönemde duyarlılığı %71 olarak bulunmuştur (7). RT-PCR testi COVID-19 tanısı için altın standart olmasına rağmen, akciğer grafisi ve BT viral pnömoninin tanı, takip ve evrelemesinde önemli bir role sahiptir (8).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri bu derece önemli ve belirleyici bir yere sahip olduğundan pandemi sürecinin erken dönemlerinden beri oldukça sık ve mükerrer kullanılmaktadır. Gerek tanıyı doğrulamak, gerek hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını saptamak, gerekse hastalık seyrinin şiddetini anlamak için radyolojik görüntüleme yöntemleri vazgeçilmez bir rutin haline gelmiştir. Bunun bir sonucu olarak da, bu sık ve yoğun kullanım esnasında çeşitli riskler gündeme gelmiştir. Bunlardan ilk sırada olanı, her hasta için aynı ortam ve cihazlarla yapılan çekim işlemlerinin, tetkik yapılan olguların sayısal artışının da katkısıyla, oluşturduğu bulaş-kontaminasyon riskidir. Diğer bir önemli risk de, özellikle mükerrer olarak yapılan toraks BT tetkikinin oluşturduğu radyasyon maruziyetidir. Bu iki risk de tümüyle elimine edilememiş olup, ancak minimuma indirilmek için çaba sarfedilegelmiştir.

Bunun için;

1.Radyolojik görüntüleme ortamları ile cihazlarında gerekli mesafe, süre, havalandırma ve hijyen şartlarını sağlamak,

2.Mümkünse en düşük radyasyon dozu maruziyeti oluşturan radyolojik yöntemi kullanmak,

3.Standart doz BT yerine, diagnostik açıdan patolojiyi saptamada yetersizlik oluşturacak kadar olmamak koşuluyla, BT'de verilen radyasyon dozunu kısıtlamak; yani bilinen teknik tabiriyle düşük doz BT yöntemi kullanmak düşünülmelidir.

1.Radyoloji Ünitelerinde Hijyen Şartlarının Sağlanması ve Önlemler

Tıbbi görüntüleme birimlerinde COVID-19 bulaşı ve yayılmasının önlenerek önemli bir zincirin kırılması enfeksiyon kontrolü açısından çok büyük bir önem arz etmektedir. COVID-19 olduğu bilinen olguya 1 metreden daha kısa mesafede bulunmak ve 15 dakikadan uzun süreli aynı ortamda yer almak damlacık yoluyla bulaşan COVID-19 için yakın temas şeklinde tanımlanır. Hastaların konuşmalarıyla, öksürme ve hapsirme gibi davranışları ile de virüs bulaşmış olan yüzeylere temas ederek de bulaş oluşabilir.

Bu nedenle radyolojik tanı ünitelerinde aşağıda belirtilen hijyen ve temas önlemleri alınmalıdır (9):

1.Sağlık görevlileri için koruyucu materyal-ekipman (tıbbi eldiven, koruyucu önlük, tıbbi maske ile gözlük/yüz siperliği) hazır bulundurulmalıdır.

2.Kesin veya olası COVID-19 hastası da, ona eşlik eden sağlık görevlisi ve ortamda bulunan diğer tüm personeller mutlaka ağız ve burun kapalı olacak şekilde takılmış tıbbi maske kullanılmalıdır.

3.Sağlık personeli hastanın hazırlanması ve tetkikin yapılması esnasında hastadan en az 1 metre uzakta durmalı, eğer 1 metre ve daha yakın olmak zorunda kalırsa tıbbi maskeye ek olarak tıbbi eldiven, koruyucu önlük ve gözlük/yüzü korumak için siperlik kullanılmalıdır.

4.Tıbbi eldivenlerin doğru şekilde kullanılması, kullanılmadan önce ve kullanım sonrasında el hijyenin sağlanması oldukça önem arz eder.

5.El temizliğinin optimum olarak yapılması amacıyla eller minimum 20 sn süreyle su ve sabun kullanılarak yıkanmalı ya da 20-30 saniye süreyle alkol bazlı el antiseptiği ile temizlenmelidir.

6.Hasta çekim bitip odadan çıkarıldıktan sonra temizlik ve dezenfeksiyon işlemi hemen yapılmalıdır. Temizlik yaparken özellikle sık dokunulan yüzeylere yoğunlaşılmalıdır. Deterjanlı suyla temizlik sonrasında hastane dezenfeksiyonlarında sık kullanılan bir dezenfektan tercih edilerek yüzeylerin dezenfekte edilmesi sağlanabilir. Çamaşır suyunun 1/100 oranında sulandırılmış şekli (NaOCl Cas No: 7681-52-9) veya Cl tablet formu kullanılması uygundur. Klorlu bileşikler temas ettikleri yüzeylerde korozyona neden olabilir. Dayanıklı yüzeyler için oldukça tavsiye edilen bir dezenfektan üründür. Hasta tarafından kontamine edilmiş yüzeylerde %10 oranında sulandırılmış çamaşırsuyu (Sodyum hipoklorit) ya da klor tablet (ürün önerisine göre) kullanılır. Yüzeyleri dezenfekte etmek için ise %70’lik alkol kullanılabilir.

7.Temizlik personeli tıbbi maske, koruyucu önlük ve eldiven ile gözlük veya yüz siperliği kullanılmalıdır.

8.Hastaya ait atıkları atmak için tıbbi atık kutusu kullanılmalıdır.

9.Ancak temizlik ve dezenfekte etme işlemi bittikten sonra yeni hasta alınmalıdır.

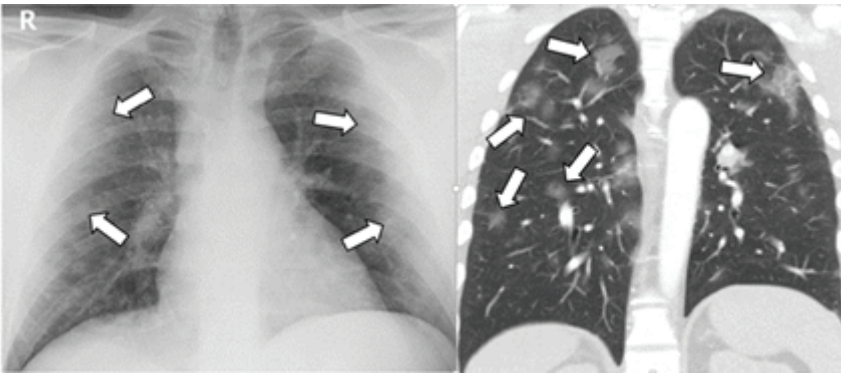
2.Düşük Radyasyon Maruziyeti Oluşturan Yöntemlerin Tercih edilmesi

Güncel diagnostik radyoloji pratiğinde akciğer hastalıklarını görüntülemedeki ilk basamak görüntüleme yöntemi, hem kolay ulaşılır olması hem de maruz bıraktığı radyasyon dozunun azlığı nedeniyle,

akciğer röntgeni olarak da bilinen, toraks bölgesine yönelik yapılan, sıklıkla postero-anterior pozisyonda bazen de ek olarak lateral ve diğer özel projeksiyonlarda elde olunan direkt grafi tetkikidir.

Akciğer grafisinin COVID-19'u saptamadaki duyarlılığı güncel literatür verilerine göre %30-60 arasında olmakla birlikte, gerekli durumlarda hastanın transportunun yapılmasına mecbur kalınmadan hasta başı uygulanabilirlik özelliğine sahip olması ve bu sayede çevreye bulaşıcılığın azalması, direkt grafiyi çeken aletin BT'ye göre daha kolay dezenfekte edilebilmesi ve düşük doz özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (3). Özellikle anne ve/veya baba COVID 19 pozitif olan ailelerin çocukları, ateş ve öksürük semptomları olan genç olgular ilk akciğer grafisi ile değerlendirilebilir. Çocuk ve genç yaş grubundaki hastalarda BT'den önce akciğer grafisi tercih edilmelidir.

Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanları tutan, genellikle periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışları görülür (Resim1) (10). Klinik şüphe varlığında akciğer grafisi normal olsa bile COVID-19 dışlanamaz, gereklilik durumunda toraks BT çekilmelidir. Plevral efüzyon tipik olarak beklenen bir bulgu olmayıp (%3) atipik durumlarda ve başka bir patolojik süreçle komplike olduğunda (bakteriyel enfeksiyon süperpozisyonu ya da zeminde kardiyak konjesyon benzeri bir durumun olması) görülmektedir. Hastalığın erken döneminde akciğerde özellikle de alt lobların posterior subplevral kısımlarında oluşan ve dikkatli bakılmazsa gözden kaçarak plevral kalınlaşma yada yer çekiminin oluşturduğu parankimal konjesyon (dependan yoğunluk artımı) ile karışabilecek buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulum akciğer grafisinde büyük olasılıkla görülemeyebilir. Bundan dolayı akciğer grafisinin duyarlılığı düşük olduğu için, grafinin normal olması COVID-19 pnömonisini ekarte ettirmez (29).



Resim1: Solda direkt akciğer grafisinde, sağda ise parankim penceresinde koronal reformat BT görüntüsünde infiltrasyonlar gösterilmiştir(10).

Yeni koronavirüs hastalığı tüm dünyada ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu hastalarda özellikle toraks BT tetkiki oldukça sık yapılmakta olup; pnömoni teşhisi ve yaygınlığının değerlendirilmesinde, olası komplikasyonların araştırılmasında ve hastaların takibinde önemli yararlar sağlamaktadır. Ancak standart doz BT radyasyon maruziyeti açısından risk taşımaktadır.

Bu durumda radyasyonu dozu açısından en güvenilir yöntem düşük doz BT'dir. Tablo 1'de düşük doz BT, standart doz BT ve direkt grafiye ait doz değerleri özetlenmiştir.

Yöntem Yaklaşık etkin radyasyon dozu (mSv)*	
Direkt akciğer grafisi	0,1
Düşük doz BT	1
Standart doz BT	5

Tablo 1. Direkt grafi, düşük doz BT ve standart doz BT'ye ait radyasyon dozlarının mSv birimi olarak karşılaştırılması (mSv=miliSievert).

Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP)'nun verilerine göre 1 mSv radyasyon, tahmini olarak 1 milyon kişide 50 adet ek öldürücü kansere neden olma potansiyeline sahiptir. Bu hesaba göre doz kontrolü yapmadan toraks ve abdomen BT tetkiki yapılan (yaklaşık 10 mSv) her 2.000 kişiden bir tanesinde bu incelemeye kanser gelişebilme potansiyeli vardır (11).

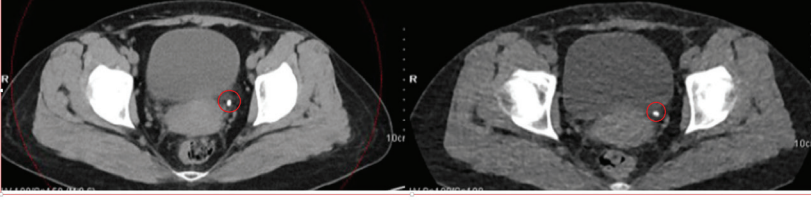
2.BT incelemede Doz Azaltma Stratejileri ve Düşük Doz BT Tekniği

Radyasyon içeren radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılan tetkiklerde hastaları radyasyon maruziyetinden olabildiğince koruma ve minimum doza maruz bırakma konusunda önemli iki temel unsur mevcuttur. Bu unsurlardan ilki yapılacak incelemenin mutlak gerekli olup olmadığının değerlendirilmesidir. Tetkikin vereceği faydalı sonuç diğer inceleme yöntemlerine oranla çok daha fazla olmalıdır ki, tetkikin yapılmasına değerlidir. Bu durum AHARA (Benefits as High as Reasonably Achievable) kavramı olarak ifade edilir. Eğer inceleme yapılacaksa optimum yapılmalıdır; doz minimum (ALARA-Dose as Low as Reasonably Achievable) ve yapılan işlemin güvenliğinden ödün vermeden (ASARA-Procedures as Safe as Reasonably Achievable) yapılması esastır. Hastanın alacağı dozu alınabilecek en alt düzeye indirmek amacıyla incelemeyi talep eden doktor ve tetkikten sorumlu radyolog ve ekibi (tekniker vs) bu konuda bilinçli olmalı, yapılacak uygulamaların belli yol

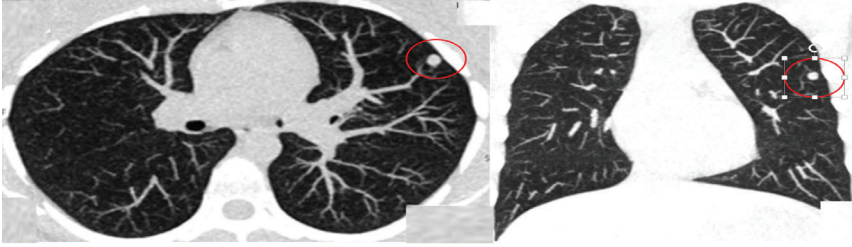
haritasına göre yapılması gerekir (13, 14, 15). Maruz kalınan radyasyon dozunu azaltma stratejilerinde dikkat edilmesi gereken konu başlıkları kabaca;

1. Tetkik endikasyonunu en uygun şekilde belirlemek
2. İncelemek alanı en dar bölgeyi radyasyona maruz bırakacak şekilde sınırlamak
3. Aynı bölgeyi birden çok fazda (arteryel, venöz, parankim fazı vs) incelemekten, çok gerek olmadıkça kaçınmak
4. Kontrol BT incelemesinden olabildiğince kaçınmak
5. X-Işını filtre etmek
6. Koruyucu kullanmak
7. Adaptiv kolimasyon kullanmak
8. Dönüş zamanı ve pitch değeriyle oynamak
9. Doz azaltacak şekilde, görüntü kalitesinden ödün vermeksizin uygun tüp akımı (mA), tüp gerilimi (kilovolt-kV) ve tüp akımı ışınlama süresi (mAs) belirlemek
10. Otomatik tüp akım modülasyon (OTAM) sistemlerini ve doz kontrol-takip sistemlerini kullanmak

Düşük doz BT en basit teknik tanımıyla; normal standart doz bilgisayarlı tomografiye göre hastaya daha az radyasyon veren, ancak teşhis için yeterli görüntü kalitesinden ödün vermeden görüntü alınmasını sağlayan bilgisayarlı tomografi yöntemidir. Akciğer içindeki bir kanser odağının saptanabilmesi lezyon ile çevre doku arasında yaratılan kontrasta bağlıdır. Düşük doz bilgisayarlı tomografi tekniğinde zaman bağlı röntgen tüp akım değeri (mAs) 250 mAs değerinden 50 mAs değerine indirilmektedir. Bu uygulama uygulanan radyasyon dozunda ciddi bir azaltma yaratırken, akciğerdeki kitle ya da nodülün tespitinde önem taşıyan doku kontrastında anlamlı kayba neden olmamaktadır. Normalde rutin kullanılan protokollerle bir akciğer tomografisinde alınan radyasyon dozu ortalama 5 mSv düzeyindedir. Düşük doz bilgisayarlı tomografi uygulamasında ise bu değer standart dozun yaklaşık en az %20'si düzeyine düşmekte ve ortalama 1 mSv olmaktadır (12). Ultra düşük dozda ise daha düşük düzeylerde radyasyon maruziyeti mevcuttur. Tanısal olarak kalite bozulmadığı sürece düşük doz BT tetkiki kullanmak hasta açısından radyasyon dozuna maruziyeti azalttığı için faydalı bir yöntemdir (Resim 2 ve Resim3)(17).



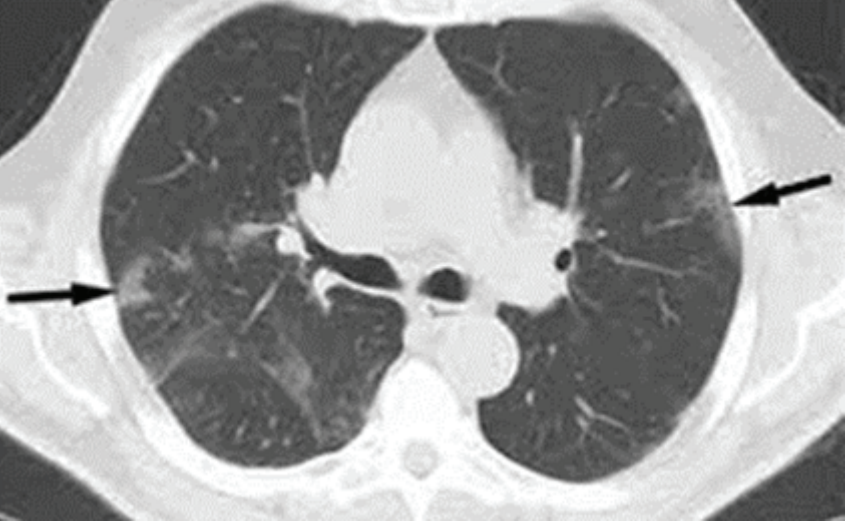
Resim 2. Aynı olguya ait aksiyel düzlem abdomen penceresinde iki ayrı BT kesit görüntüsü. Sol alt kadranda ağrıyla başvuran hastaya standart dozda yapılan incelemede (soldaki görüntü) etkin doz 4,7 mSv, sol üreterin alt ucuna uyabilecek yerde milimetrik kalsifik dansite mevcuttur. Düşük dozda yapılan kontrol tetkikte (sağdaki görüntü) etkin doz 0,17 mSv'dir. Dozdaki azalma oranı 1/27'dir. Düşük dozda görüntü kalitesi bozulmuş ancak, diagnostik açıdan tolere edilebilir düzeydedir. Kalsifik dansitedeki muhtemel taş ile uyumlu lezyon (kırmızı daire) aynı şekilde değerlendirilebilmiştir (17).



Resim 3. Sol akciğerde üst lob ön yan bölgede nodül (kırmızı daire içinde) olan hastada ultra düşük doz toraks BT protokolünde yapılan inceleme. Skenogram hariç etkin doz değeri 0,0714 mSv olup bu değer ortalama 0,05 mSv dozlarında radyasyon maruziyetine neden olan bir direkt akciğer radyografisinin verdiği doz değerine oldukça yakın bir değerdir (17).

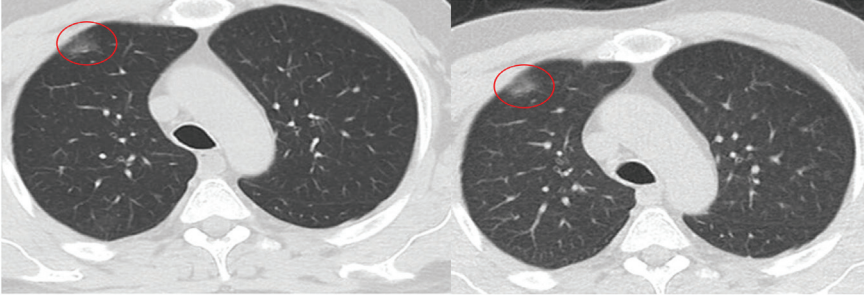
Yukarıdaki her iki örnekte de tanısal kalite bozulmaksızın lezyonlar saptanabilmiş buna karşın hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunda mükemmel bir azalma sağlanmıştır.

BT çekiminde standart doz mu, yoksa düşük doz mu kullanılması güncel pratikte oldukça tartışmalı olmakla birlikte özellikle pediatrik popülasyonda düşük doz tercih edilmektedir. COVID-19 hastalığında tipik tutulum paterni olan buzlu cam (Resim 4) alanlarının ince kesit görüntülerde daha iyi değerlendirilebileceği göz önünde bulundurulmalı, gerekli olgularda 3 plan reformat görüntüler değerlendirmeye eklenmelidir. Düşük doz BT kullanımının tanıdan daha ziyade özellikle hastalık seyrinin radyolojik takibinin yapılmasında kullanılması önerilmektedir.

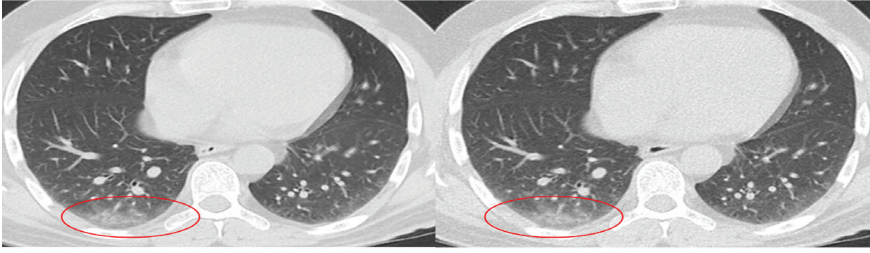


Resim 4. Aksiyel kesit toraks BT ,parankim penceresinde inceleme. COVID-19 tanılı olgunun tetkikinde görülen buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar (siyah oklar).

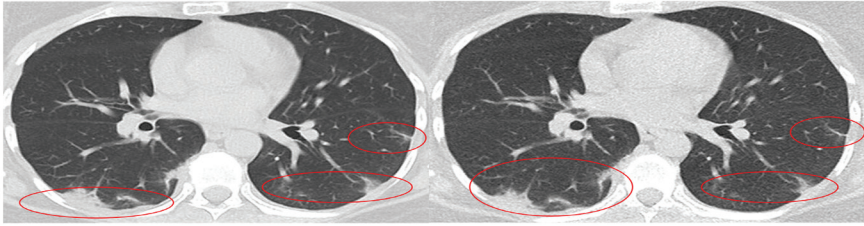
COVID-19'un akciğer tutulumunda oldukça önemli bir bulgu olan buzlu cam dansitesi düşük yoğunluklu flu bir lezyon olmasına rağmen çoğu olguda netlikle saptanabilmekte, böylece hastayı ilk tanıda dahi yüksek radyasyona maruz kalmaktan kurtarabilmektedir (Resim-5, Resim-6 ve Resim-7) (18).



Resim 5. COVID-19 tanılı aynı olguya ait aynı düzeyden geçen aksiyel kesit toraks BT incelemesine ait, parankim penceresinde tetkik görüntüleri; soldakinde standart doz inceleme tekniği, sağdakinde ise düşük doz uygulanmasına rağmen sağ akciğer üst lob anterolateraldeki subplevral buzlu cam dansiteleri (kırmızı daire içinde) her iki yöntemle yapılan incelemede de net şekilde görülebilmektedir (18).



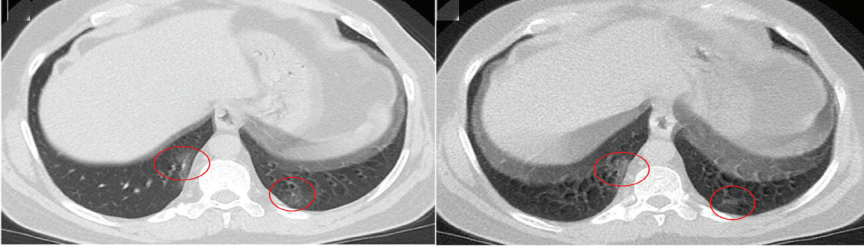
Resim 6. COVID-19 tanılı aynı olguya ait aynı düzeyden geçen aksiyel kesit toraks BT incelemesine ait, parankim penceresinde tetkik görüntüleri; soldakinde standart doz inceleme tekniği, sağdakinde ise düşük doz uygulanmasına rağmen sağ akciğer alt lob posteriorda subplevral bölgedeki buzlu cam dansite alanı (kırmızı oval içinde) her iki yöntemle yapılan incelemede de net şekilde görülebilmektedir(18).



Resim 7. COVID-19 tanılı aynı olguya ait aynı düzeyden geçen aksiyel kesit toraks BT incelemesine ait, parankim penceresinde tetkik görüntüleri; soldakinde standart doz inceleme tekniği, sağdakinde ise düşük doz uygulanmasına rağmen sağda daha belirgin her iki akciğer alt lob posteriorda subplevral bölgedeki yamalı ve lineer konsolidasyonlar (kırmızı oval içinde) her iki yöntemle yapılan incelemede de net şekilde görülebilmektedir(18).

Düşük doz BT, radyasyon maruziyetini her ne kadar azaltıyor olsa da bu teknikle yapılan çekimde, COVID-19 özelinde, akciğer direkt grafisindeki muhtemel diagnostik yetersizlik kadar olmasa da; çok flu ve erken tutulum dönemindeki buzlu cam opasitelerinin görülemeyebileceği ya da saptansa bile daha hafif bir form veya düşük skorda klasifiye edilebileceği akılda tutulmalıdır; çünkü düşük doz kullanılmasında en önemli problem silik buzlu cam alanlarının gözden kaçabilmesi ve hastalığın radyolojik bulgularını daha masum gösterme ihtimalidir (Resim 8) (18). PCR testi negatif ancak ısrarla enfekte olduğu düşünülen erişkin bir olguda normal doz toraks BT önerilirken, temaslı ve semptomatik, muhtemel enfekte bir pediatrik olguda düşük doz BT çekimi önerilir. BT incelemesinin gerektiği durumlarda direkt grafi mevcut ve bulgular saptanabiliyorsa, hastanın yaşı genç ve semptomları da flu ise, düşük doz BT; takip için de düşük doz BT çekilebileceği bildirilmiştir. Direkt grafide

anormallik yokken ve BT'den beklentimiz küçük de olsa parankim lezyonu görmek ise, hasta kilolu veya yaşlı ise standart doz BT çekilebilir (12). Güncel pratikte, ateşi olup öksürüğü olmayan, akciğer grafisi doğal olsa bile şüpheli hastalarda düşük doz kontrastsız toraks BT; ateşi ve öksürüğü olan, 50 yaş üzeri veya komorbid hastalığı olan hastalarda ise tam doz kontrastsız toraks BT tetkikinin yapılması önerilmektedir (16).



Resim 8. COVID-19 tanılı aynı olguya ait aynı düzeyden geçen aksiyel kesit toraks BT incelemesine ait, parankim penceresinde tetkik görüntüleri; solda standart doz inceleme tekniği, sağda ise düşük doz uygulanmasına rağmen sağda daha belirgin her iki akciğer alt lob bazallerde sağ akciğerde anteromedialde, sol akciğerde ise posteriorda buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar (kırmızı yuvarlak içinde) mevcut olup iki ayrı radyolog tarafından raporlanan bu olgulardan sağda olan düşük doz tekniğiyle yapılan çekim daha hafif formda ve düşük skorlu olarak bildirilmiştir(18).

Düşük doz BT radyasyon maruziyetini tanısal kaliteyi tolere edilecek sınırlarda düşürerek, pandemi döneminde belli endikasyonlarda tanı ve takiplerin büyük çoğunda güvenli bir şekilde radyolojik inceleme yapılarak böylece de tanı ve tedavi yönetimi ile takiplere imkan sağlayagelmiştir. Bu imkan çerçevesinde yüksek doz radyasyonun oluşturacağı riskler tümüyle elimine edilmemiş olsa da oldukça azalmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.WJ Guan, ZY Ni, Y Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382 (18):1708-1720.
- 2.Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-711.
- 3.Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
- 4.Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- 5.Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020; 221(11):1757-1761. doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
- 6.Kang Z, Li X, Zhou S. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. *Eur Radiol* 2020;30:4356–7.
- 7.Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296:115–7.
- 8.Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;296:41–5
- 9.Sağlık Bakanlığı COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması; 9 Mart 2021
- 10.Kanne vd., 2021; pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2021204522
- 11.International Commission on Radiological Protection. ICRP-60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Oxford, UK: Pergamon Press; 1991.
12. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020;296:113–4.
- 13.Başekim CÇ. Radyasyon doz kontrolü ve doz azaltma yöntemleri-pediyatrik BT inceleme. *Türkiye Klinikleri Radyoloji Özel Sayısı* 2011; 4: 69-73.
- 14.Ceyhan M. Pediyatrik BT incelemelerinde radyasyon dozu. *TRD İzmir Şubesi Pediyatrik Radyoloji Sempozyumu Kitabı* 2009; 47-9
- 15.Slovis TL. The ALARA concept in pediatric CT: Myth or reality? *Radiology* 2002;223:5-6.

- 16.Özdemir M, Taydas O, Öztürk MH. COVID-19 Enfeksiyonunda Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları. J Biotechnol and Strategic Health Res 2020;1:91–6.
- 17.<https://turkradyolojiseminerleri.org/Content/files/sayilar/24/129-147.pdf;page 131>
- 18.Tabatabei vd. , 2020; A low-dose chest CT protocol for the diagnosis of COVID-19 pneumonia: a prospective study; doi: 10.1007/s10140-020-01838-6



BÖLÜM 3

SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME KAPSAMINDA YAPILAN TEZ ÇALIŞMALARININ ANALİZİ

Fatma Özlem YILMAZ¹ Adil AYDOĞDU²,

1 Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi SBF Sağlık Yönetimi Bölümü, Orcid: 0000-0002-0059-7949

2 Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi SBF Sağlık Yönetimi Bölümü, Orcid: 0000-0003-3940-9412

1. GİRİŞ

Ortaya çıktığı günden bugüne yeryüzündeki tüm sistemleri ve işleyişlerini etkileyen, pek çok tanımın tekrardan yapılmasına neden olan teknoloji her geçen gün gelişmeye ve beraberinde de pek çok yeniliği getirmeye devam etmektedir. Teknoloji tüm bilimsel sistemleri yeniden şekillendirdiği gibi, tıp biliminde de önemli gelişmelere ve değişimlere katkı sunmuştur. Tıp biliminde yaşanan teknolojik gelişmeler sadece tıbbi bakım hizmetlerinin sunulmasıyla sınırlı kalmamış, geliştirilen otomasyon sistemleri ile yönetim sistemlerine entegre edilerek sağlık hizmetlerinin yönetiminde de kullanılır hale gelmiştir.

Küresel nüfusun hızla artıyor oluşu, küreselleşmenin etkisi ile bireylerin istek beklenti ve ihtiyaçlarının çeşitlenmesi ve tüm bu gelişmelerden hareketle kıt kaynakların etkin kullanımı sorunu, hükümetleri israftan kaçınmaya ve tasarruf etmeye yönlendirmiştir (Tengilimoğlu, 2010). Sağlık sektöründe yaşanan gelişmelere ve sağlığa erişimde yaşanan olumsuzlukların büyük oranda giderilmiş olmasına bağlı olarak talebin artması, beraberinde kaynakların aşırı kullanımını getirmiş, sağlığa ayrılan bütçeler küçümsenemeyecek boyutlara ulaşmıştır (Frenk & Gómez Dantés, 2002). Bu yüzden atılan tasarruf adımları, her alanda olduğu gibi sağlık sektöründe de kendini göstermiştir. Bu doğrultuda sağlık yöneticileri, artan ekonomik baskılar ile kaliteli ve verimli sağlık hizmeti sunumu ile karşı karşıya kalmaktadır (Jakab ve diğ., 2000).

Sağlıkta verimliliğin artması, öncelikle en doğru yöntemlerin araştırılması ve elde edilen veriler ışığında en uygun yöntemlerin kullanılması yoluyla mümkündür. Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) 1975 yılından beri kullanılan, tüm paydaşlara maksimum düzeyde kaliteli sağlık hizmeti sunmayı hedefleyen ve tıbbi teknoloji kullanımı, fiyatlandırma ve geri ödeme konularında alınan kararlara bilimsel bir temel sunan bir yöntemdir (Camuz Berber ve diğ., 2019).

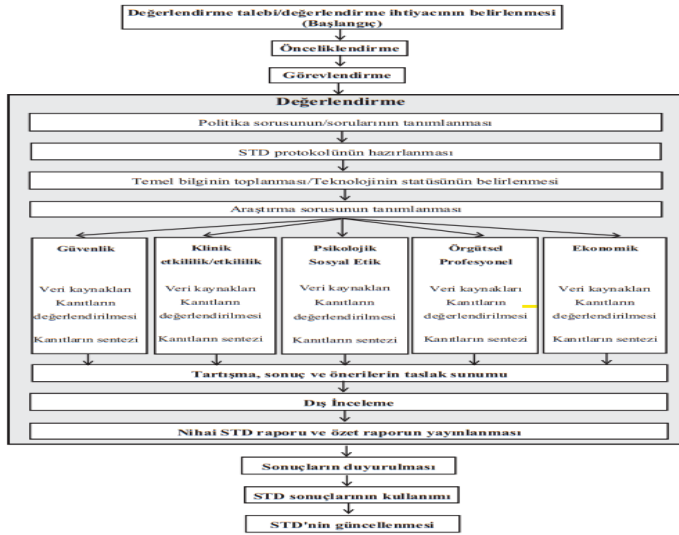
Draborg ve arkadaşları (2005) STD'yi, öncelikli amacı sağlık teknolojisi ile ilgili kararlara yardımcı olmak amacıyla teknoloji kullanımının kısa ve uzun vadeli sonuçlarını irdeleyen bir politika araştırması yaklaşımı olarak nitelerken; Hutton ve arkadaşları (2006) ise STD'yi, sağlıkta kullanılan teknolojilerin etkilerini inceleyerek teknolojilerin kabulü, reddi veya uyarlanması konusunda rasyonel karar verme konusunda bilgi sağlayan yaklaşımdır şeklinde açıklamışlardır.

EUnetHTA (Avrupa Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi Ağı)'ya göre STD, sağlık teknolojisinin kullanımında; sağlık problemi ve teknolojinin mevcut kullanımı, teknolojinin tanımı ve teknik özellikleri, güvenlik, sosyal, ekonomik, yasal ve etik yönleri ile ilgili bilgileri sistematik, şeffaf, tarafsız, etkili bir şekilde özetleyen multidisipliner bir işlem olarak tanımlanmaktadır (Yiğit & Erdem, 2016). Literatürde STD hakkında daha birçok tanım mevcuttur. Tanımlardan da anlaşılacağı üzere STD özetle, bir bireyin sağlık

sistemine dahil olduğu ilk andan itibaren harekete geçen en basit sistemin işleyişinden başlayarak, tüm süreci teknolojik imkanlar vasıtasıyla maksimum verimlilikte kullanabilme yeteneği kazandırma amacını taşımaktadır.

Günümüzde giderek daha önemli bir hale gelen STD, sağlık kurum veya kuruluşlarında kullanılan veya kullanılması muhtemel sağlık teknolojisi, tıbbi malzeme, tıbbi cihaz, ilaç, yazılım, tıbbi tedavi ve tanısal materyalleri; teknoloji, güvenlik, etik, klinik etkililik, ekonomik, organizasyonel, yasal ve sosyal boyutlarıyla değerlendirmektedir (Banta, 2003; Camuz Berber ve diğ., 2019). Ayrıca STD kapsamındaki işlemler sağlık sistemleri içerisinde incelendiğinde, bu işlemlerin çalışanlar tarafından farklı amaçlarla ve birçok kez rutin, resmi işlem olarak benimsendiği bilinmektedir (Banta, 2003). Bunun yanında pek çok sağlık çalışanının ve hatta yöneticilerin STD hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları da literatürdeki çalışmalarda ortaya konmuştur. Bunun aksine sağlıkta maliyetleri oldukça yüksek teknolojilerin kullanılıyor olması ise STD'nin bilinçli bir süreç olarak ele alınmasını gerektiren en önemli nedendir (adhophpta.eu).

Diğer yandan STD, kanıta dayalı tıp kavramı ile ayrılmaktadır. STD'nin kanıta dayalı tıp ile ayrıştığı en temel nokta STD'nin politika yapıcılara, kanıta dayalı tıbbın ise daha çok klinisyenlere hitap etmesidir. Yani STD karar vericilerin karar verme süreçlerine odaklanırken, kanıta dayalı tıpta klinisyenlerin klinik karar verme süreçleri etkilenir (Örneğin, kullanılacak teknoloji, kullanılacak tedavi yöntemi gibi) Belirli teknolojiler ile ilgili olarak elde edilen kanıtlar, yönergelerin hazırlanmasında veya kalite standartlarının oluşturulmasında etkili olabilmektedir (Busse ve diğ., 2002). Bununla birlikte STD ile kanıta dayalı tıp uygulamalarının bir diğer önemli farkı da STD'nin çok boyutlu ve karmaşık bir işlem sürecine sahip olmasıdır (Şekil1).



Şekil 1. STD Süreci (Garrido ve diğ., 2008; Akt., Tatar & Wertheimer, 2010).

STD'nin ortaya koyduğu bulgular, sağlığı geliştirici harcamaların ne yönde yapılması gerektiğinin belirlenmesinde (örneğin, sağlıklı yaşlanmayı sağlayıcı önlemler almak mı yoksa tıbbi hizmetlere yatırım yapmak mı sağlığı daha çok geliştirir?); Kamu ile özel sağlık sunumu arasında kurulacak dengenin oluşturulmasında; sevk zinciri arasındaki ilişkinin kurulmasında; sağlığı koruma, geliştirme, tanı, tedavi, rehabilitasyon ve sosyal destek arasındaki dengenin oluşturulmasında; tedavilerin önceliklendirilmesinde; sağlık personeline yapılacak ödemelerde; adaletli bir ceza ödül sisteminin kurulmasında ve buna benzer ülke sağlık sistemi üzerinde doğrudan etkili politikaların geliştirilmesinde kullanılabilmektedir (Maynard & McDaid, 2003).

Öte yandan son yıllarda STD dendiğinde akla yeni teknolojilerin değerlendirilmesi gelmekle beraber bu algıda bir yanlışlık söz konusudur. Günümüzde, yapılan çalışmalarda yeni teknolojiler üzerinden değerlendirmeler yapılması bu yanlış algının en temel nedenidir. Bu yanlış algının aksine STD yalnızca yeni teknolojilerin değerlendirilmesinde değil, geçmişte etkisi araştırılamayan fakat günümüzde hala kullanım alanına sahip eski teknolojilerin etkilerinin değerlendirilmesinde de kullanılmakta ve bu teknolojiler hakkında maliyet, maliyet etkililik, güvenlik, etkinlik, klinik etkililik gibi konularda değerli geri dönütler sağlamaktadır. Bu dönütlerden oluşan katkılar, güvenliği veya etkililiği (faydası) şüpheli olan teknolojilerin belirlenmesinde, hem de sağlık hizmetlerinde standartların belirlenerek, klinik uygulama yönergelerinin hazırlanmasında etkin rol oynayabilmektedir (Tatar & Wertheimer, 2010).

STD dünyadaki pek çok ülkede kamu eliyle profesyonel bir şekilde uzun yıllardan bu yana süregelen bir süreç olup, konuyla ilgili son yıllarda Türkiye'de de kamu tarafından çeşitli adımlar atılmıştır. STD'ye dünyada giderek artan ilgiye paralel olarak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nda da STD kapsamında çeşitli faaliyetler yürütülmektedir. Bu kapsamda Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı kurulmuş, çeşitli konularda yönergeler ve değerlendirmeler yapılmıştır (<https://shgmargestddb.saglik.gov.tr/>). (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. Bazı Gelişmiş Ülkelerde STD İle İlgili Kurum ve Kuruluşlar (Sorenson ve diğ., 2008; <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr/>).

Ülke	Sorumlu STD Kurum-Kuruluşları
Avusturya	Avusturya Sosyal Sigorta Kurumu Federasyonu/İlaç Değerlendirme Komitesi
Almanya	Federal Birleşik Komite/Sağlık Hizmetlerinde Kalite ve Verimlilik Enstitüsü/Alman Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Ajansı
Belçika	Ulusal Hastalık ve Sakatlık Sigortası Kurumu/İlaç Geri Ödeme Komisyonu
Danimarka	Geri Ödeme Komitesi/Danimarka Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Merkezi
Finlandiya	İlaç Fiyatlandırma Kurulu/Finlandiya Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi Ofisi
Fransa	Sağlık Ürünleri Ekonomik Komitesi/Şeffaflık Komisyonu
Hollanda	İlaç Bakım Komitesi/Sağlık Hizmetleri Sigorta Kurulu
İtalya	İlaç Komitesi/İtalya İlaç Kurumu
UK (İngiltere)	NICE/Ulusal Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Koordinasyon Merkezi/İskoç İlaç Konsorsiyumu
İspanya	İspanya Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Ajansı/Katalan Sağlık Teknolojisi Değerlendirme ve Araştırma Kurumu
İsveç	İlaç Fayda Kurulu/İsveç Sağlık Hizmetlerinde Teknoloji Değerlendirme Konseyi
İsviçre	Halk Sağlığı Federal Ofisi/Konfederal İlaç Komisyonu
Norveç	İlaç Fiyatlandırma Kurulu/Norveç İlaç Kurumu
Türkiye	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü/Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

STD süreci sadece sağlık profesyonelleri tarafından değil sağlık sistemi içerisinde var olan tüm paydaşlar tarafından gerçekleştirilebileceği gibi, süreç sonucunda elde edilen bulgular da sağlık sistemi içerisindeki pek çok paydaş tarafından kullanılabilir niteliktedir. Örneğin, tıbbi sarf malzeme üreten ve satış aşamasında yer alan firmalar; sağlık taraması, bağışıklama gibi halk sağlığı planlaması ile ilgilenen otoriteler; hastanın tıbbi ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik seçim yapma durumunda olan hekim ve hastalar; sağlık teknolojisinin kullanımı ve seçiminde karar veren hasta, hekim ve yöneticiler; sağlık hizmetlerinde finansman sağlayan (SGK, Sağlık Bakanlığı gibi) otoriteler STD çalışmaları kapsamında elde edilen bilimsel verilerden yararlanmaktadır (<https://htai.org/about-htai/>). Bu doğrultuda Tablo 2.'de yer alan çalışmalar incelendiğinde, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yapılan çalışmaların daha çok tıbbi amaçlarla yapıldığı, İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yapılan çalışmaların ise maliyet ve organizasyonel boyutlarda ele alındığı görülmektedir.

Tablo 2. Sağlık Bakanlığı'nda STD Kapsamında Yapılan Çalışmalar (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2022; SHGM (2), 2022).

	Çalışma	Yıl	Güvenlik	Klinik Etkililik	Maliyet	Maliyet Etkililik	Sosyal, Yasal, Etik	Organizasyonel
Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (AGSTD Daire Başk.) (13)	Vasküler Erektile Bozuklukta Düşük Yoğunluklu Elektro Şok Dalga (EŞD) Terapisi konulu STD Raporu	2013		x				
	Türkiye' de Obezite Cerrahisinin Obezite Tedavisindeki Yeri konulu STD Raporu	2014	x	x	x	x	x	x
	Sigarayla Bırakma Destek Programının Maliyet Etkililik Analizi konulu STD Raporu	2014	Rapora Ulaşılmadı					
	Respiratuar Sinsityal Virüs Enfeksiyonlarında Profilaktik Palivizumab Kullanımı konulu STD Raporu	2015	Rapora Ulaşılmadı					
	Hepatit C Tedavisinde Doğrudan Etkili Antiviraller konulu STD Raporu (EUNETHTA)	2015	x	x				
	Dirençli veya Tekrarlayan Bening Özafagial Darlığın Tedavisinde Biyoparçalanır Stentler konulu STD Raporu (EUNETHTA)	2015	x	x				
	Kardiyak Aritmi Tanısında Mobil Kardiyak Telemetrik Monitorizasyon konulu STD Raporu	2016	Rapora Ulaşılmadı					
	Periton Diyalizinin Böbrek Yetmezliği Tedavisindeki Yeri konulu STD Raporu	2017	x	x	x	x	x	x
	Tek Kullanımlık Sünnet Aletlerinin Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Analizi	2018	x	x	x	x	x	x
	Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu	2018	x	x	x	x		x
	Sepsiste Etkenin Tanımlanması İçin Kan Örneğinde Kullanılan Moleküler Hızlı Tanı Testleri Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu	2019	x	x	x	x		
	Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Sentetik Ve Biyolojik Antiromatizmal İlaçlar Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu	2019	x	x	x	x	x	x
	Gebelikte Fetal Kromozomal Anomali Taraması Amacıyla Uygulanan Testlerin Etkililik Analizi	2020	x	x	x	x		x
Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (5)	Kamu Müdahalelerinin 2008-2013 Dönemindeki Değer Bazında İlk 100 İlaç Üzerine Etkilerinin Analizi	2014			x			x
	2014 Yılında Değer Bazında En Yüksek Satış Tutarına Sahip İlk 100 İlacın Değerlendirilmesi ve 2012-2013 Yılları ile Karşılaştırılması	2016			x			x
	Kronik Hastalıklarda Kullanılan Sabit Doz Kombine İlaçlara İlişkin Maliyet Değerlendirmesi ve Bütçe Etkisi Analizi	2016			x			x
	Türkiye İlaç Pazarındaki Değer Bazında Yüksek Satışa Sahip İlaçların Farmaekonomik Açısından Değerlendirilmesi: 2006-2015 Dönemi	2016			x			x
	Solumun Yolu Hastalıklarında Kullanılan İnhaler Tedavilerin Maliyetlerinin Değerlendirilmesi: 1998-2015 Dönemi	2017			x			x

Türkiye’de STD kapsamında yapılan çalışmalara örnek olarak, sonraları Ankara Şehir Hastanesi’ne nakledilerek kapatılan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 2012 yılında kurulan Ankara Numune Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi (ANHTA) tarafından yapılan çalışmalar gösterilebilir. ANHTA, STD kapsamında çeşitli çalışmalar yaparak hastanede önemli tıbbi, idari, teknolojik ve ekonomik çıktılar elde etmişler ve bu yolla önemli tasarruflar sağlamışlardır (ANHTA STD Raporu, 2013).

Türkiye’de yıllar boyunca pek çok araştırmacı tarafından STD kapsamına alınabilecek birçok çalışma yapılmış (yüksek lisans tezi, doktora tezi, uzmanlık tezi, araştırma raporları, yönerge çalışmaları vb.), fakat bu çalışmalar STD kapsamında değerlendirilmemiştir. STD’nin yöntem olarak çok boyutlu ve sistematik olması, karar vericiler için çok yönlü düşünme neticesinde bilimsel kanıtlar sunması, bu konuda değerlendirilebilecek çalışmaların bir araya getirilerek incelenmesini, STD’nin öneminin daha iyi anlaşılabilmesi açısından değerlidir. Bu kapsamda bu çalışmada YÖKTEZ’de yayımlanmış ve STD kapsamında değerlendirilebilecek tezlerin bibliyometrik olarak incelenmesi ve ortaya Türkiye’de STD’nin gelişimine dair ipuçları koymak amaçlanmıştır.

2. YÖNTEM

Araştırmanın amacına yönelik olarak Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi (YÖKTEZ) web sitesinde 01.01.2022 tarihine kadar olan yayınlanmış tezler çeşitli anahtar kelimelerle incelenmiştir. Bu kapsamda STD kapsamında değerlendirilebilecek anahtar kelimeler belirlenmiş, elde edilen tezler listelenmiştir. Kullanılan anahtar kelimeler Tablo 3’te verilmiştir. Anahtar kelimelerin seçiminde STD kapsamında yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılan terimler göz önüne alınmıştır.

Araştırmada genel erişime açık veriler kullanıldığından, etik kurul onayı gerekmemektedir.

Tablo 3. İnceleme Aşamasında Kullanılan Anahtar Kelimeler (YÖKTEZ, 2022)

STD	Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Sağlık Teknolojileri değerlendirme Sağlık Teknolojileri	Health Technology Technology assesment Health Technology assesment
Teknoloji	Technology	Technology
Bilişim	Sağlık bilişimi Sağlık bilişim	Bilişim
Bilgi Sistemleri	Sağlık bilgi sistemleri Sağlık sistemleri	Bilgi sistemleri
Maliyet	Maliyet etkililik Maliyet etkililik analizi Maliyet fayda analizi Maliyet analizi	Maliyet minimizasyonu Maliyet yararlanım Ekonomik değerlendirme yöntemleri
Gereksizlik	Gereksiz kullanım Gereksizlik Gereksiz test Gereksiz görüntüleme	Gereksiz laboratuvar Gereksiz test istemi Gereksiz istem Akılcı

Araştırmada kullanılan anahtar kelimeler, 6 genel başlık altında gruplandırılmıştır. İnceleme aşamasında diğer STD kapsamına alınacak tezleri diğer konularda yazılmış olan tezlerden ayırabilmek amacıyla, “sağlık, health, hastane, hospital, hasta, patient” kelimeleri ile kısıtlanmıştır. Farklı anahtar kelimelerle yapılan arama neticesinde ortaya çıkan benzer sonuçlar ayıklanarak nihai sonuçlar tablo haline getirilmiştir.

Elde edilen tabloya, tezlerin yayınlanma tarihleri, anabilim dalları ve konuları eklenerek, elde edilen veriler Microsoft Office Excell programı kullanılarak analiz edilmiştir.

3. BULGULAR

Araştırma kapsamında yayımlanan tezler, tez türüne, yayın yılına ve yayımlandıkları anabilim dalına göre incelenmiştir. Araştırma sonucunda elde edilen bulgular tablo haline getirilerek, aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

Tablo 4. Araştırma Kapsamında Yayımlanmış Tezlerin Yıllar İtibariyle Tez Türüne Göre Dağılımı

Yıl	Uzmanlık Tezi	Yüksek Lisans Tezi	Doktora Tezi	Toplam
1979	-	1	-	1
1982	1	1	-	2
1986	-	-	1	1
1992	-	1	-	1
1993	-	1	1	2
1995	-	1	-	1
1996	-	1	-	1
1998	-	1	1	2
1999	1	1	2	4
2000	2	-	-	2
2001	-	2	1	3
2003	-	-	2	2
2004	1	-	1	2
2005	1	1	-	2
2006	2	5	-	7
2007	-	1	-	1
2008	1	6	2	9
2009	3	4	1	8
2010	2	4	3	9
2011	2	1	-	3
2012	6	4	-	10
2013	2	8	3	13
2014	3	12	2	17
2015	5	9	1	15
2016	3	8	5	16
2017	5	5	3	13
2018	6	21	8	35
2019	9	28	2	39
2020	10	10	8	28

2021	9	12	1	22
Toplam	74	149	48	271

Araştırma kriterlerine uygun olarak elde edilen yayımlanmış tezlerin yıllar itibarıyla tez türüne göre dağılımı Tablo 4’te verilmiştir. Tablo 4’e göre 1979 ile 2021 yılları arasında toplamda 271 tez yayınlanmıştır. Bu tezlerin 74’ü uzmanlık tezi türünde yayınlanırken, 149’u yüksek lisans tezi, 48 ise doktora tezi türünde yayınlanmıştır. Tez sayıları yıllara göre incelendiğinde en fazla tezin 2019 yılında, tez türüne göre ise yüksek lisans tez türünde yazıldığı görülmüştür.

Tablo 5. Araştırma Kapsamında Yayımlanmış Tezlerin Anabilim Dalı Bazında Tez Türüne Göre Dağılımı

	Anabilim Dalı	Yüksek Lisans Tezi	Doktora Tezi	Toplam
1	Bilgi Teknolojileri	1	1	2
2	Bilgi ve Belge Yönetimi	1		1
3	Bilgisayar Mühendisliği	5	1	6
4	Bilişim Sistemleri	3	2	5
5	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	3	1	4
6	Çevre Mühendisliği	1		1
7	Ebelik	1		1
8	Eczacılık & Tıbbi Farmakoloji & Farmakognozi	8	5	13
9	Endüstri Mühendisliği	4	5	9
10	Enfeksiyon Hastalıkları	3		3
11	Fen Bilimleri ve Teknolojileri	1		1
12	Geriatrı	1		1
13	Halk Sağlığı	6	2	8
14	Hemşirelik & Hemşirelikte Yönetim	19	6	25
15	İşletme	9	8	17
16	İşletme - Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi	15	2	17
17	İşletme - Muhasebe ve Finans & Bankacılık	2	1	3
18	İşletme - Pazarlama	1	2	3
19	İşletme - Yönetim ve Organizasyon	2		2
20	Kamu Yönetimi		1	1
21	Lojistik ve Tedarik Zinciri Yönetimi		1	1
22	Maliye	1		1
23	Moleküler Tıp	1		1
24	Eğitim Bilimleri & Sağlık Eğitimi	1	1	2
25	Sağlık İstatistikleri ve Tıbbi Dokümantasyon	1		1
26	Sağlık Yönetimi	53	8	61
27	Sosyoloji		1	1
28	Tıp	1		1
29	Yazılım Mühendisliği	1		1
30	Yönetim Bilişim Sistemleri	3		3
31	Yöneylem Araştırması	1		1
	Tıpta Uzmanlık			74
	Toplam	149	48	271

Tablo 5’te anabilim dalı kapsamında tez türlerinin dağılımı verilmiştir. Tablo 5’e göre STD kapsamında 31 anabilim dalı altında 149’u yüksek lisans ve 48’i doktora düzeyinde olmak üzere toplamda 197; tıpta uzmanlık tezleri de dahil toplamda 271 tezin yayınlandığı görülmüştür.

Anabilim dalları altında yayınlanan tez sayıları kıyaslandığında, STD kapsamında en fazla tezin yayınlandığı ilk 3 bölüm sırasıyla Sağlık Yönetimi (61; 53 yüksek lisans, 8 doktora), Hemşirelik - Hemşirelikte Yönetim (25; 19 yüksek lisans, 6 doktora), İşletme (17; 9 yüksek lisans 8 doktora), Sağlık Kurumları İşletmeciliği (17; 15 yüksek lisans 2 doktora) olmuştur. Bununla birlikte yüksek lisans düzeyinde en fazla tez Sağlık Yönetimi ve Hemşirelikte Yönetim anabilim dallarında yazılırken, doktora düzeyinde en fazla tez İşletme ve Sağlık Yönetimi anabilim dalları altında yazılmıştır.

Tablo 6. Araştırma Kapsamında Yayınlanmış Tezlerin Arama Kriterleri ve Konularına Göre Dağılımı

Anahtar Kelime	Güvenlik	Klinik Etkililik	Maliyet	Maliyet Etkililik	Sosyal, Yasal, Etik	Organizasyonel, Bilgi, Tutum
STD		*	*	*		*
Teknoloji					*	*
Bilişim						*
Bilgi Sistemleri						*
Maliyet			*	*		*
Gereksizlik			*		*	*

Tablo 6’da YÖKTEZ’de yayımlanmış tezlerin araştırılması esnasında kullanılan anahtar kelimeler ve bu tezlerin STD kapsamında değerlendirildiği konu başlığına göre dağılımı verilmiştir. Buna göre STD (Sağlık Teknolojisi Değerlendirme) anahtar kelimesi ile arama yapıldığında elde edilen tezlerin daha çok klinik etkililik, maliyet, maliyet etkililik, organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu; teknoloji anahtar kelimesi ile arama yapıldığında elde edilen tezlerin daha çok sosyal-yasal-etik ve organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu; bilişim anahtar kelimesi ile arama yapıldığında elde edilen tezlerin daha çok organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu; bilgi sistemleri anahtar kelimesi ile arama yapıldığında elde edilen tezlerin daha çok organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu; maliyet anahtar kelimesi ile arama yapıldığında elde edilen tezlerin daha çok maliyet, maliyet etkililik, organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu ve organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu; gereksizlik anahtar kelimesi ile arama yapıldığında elde edilen tezlerin daha çok maliyet, sosyal-yasal-etik ve organizasyonel bilgi-tutum-davranış konularında olduğu görülmüştür.

4. SONUÇ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD), başta uluslararası olmak üzere gelişmiş birçok ülkede kurum kuruluş ve topluluklar tarafından uzun yıllardan bu yana uygulanan bir araçtır. Bunun yanında gelişmekte olan ülkelerde ise STD giderek daha fazla ilgi çekici bir hal almıştır. Her alanda artan maliyetler ve kur baskısı, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde sağlığın girdilerindeki pek çok aracın dışa bağımlılığıyla birleştiğinde, ülkelerin sağlık sektöründe de tasarrufa gitmesinin yolunu açmıştır. Maliyetleri düşürerek sağlıkta maksimum faydayı elde ederken; kaliteli, sürdürülebilir ve etkili bir hizmet sunabilmek amacıyla STD, mevcut durumu tespit etmek, farklı yöntemleri değerlendirmek, standardizasyon sağlamak gibi farklı konularda sık başvuru alan bir yöntem olmuştur.

Ülkemizde özellikle son yıllarda sıkça başvuru alan bir yöntem olmasına karşın STD'nin ne olduğu tam manasıyla bilinmemekte, bütüncül olarak kullanılması gereken yöntem, sınırlı konularda sınırlı amaçla kullanılan bir araç haline gelmektedir. STD'nin bütüncül bakış açısından uzaklaşılması, elde edilen sonuçların da sınırlı ve bütünden uzak bir hale bürünmesine yol açmaktadır. Ülkemizde bu yargıyı destekler nitelikte, Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşlar tarafından hazırlanan STD raporları incelendiğinde (Tablo 2), raporların daha çok klinik prosedürlerin oluşturulması ile ilgili olduğu görülmektedir.

YÖKTEZ, Türkiye'de yayınlanmış ve yapılan bilimsel araştırmalar içerisinde önemli yeri olan bir çeşitli tez çalışmalarının yayınlandığı bir platformdur. Bu çalışmada YÖKTEZ'de yayınlanan ve STD çalışmaları kapsamında değerlendirilebilecek konularda yazılan tezler analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular, STD konusunda yaşanan dağınıklığın yayımlanan tezlerde de kendini gösterdiğini ortaya koymuştur.

YÖKTEZ'de yer alan ve araştırma kapsamında değerlendirilen tezler yayım yılına göre incelendiğinde, STD kapsamında yayımlanan tezlerin, ilk olarak 1979 yılında yüksek lisans düzeyinde yayımlanmaya başladığı, bu tarihten itibaren ise tez çalışmalarının farklı tez türlerinde artarak devam ettiği görülmüştür (Tablo 4).

Araştırma kapsamında yayımlanmış tezlerin anabilim dalı bazında tez türüne göre dağılımı incelenmiş, tıpta uzmanlık tezleri de dahil olmak üzere toplamda 32 bölümde STD kapsamında çalışmaların yapıldığı görülmüştür. Elde edilen bu bulgu STD'nin kapsam genişliğinin kanıtlanması açısından önemli bir bulgu olmuştur. STD yalnızca sağlığın tıbbi yönünün iyileştirilmesi amacıyla kullanılan bir araç değil, sağlık sistemi içerisindeki tüm girdilerin (malzeme, iş gücü, erişim, ulaşım, maliyet, kalite, hasta güvenliği vb.) optimal düzeyde kullanılmasını sağlayan bir araç olarak

görölmelidir. Nitekim Tablo 5’te verilen tezlerin hazırlandığı anabilim dalları incelendiğinde, STD’nin çalışma konularının lojistik yönetiminden bilişim teknolojilerine, hemşirelikte yönetimden mühendisliğe, maliyeden sağlık yönetimine kadar pek çok disiplini ilgilendiren konulardan oluştuğu görölmüştür. Özetle STD, farklı bakış açılarını bir araya getirerek multidisipliner çalışmayı gerektiren bir konudur.

Tablo 6’da araştırma kapsamında yayımlanmış tezlerin arama kriterleri ve konularına göre dağılımı verilmiştir. Araştırma kapsamında yayımlanan tezlerde çalışılan konu başlıkları incelenmiş, STD anahtar kelimesi ile elde edilen tezlerin genellikle klinik etkililik, maliyet, maliyet etkililik, organizasyonel, bilgi, tutum davranışları ortaya koyma amacı taşıdığı görölrken; teknoloji anahtar kelimesiyle elde edilen tezlerin genellikle sosyal, yasal, etik ve organizasyonel, bilgi, tutum davranışları ortaya koyma; bilişim anahtar kelimesi ile elde edilen tezlerin genellikle organizasyonel, bilgi, tutum davranışları ortaya koyma; bilgi sistemleri anahtar kelimesi ile elde edilen tezlerin genellikle organizasyonel, bilgi, tutum davranışları ortaya koyma; maliyet anahtar kelimesi ile elde edilen tezlerin genellikle maliyet, maliyet etkililik ve organizasyonel, bilgi, tutum davranışları ortaya koyma; gereksizlik anahtar kelimesi ile elde edilen tezlerin genellikle maliyet, sosyal, yasal, etik ve organizasyonel, bilgi, tutum davranışları ortaya koyma amacı taşıdığı görölmüştür. Bu kapsamda en dikkat çekici bulgu STD kapsamında yapılan çalışmaların çoğunun çalışanların veya yetkililerin STD kapsamında bilgi düzeylerinin tespit edilmeye çalışılması olmuştur. Araştırmacıların araştırmaları neticesinde pek çok sağlık çalışanının STD kavramı hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olmamakla birlikte STD uygulamalarını kullandıklarını iletmeleri bu çalışma bulgularını destekler niteliktedir (Dilmaç, 2019; Erişen, 2018).

Araştırma sonucunda elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ölkemizde Sağlık Teknolojisi Değerlendirme kavramı altında ifade edilen faaliyetlerin bilinenin aksine çok daha eski yıllara dayandığı (1979); STD kapsamında yapılan çalışma sonuçlarıyla paralel olarak bu kapsamda yapılan tez çalışmalarında da bütüncül bir bakış açısının olmadığı; STD’nin sadece tek bir anabilim dalının veya çalışma konusu değil multidisipliner çalışmaya uygun bir konu olduğu; STD’nin artık amacına daha uygun şekilde uygulanmasının ve bu uygulamaların sadece bilgi tutum düşünce değil, sağlık sistemlerinde olumlu yönde yol gösterici bir kanıt niteliğinde olması gerekliliği sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKÇA

- Avrupa Birliğinde Hastane Tabanlı Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirmesinin Benimsenmesi Projesi. <http://www.adhopta.eu/node/114> Erişim Tarihi. 17.02.2022.
- Banta, D. (2003). The development of health technology assessment. *Health policy*, 63(2), 121-132.
- Busse, R., Orvain, J., Velasco, M., Perleth, M., Drummond, M., Jørgensen, T., ... & Wild, C. (2002). Best practice in undertaking and reporting health technology assessments: Working Group 4 report. *International journal of technology assessment in health care*, 18(2), 361-422.
- Camuz Berber, İ., Elipek, E., & Yiğit, A. (2019). Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Kapsamındaki Maliyet Etkililik Çalışmalarının Bibliyometrik Analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, (34), 163-180.
- Dilmaç, Elife. Hastane Yöneticilerinin Hastane Tabanlı Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Yöntemine İlişkin Görüşlerinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2019.
- Draborg, E., Gyrd-Hansen, D., Poulsen, P. B., & Horder, M. (2005). International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. *International journal of technology assessment in health care*, 21(1), 89-95.
- Erişen, Mehmet Akif. Özel Hastanelerde Çalışan Sağlık Yöneticilerinin Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi Hakkındaki Görüşlerinin İncelenmesi: Nitel Bir Araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, 2018.
- Frenk, Julio and Gómez-Dantés, Octavio (2002), "Globalization And The Challenges To Health Systems", *Health Affairs*, 21(3), 160-165.
- Garrido, M. V., Kristensen, F. B., Nielsen, C. P., & Busse, R. (2008). Health technology assessment and health policy-making in Europe. *World Health Organization-Observatory Studies Series No*, 14.
- Hastane Tabanlı Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Rehberi. ANHTA Yayını. 2013.
- Health Technology Assesment International. Erişim adresi: <https://htai.org/about-htai/> Erişim Tarihi: 09.03.2022.
- Hutton, J., McGrath, C., Frybourg, J. M., Tremblay, M., Bramley-Harker, E., & Henshall, C. (2006). Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 22(1), 10-18.
- Jakab, M., Harding, A., Preker, A. And Hawkins, L. (2000). Organizational Reform and Management of Public Providers: Focus on Hospitals: Common

Performance Problems in Public Hospitals and Their Causes. Washington D.C. World Bank.

Maynard, A., & McDaid, D. (2003). Evaluating health interventions: exploiting the potential. *Health policy*, 63(2), 215-226.

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. (1). <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr/> Erişim Tarihi: 17.02.2022.

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. (2). <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr/TR-64109/std-raporlari.html#> Erişim Tarihi: 17.02.2022.

Sorenson, C., Drummond, M., & Kanavos, P. (2008). Ensuring value for money in health care: the role of health technology assessment in the European Union (No. 11). WHO Regional Office Europe.

Tatar, M., & Wertheimer, A. I. (2010). Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi—İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi. Ankara, MN Medikal & Nobel Yayınevi.

Tengilimoğlu, Dilaver (2010), “Sağlık Hizmetlerinde Pazarlama Karması Elementleri ve Özellikleri, Ankara Üniversitesi SBF Dergisi ,55(1), 187-202.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/ilacta-saglik-teknolojileri-degerlendirme> Erişim Tarihi: 17.02.2022.

Yiğit, A., & Erdem, R. (2016). Sağlık Teknolojisi Değerlendirme: Kavramsal Bir Çerçeve. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, (23), 215-249.

Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi (YÖKTEZ) Web Sitesi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/giris.jsp> Erişim Tarihi. 01.01.2022



BÖLÜM 4

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARINDA FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

*Gülşah BARĞI¹, Betül YILDIRIM²,
Sidrenur ASLAN KOLUKISA³*

1 Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-5243-3997

2 Öğr. Gör. Siirt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Bölümü, Siirt, Türkiye, ORCID ID: 0000-0001-8077-3553

3 Öğr. Gör. Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Artvin, Türkiye, ORCID ID: 0000-0003-3458-1563

Temporomandibular Eklem Bozuklukları

Temporomandibular eklem bozuklukları (TMEB), çiğneme kaslarını, temporomandibular eklemi (TME) ve ilgili diğer kemik-yumuşak doku bileşenlerini etkileyen geniş klinik bir tablodur. Kronik ağrı, çene kası ağrısı, çene eklem hareketlerinde azalma, TME’de ses (krepitasyon, tıklama) duyulması, çene açıklığında deviasyon gibi semptomlar karakterize olan TMEB günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkileyebilen kronik orofasiyal ağrının ana kaynaklarından birisidir (Armijo-Olivo ve ark., 2016, ss. 9-25).

TMEB’nin prevalansı %5-85 arasında değişkenlik göstermektedir; TMEB halk sağlığında büyük maliyetlerle ilişkili olan ve ikinci en yaygın görülen kas iskelet sistemi hastalığıdır. Anatomik faktörler, makro ve mikro travmalar, biyopsikososyal ve sistemik faktörlerin hepsi TMEB’nin ortaya çıkmasında etkili rol oynarken, baş ağrısı ile servikal omurga, kulak ve postür bozuklukları gibi semptomlar da TMEB ile ilişkilendirilebilmektedir (Gesslbauer ve ark., 2018, ss. 631-636). Temporomandibular eklemdeki biyokimyasal değişikliklere ve kronik çene sıkma, diş gıcırdatma gibi sebeplerle TME’de meydana gelen aşırı yüklenmeler sonucunda TMEB ortaya çıkmaktadır. Bu biyokimyasal değişimler, sinovyal inflamasyon ve kıkırdak dejenerasyonu dahil olmak üzere dokularda morfolojik değişikliklerle sonuçlanır. Ardından TME biyomekanığı ve hareketliliği bozulur. Eklemde meydana gelen tekrarlı aşırı yüklenmeler sonucunda sinovyal sıvıda biyokimyasal farklılıklar ve ağırlı iltihaplanmalar, ilerleyen zamanlarda eklemde yapışıklıklar ve hareket kısıtlılığı görülür. TME’in kronik olarak sıkılması da olası kas inflamasyonuna ve spazmına yol açarak TME’de kısıtlılığa neden olabilmektedir (Dym ve Israel, 2012, ss. 149-161).

TMEB ile ortaya çıkan semptomlar, bireylerde fiziksel ve psikolojik problemlere ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle bu bireylere uygun tıbbi müdahale ve tedaviyi sağlayabilmek için diş hekimleri, ortopedi uzmanları, fizik tedavi uzmanları ve fizyoterapistlerin dahil olduğu disiplinler arası bir iş birliği gerekmektedir (Gesslbauer ve ark., 2018, ss. 631-636).

TMEB genellikle nonartiküler (ekstrakapsüler) ve artiküler (intrakapsüler) bozukluklar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. TMEB’nin %50’sinden fazlası miyofasiyal ağrılardır. Nonartiküler TMEB’nin çoğunu da çiğneme kaslarına odaklanan miyofasiyal ağrı oluşturmaktadır. Diğer nonartiküler bozuklukları ise akut kas straini, kas spazmı, fibromiyalji, kronik ağrı durumları, miyotonik distrofi oluşturmaktadır (Liu ve Steinkeler, 2013, ss. 465-479). Artiküler TMEB ise inflamatuvar ve noninflamatuvar artropatiler olarak ikiye bölünebilir. İnflamatuvar artiküler

TMEB romatoid artrit, ankilozan spondilit, gut ve enfeksiyöz artrit gibi hastalıkları içerirken, noninflamatuvar artiküler TMEB osteoartrit, önceden geçirilmiş travma veya ameliyattan kaynaklanan eklem hasarı ve diğer kemik-kıkırdak bozukluklarını içermektedir (De Rossi ve ark., 2014, ss. 1353-1384).

Genel olarak, artiküler TMEB klinik, radyolojik ve anatomik bulgulara dayanmakta olan Wilkes'in Evreleme Sınıfına göre evre I (erken), evre II (erken/orta), evre III (orta), evre IV (orta/geç) ve evre V (geç) olarak sınıflandırılır. Ancak araştırma amacıyla TMEB için Araştırma Tanı Ölçütleri olarak bilinen daha ayrıntılı bir sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre TMEB; eksen I (kas bozuklukları), eksen II (disk bozuklukları) ve eksen III (artraljiler) olarak üç eksene ayrılmaktadır (Liu ve Steinkeler, 2013, ss. 465-479).

Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Tedavi Yaklaşımı

TMEB olan hastaların yaklaşık %40'ında semptomlar kendiliğinden düzelebilirken bu hastaların yalnızca %5-10'u tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Konservatif tedaviyi takiben de hastaların %50-90'ında ağrı iyileşir (Gauer ve Semidey, 2015, ss. 378-386). TMEB'nın kompleks yapısı ve çok yönlü etiyojisi düşünüldüğünde ağrı ve eklem bozukluğunu azaltmayı amaçlayan konservatif tedaviler; TMEB olan hastaların tedavisinde bu sebeplerle ilk sırada yer almaktadır (Greene, 2010, ss. 1086-1088).

Konservatif tedaviler içerisinde genel olarak; farmakolojik tedaviler (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kas gevşetici ajanlar, antidepresanlar, vb.), hasta eğitimi ve öz bakım, davranış değişikliği, psikososyal yaklaşımlar, oklüzal ateller ve fizyoterapi yöntemleri yer almaktadır. Oklüzal atellerin TMEB olan hastalarda kullanım amacı, TME, artiküler disk ve dişler üzerine yerleşen dejeneratif kuvvetleri hafifletmek veya önlemektir. Bu splintler, şiddetli brüksizm ve gece diş sıkma problemleri bulunan hastalarda faydalı olabilmektedir (Gauer ve Semidey, 2015, ss. 378-386).

Multidisipliner yaklaşımlar vakanın karmaşıklığına ve her hasta için belirlenen alta yatan faktörlere göre tedavi programına dahil edilebilir (Kapos ve ark., 2020, 321-334). Eğer konservatif tedaviye rağmen hastanın semptomları azalmıyorsa cerrahi yöntemler düşünülmektedir (Gauer ve Semidey, 2015, ss. 378-386). Cerrahi yöntemler olarak hastaya göre artrosentez, disektomi, kondilotomi, total eklem replasmanı ve artroskopi gibi farklı yöntemler uygulanabilmektedir (Meyers ve ark., 1992, ss. 21-27).

Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları

TMEB olan hastalarda fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının kullanım amaçları aşağıdaki gibidir (McNeely ve ark., 2006, ss. 710-725):

- Ağrıyı azaltmak,
- Gergin kasları gevşetmek,
- Kas fonksiyonunu yeniden oluşturmak,
- Eklem hareket açıklığını artırmak,
- Kas kuvvetini ve koordinasyonunu artırmak,
- Semptomları iyileştirmektir.

TMEB olan hastalarda rehabilitasyon yaklaşımı başlangıçta destekleyici hasta eğitimi ile başlar. Yardımcı önlemler (çene istirahati/immobilizasyonu, yumuşak diyet, nemli sıcak kompresler, pasif germe egzersizleri, aktif veya pasif teknikler, ultrason, iyontoforezis, elektroterapi, lazer tedavisi, vb.) ile devam eder (Gauer ve Semidey, 2015, ss. 378-386). Bu hastalarda TME immobilizasyonun hiçbir fayda göstermediği hatta kas kontraktürleri ve yorgunluğu ile sinovyal sıvı üretiminde azalmaya neden olarak semptomları kötüleştirmediği bildirilmektedir (Milorio ve Peterson, 2012).

TMEB olan hastalarda en sık bildirilen konservatif fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları masaj terapisi ve bireysel olarak üretilmiş oklüzal atellerdir. Masaja ek olarak, diğer popüler yöntemler arasında manuel terapi ve bantlama, ağrıyan eklemlerin ısıtılması/soğutulması ve ışık ve lazer tedavisi yer almaktadır. Danışmanlık, egzersiz eğitimi, oklüzal atel, masaj, manuel tedavi ve diğer uygulamaları içeren fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının, yan etkiler açısından düşük risk nedeniyle TMEB'ye bağlı ağrıyı azaltmak için tedavide ilk seçenek olarak düşünülmeli gerektiği bildirilmektedir (Wieckiewicz ve ark., 2015, ss. 106).

Girişimsel olmayan rehabilitasyon yöntemleri, hastanın kendi sağlığı ile ilgili öz bakım yönetimi sağlamaktadır. Günümüze kadar henüz tam olarak etkinlikleri kesinleştirilememiş olmasına rağmen TMEB tedavisinde birçok fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımı kullanılmıştır. Her geçen gün yeni rehabilitasyon yaklaşımları bunların arasına katılarak TMEB olan hastaların iyileşmesine ve rahatlamasına katkı sağlamaktadır.

1. Manuel tedavi

Fizyoterapistlerin hastalara uyguladığı manuel tedavi içerisindeki manuel uygulamalar temporomandibular bölgede reaktif hiperemiye

neden olarak kas spazmını çözmek için bir spinal refleks mekanizma oluşturulmaktadır (Calixtre ve ark., 2015, ss. 847-861). Manuel tedavi yumuşak dokuların ve eklemlerin mobilizasyonu ve manipülasyonunu içermektedir (Armijo-Olivo ve ark., 2016, ss. 9-25).

Mobilizasyon ile kas, fasya, tendon ve bağın esnekliğinin yanı sıra, redüksiyon olmaksızın diskin yer değiştirmesine; fibröz ankiloz veya diğer benzer koşullar nedeniyle bozulan temporomandibular eklemin hareketlerinin iyileştirilmesine odaklanılmaktadır. Mobilizasyon sırasında pasif çene mobilizasyonu ve aktif çene açma egzersizleri yaptırılırken dil bastırıcıları ve therabite gibi oral aygıtlar yardımcı olarak kullanılabilir. Kas hiperaktivitesinin neden olduğu vazokonstriksiyon sebebiyle TMEB olan hastaların çiğneme kaslarına olan kan akımı azalmaktadır (Barão ve ark., 2011, ss. 19-23.). Bu durum besinlerin ve metabolitlerin taşınması engelleyerek çeşitli yan ürünlerin temporomandibular bölgede birikmesine ve ağrıya neden olmaktadır.

Manuel tedavi teknikleri ve miyofasiyal gevşetme yöntemleri ile yansıyan ağrıya, hareket kısıtlılığına, kas yorgunluğuna ve diğer kas fonksiyon bozukluklarına neden olduğu düşünülen çiğneme kaslarındaki tetik noktaları tedavi etmek amaçlanmaktadır (Calixtre ve ark., 2015, ss. 847-861). Temporomandibular eklemleri harekete geçiren kasların, fasyanın, tendonların ve bağların yanı sıra ağız çevresindeki yüz kaslarının esnekliğini ve uzayabilirliğini artıran bu yöntemler eklem mobilizasyonu ve yumuşak doku mobilizasyonu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Shimada ve ark., 2019, ss. 475-481).

2. Eklem mobilizasyonu

Fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının merkezi bir bileşenidir. Eklem mobilizasyonunda hastanın iyileşmesini kolaylaştıran birincil mekanizmalar; ağrı ve kas spazmını inhibe etmek ve eklem hareket açıklığını artırmaktır. İkincil mekanizmalar ise merkezi sensitizasyonun aşağı modülasyonunu gösteren nosiseptif yolların spinal uyarılabilirliğini azaltmaktır. Dolayısıyla hastaların güvenini kazanarak TMEB'nin tedavisinde kullanılan yararlı bir bileşendir. TMEB hastalarında kullanılan eklem mobilizasyon teknikleri içerisinde distraksiyon, anterior kayma, önceden pozisyonlanmış ağız açıklığı ile anterior kayma, medial/lateral kayma, kaudal-anterior-medial kayma ve önceden pozisyonlanmış ağız açıklığı ile kaudal-anterior-medial kayma sıkça kullanılmaktadır.

Eklem mobilizasyonu çeşitli miktarlarda ağız açıklığı ve diğer aktif aralıklarda uygulanabilmektedir. Bir hareket kısıtlılığı belirgin olduğunda eklem mobilizasyonu uygulanmalıdır, ancak eklem hipermobilitésinden şüpheleniliyorsa veya doğrulanıyorsa eklem mobilizasyonundan kaçınılmalıdır. Mobilizasyon tekniklerini uygulamadan önce ve sonra

eklem hareket açıklığının ölçülmesi ve semptom provokasyon testlerinin yapılması klinik olarak oldukça faydalıdır. Ayrıca ev programının bir parçası olarak kendi kendine mobilizasyon tekniği de kullanılabilir (Shaffer ve ark., 2014, ss. 13-23).

3. Yumuşak doku mobilizasyonu

TMEB olan hastaların tedavisinde önemli olmasına rağmen bu hastalarda kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bilindiği üzere, yumuşak doku mobilizasyonu kas-iskelet sistemi bozukluklarının tedavisinde avantajlıdır. Bu nedenle, yumuşak doku mobilizasyonu tekniklerinin TMEB olan hastaların rehabilitasyonunda göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmektedir. Bu hastalarda yumuşak doku mobilizasyonu için en azından temporalis, masseter, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslara uygulama yapılması düşünülmelidir. İlaveten, TMEB olan hastalarda çiğneme kaslarının ve servikal omurga kaslarının da yumuşak doku mobilizasyonu yoluyla tedavisi gerekebilmektedir. Bir miyofasyal tetik noktası veya genel kas göbeği ile temas kurmak için bir parmak veya bir güçlendirilmiş parmak kullanmak yardımcı olabilir. Aynı anda bir kas göbeğine temas etmek için birden fazla parmağı kullanmak da yardımcı olabilir. Masaj kuvvetinin uygulanması, friksiyon masajı veya çeşitli yönlerde uygulanan doku tekniklerini içeren çeşitli teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu teknikler, masseter ve temporalis kas gövdelerine kolayca uygulanır. Medial ve lateral pterygoid kaslara yönelik olarak intraoral teknikler de faydalıdır (Shaffer ve ark., 2014, ss. 13-23).

4. Tetik noktaya kuru iğneleme

TMEB ile ilişkili kas ağrısı genellikle iskelet kası liflerinin palpasyonla ele gelen bir nodül veya gergin bandın aşırı hassasiyeti ile karakterize olan miyofasiyal tetik nokta ile ilişkili olduğunda, tetik noktaya kuru iğneleme düşünülmelidir (Kalichman ve Vulfsons, 2010, ss. 640-646). Minimal girişimsel bir teknik olarak bilinen kuru iğneleme (kas içi uyarım, Batı akupunkturu, tıbbi akupunktur) yönteminde, akupunktur iğneleri nöromusküler ağrı ve hareket kısıtlılıklarını elimine etmek amacıyla doğrudan tetik noktaya batırılır. Bu yöntemin TMEB olan hastalarda kullanımı uygundur ancak kanıtlar yetersizdir (Vier ve ark., 2019, ss. 3-11).

Son yıllarda temporomandibular miyofasyal ağrı sendromu olan hastalarda kuru iğneleme ve egzersiz eğitimi uygulamasının tetik nokta enjeksiyonu ve sadece egzersiz eğitime karşı etkinliği araştırılmıştır. Tüm uygulamaların fonksiyonel kısıtlanma, ağrı, depresyon, somatizasyon seviyeleri gibi subjektif bulguları ve yardımsız maksimum ağız açma, TME sesleri, palpasyon sonrası ağrı ve hassasiyet gibi objektif semptomları iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir (Aksu ve ark., 2019, ss. 228-235).

5. Friksiyon masajı

Klinikte TMEB olan hastalarda friksiyon masajının kullanılması da önerilmektedir. Hücresel düzeyde, mekanik stimülasyonun fibroblastları ve diğer konnektif doku bileşenlerini etkileyebileceği bildirilmiştir (Ingber, 2006, ss. 811-827). Bu masaj tekniğinin lateral eklem hattında, retrodiskal boşlukta, koronoid çıkıntı üzerindeki temporalis insersiyonunda ve özellikle temporalis kasında bulunan tetik nokta üzerinde yer alan semptomların tedavisinde ampirik olarak faydalı olduğu bilinmektedir (Shaffer ve ark., 2014, ss. 13-23).

6. Egzersiz eğitimi

Egzersiz eğitimi ile kaslarda ve eklemlerde ağrı gibi klinik semptomları azaltmak, vücudun bir kısmını veya tamamını hareket ettirerek motor fonksiyonu iyileştirmek amaçlanmaktadır (Calixtre ve ark., 2015, ss. 847-861). Hem ev programı olarak hem de klinikte uygulanabilen temel egzersiz tedavisi; TMEB'ye özel egzersizler, germe, kuvvetlendirme, koordinasyon ve dayanıklılık egzersizlerinden oluşmaktadır (Rocabado ve Iglarsh, 1991, ss. 187-192; Kraus, 1988, ss. 139-174; Shimada ve ark., 2019, ss. 475-481; Rashid ve ark., 2013, ss. 52-57).

TMEB olan hastalarda belki de en yaygın olarak bilinen egzersiz rutini, günde altı kez altı egzersizi kullanan Rocabado 6×6 programıdır (Rocabado, ve Iglarsh, 1991, ss. 187-192). Bu program, dilin istirahat pozisyonu, temporomandibular eklem rotasyonunun kontrolü, ritmik stabilizasyon tekniği, boynun aksiyal ekstansiyonu, omuz postürü ve stabilize baş fleksiyonunu şeklinde tanımlanmış 6 grup egzersizden oluşmaktadır. Rocabado programı klinik olarak TMEB olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca literatürde hem grup hem de bireysel egzersizler olarak yer almaktadır (Shaffer ve ark., 2014, ss. 13-23).

TMEB olan hastalara yönelik olarak Kraus tarafından farklı bir yaklaşım önerilmiştir (Kraus, 1988, ss. 139-174). İlk bölüm egzersizleri şunları içerir: istirahatte dil pozisyonu, dişler ayrı, (burun-diyafragmatik) nefes alma ve yutma. Bu egzersizler aşırı çiğneme kası aktivitesini engellemeyi amaçlar. Daha sonraki bir güncellemede, Kraus bu yaklaşımın ilk bölümünden yutma egzersizini kaldırdı ve kıpırdama, dokunma ve ısırma ve kuvvetlendirme egzersizlerini ekledi (Kraus, 2004, ss. 173-210). İkinci bölüm, mandibular hareketin nöromusküler kontrolünü hedeflemektedir. Üçüncü bölüm, eklem tıklaması, kas asimetrisi, aktif normal eklem hareketleri paternlerindeki sapmaları ve çene açılmasını sınırlayan spazmları ele almayı amaçlayan izometrik egzersizleri içerir.

Genel egzersizler de TMEB olan hastalara önerilebilmektedir. Ancak çoğu hasta çiğneme kaslarını aşırı çalıştırdığından, terapötik genel

egzersizden ziyade gevşeme tekniklerine ve hasta eğitimine odaklanmanın bu hastalarda daha faydalı olabileceği belirtilmektedir (Shaffer ve ark., 2014, ss. 13-23). TMEB olan hastalarda, çene açma ve kapatma kaslarını kuvvetlendirmeye yönelik olarak izometrik ve izotonik (konsantrik ve eksantrik) egzersizler tercih edilebilmektedir. Dirençli olarak uygulanan izotonik çene açma egzersizleri, çene açma kaslarının aktivasyonunu sağlarken; masseter ve temporalis gibi çene kapatan kasların aktivitesini inhibe eder. Buna bağlı olarak tonik kasların gevşemesi, çene açıklığının artmasına katkı sağlamış olur (Shimada ve ark., 2019, ss. 475-481).

Çiğneme kaslarına yönelik izometrik egzersizler, çene açma ve kapama sırasında elin ters yönde yerleştirilerek direnç uygulaması ile gerçekleştirilir. Yanal çene hareketlerinde, ise mandibula gövdesinin lateral bölgesine işaret ve orta parmaklarla bastırılarak, yapılan harekete zıt bir kuvvet uygulanarak karşı direnç kuvveti uygulanır. Yapılan egzersizlerin etkili olabilmesi için günde birkaç kez tekrarlanması gerekmektedir. Fakat uygulama sırasında aşırı bir karşı direnç kuvveti uygulanmasından kaçınılmalıdır. Çünkü uygulanan aşırı direnç karşılıklı inhibisyona sebep olarak egzersiz fonksiyonunun kaybına neden olur ve egzersiz bir kuvvetlendirme egzersizi olmaktan çıkarak gevşeme egzersizi gibi etki gösterir (Moraes ve ark., 2013, ss. 134-139).

Çenenin açılıp kapanma hareketleri iki taraflı, simetrik ve eşit yoğunlukta yapılmalıdır. Bu hareketler arasında denge olmadığında, harekette koordinasyon bozukluğu meydana gelmektedir. Koordinasyon egzersizi hem agonist hem de antagonist kasları içeren ve harekete geçiren ritmik hareketlerden oluşmaktadır. Çoğu zaman TMEB çene hareketlerinin koordinasyonunu bozarak eklemde sesler oluşmasına neden olmaktadır. Tekrarlayan alternatif hareketler ağırlı kasların dengesiz kas aktivitesini iyileştirmede, kas ağrısını azaltmakta ve koordinasyonu sağlamada etkili olabilmektedir. Çiğneme kaslarının koordinasyonunu artırmanın bir başka yolu ise gerçekleştirilen hareketin tersi yönünde düşük yoğunlukta dirençli bir izometrik kasılma uygulamaktır (Moraes ve ark., 2013, ss. 134-139; Shimada ve ark., 2019, ss. 475-481).

Çiğneme kaslarında meydana gelen aşırı gerginlik veya dengesizlik durumunda eklem hareketleri kısıtlanabilmekte ve TMEB'nin en önemli semptomlarından biri olan eklem hareket açıklığında kısıtlılık ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında çiğneme kaslarındaki tetik noktaların da önemli ölçüde semptomlardan sorumlu olduğu ve eklem biyomekaniği göz önüne alındığında temporomandibular eklemdeki deviasyonun, çiğneme kaslarındaki dengesizliğin veya sapmanın; karşı taraf çiğneme kaslarındaki spazm veya gerginliğin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (Friedman ve Weisberg, 1982, ss. 597-603). Bu sebeplerle uygulanan germe ve

gevşeme egzersizlerinin amacı kas liflerinin gerginliğini azaltıp, dolaşımı artırarak ağrıyı inhibe etmektedir. Eğer semptomlar arasında ağrı ve hareket açıklığında kısıtlılık mevcut ise ilk tedavi seçeneği olarak germe ve gevşeme egzersizlerinin verilmesi uygun olarak görülmekte ve ulaşılmak istenen hedefe göre planlanıp pasif veya aktif olarak yapılabilmektedir (Moraes ve ark., 2013, ss. 134-139). TMEB olan hastalara uygulanan aktif egzersizler ve gevşeme egzersizlerinin her ikisinin de hastalarda ağrıyı azalttığı ve eklem hareket açıklığını artırdığı ancak bu iyileşmenin gevşeme egzersizleri uygulanan hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca gevşeme egzersizleri uygulanan hastalarda temporomandibular eklem deviasyonu ve asimetrisinin de azaldığı görülmüştür (Bae ve Park, 2013, ss. 583-586).

Postür egzersizleri genellikle boyun veya sırttaki ağrı ve gerginlikleri azaltmak için kullanılmaktadır. Diğer yönden yanlış baş pozisyonu, boyun ve çene kaslarındaki kas aktivitesini artırarak kas ağrısına neden olabilmektedir. TMEB olan hastalar için verilen postür egzersizleri, baş duruşu ve mandibular pozisyonun düzeltilmesini, dil postür egzersizlerini ve miyofasiyal gevşetmeyi içermektedir (Shimada ve ark., 2019, ss. 475-481). Spesifik olarak baş-boyun duruşunu düzeltmeye yönelik yapılan postür egzersizleri ile dinamik veya statik oral egzersizleri içeren uygulamalar, kas-iskelet sistemine ait ağrının azaltılmasında ve ağız motor fonksiyonunun iyileştirilmesinde etkin bulunmuştur (Wright ve ark., 2000, ss. 202-210).

7. Kinezyo bantlama

Yumuşak doku bantlama tekniği, kas ve eklemin özelliklerine göre deriye bant uygulanarak eklem yapısını korumak ve motor fonksiyonlarını iyileştirmek için yapılan bir tedavi yöntemidir. Kinezyo bantlama bu tekniğin tipik bir örneğidir; ağrının azaltılmasını, kasların gevşemesini, propriosepsiyonun artmasını ve normal eklem hareketlerinin artmasını sağlamaktadır. Ancak kinezyo bantlamanın TMEB olan hastalarda etkinliğine ilişkin bilgiler ne yazık ki sınırlıdır (Cheshmi ve ark., 2021, ss. 1-8).

TMEB olan hastalarda kinezyo bantlama uygulamasının danışmanlık ve egzersiz eğitimine eklenmesi ağrının daha fazla azaltılmasını, normal eklem hareketlerinin artmasını, özür lülüğün ve psikolojik durum gibi çeşitli faktörlerin iyileşmesini ve temporomandibular eklem dislokasyonunun azalmasını sağlamaktadır (Benlidayi ve ark., 2016, ss. 373-380; Cheshmi ve ark., 2021, ss. 1-8). Latent tetik nokta bulunan bir sternokleidomastoid kasına kinezyo bantlama uygulandığında, miyofasiyal ağrı azalır ve mandibulanın eklem hareketi artar (Bae, 2014, ss. 1321-1324).

8. Fizyoterapi modaliteleri

TMEB olan hastaların fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları içerisinde biofeedback, ısı-ışık tedavisi, iyontoforezis, ultrason ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) gibi çeşitli teknikler de yer almaktadır (Wieckiewicz ve ark., 2015, ss. 106).

Biofeedback'in temel amacı, kasları düzgün çalışması için uyarmak ve kısa zaman içinde kasta maksimum gevşeme sağlamaktır. Bu yöntemde, hastanın yeterli nöromüsküler kontraksiyonunu eğitmek için elektromiyografi kullanılır ve fizyolojik yanıtını değiştirme becerisi geliştirilmeye çalışılır (Crider ve ark., 2005, ss. 333-345).

TENS, TMEB'de ağrıya yönelik olarak uygulanan bir diğer yöntemdir. Ağrı bölgesinin yüzeysel elektrotlar aracılığıyla elektrikle uyarılmasına dayanmaktadır, güvenilir olup girişimsel olmayan bir yöntemdir. Ancak TENS, genel olarak eklem ve/veya kas problemlerinde kronik ve akut ağrının giderilmesine yardımcı olmasına rağmen literatürde bu anlamda az sayıda randomize çalışma bulunması sebebiyle TMEB için etkinliğinin hala belirsiz olduğu düşünülmektedir (Moger ve ark., 2011, ss. 46-52).

Vücuda ısı uygulaması, TMEB tedavisinde, eklem sertliğini, kas gerginliğini ve ağrıyı azaltmak ve dokuların vazodilatasyonunu artırarak oksijenlenmeyi ve kas gevşemesini sağlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Furlan ve ark., 2015, ss. 207-212). Bu şekilde lokal kan dolaşımı artar, metabolik atıklar bölgeden uzaklaştırılır ve ağrı azalır (Land ve ark., 1992, ss. 125-128). Yüzeysel ısı ajanları yaygın olarak sıcak su torbası, elektrikli ısıtma yastığı, kompres, vb. gibi çeşitli yöntemler ve tekniklerle uygulanabilmektedir. Diaterminin TMEB'de yüzeysel ısı uygulama tekniklerinden daha etkili olduğu bildirilmesine rağmen, yüzeysel ısı ajanlarının evde kullanım kolaylığı tedavinin devamlılığı anlamında hastalara büyük avantaj sağlamaktadır. Isı ajanları kas kollajeninin esneyebilirliğini arttırması nedeniyle TMEB olan hastalarda kas gerginliğini azaltır ve böylece hastaların ağız açma ve çene fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olur (Nelson ve ark., 1991, ss. 808-812; Felicio ve ark., 1991, ss. 27-33). TMEB tedavisinde en uygun yüzeysel ısı uygulama tekniğinin süresi, uyarı sıklığı ve sıcaklığı konusunda standart bir uygulama henüz mevcut değildir. Ancak bugüne kadar bu hastalarda yapılan uygulamaların süresi 5 ile 30 dakika arasında değişmektedir, günde en az bir defa yüz ve boyun bölgelerine olacak şekilde uygulama yapılmaktadır ve ortalama 20 dakika boyunca ısı ajanı uygulanmaktadır (Furlan ve ark., 2015, ss. 207-212).

Sonuç

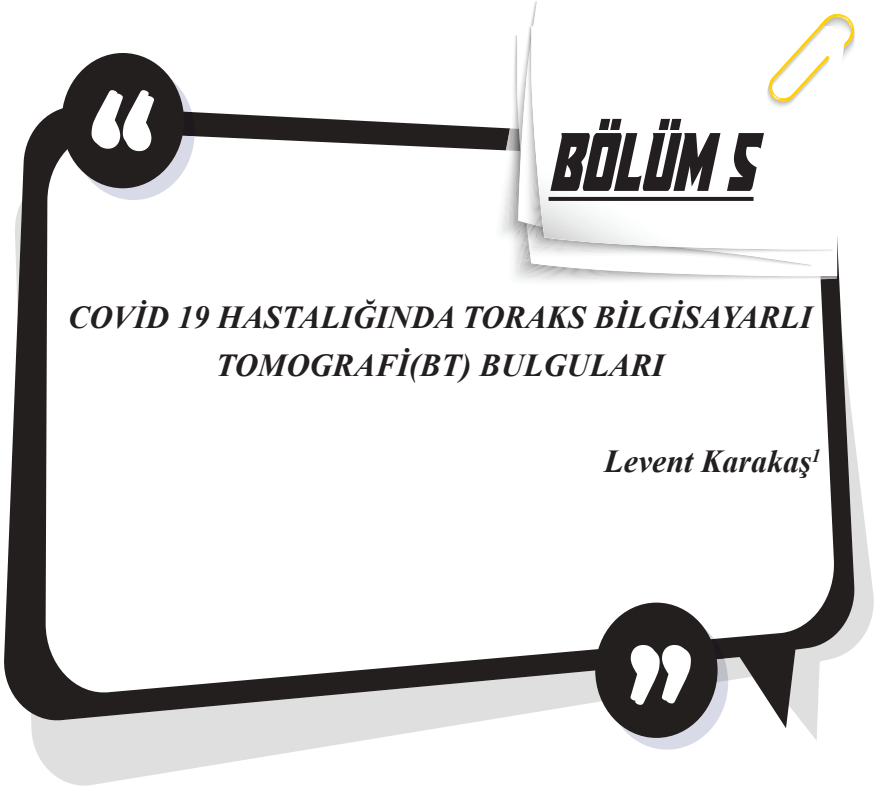
Temporomandibular problemler, temporomandibular ekleme ait kaslar ve ilişkili dokulardaki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Başta ağrı ve fonksiyon bozukluğu olmak üzere çeşitli semptomlar ile karakterize yaygın olarak görülen bir durumdur. TMEB'ye yönelik olarak uygulanan tedaviler genellikle ağrıyı ve semptomları hafifletmeye odaklanmaktadır. TMEB olan hastalarda çok çeşitli fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları bulunmasına rağmen, günümüzde TMEB olan hastalarda bu uygulamaların tek başına veya çeşitli yöntemlere eklenerek etkinliğini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmadığı görülmektedir. Bu sebeple, kliniklerde takip edilen hastalarda bireysel planlanıp uygulanan yöntemlerin etkili olduğu bilinse de kanıtların yetersiz olması sebebiyle net sonuçlar verilememektedir. Var olan bulgulara göre ise, fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarını takiben TMEB olan hastalarda ağrı, hareket kısıtlılığı ve inflamasyon azalır; dokulardaki rejenerasyon uyarılarak normal mandibular fonksiyon yeniden kazandırılır.

Kaynakça

- Aksu, Ö., Pekin Doğan, Y., Sayiner Çağlar, N., & Şener, BM. (2019). Comparison of the efficacy of dry needling and trigger point injections with exercise in temporomandibular myofascial pain treatment. *Turk J Phys Med Rehabil*, 65(3), 228-235.
- Armijo-Olivo S, Pitance L, Singh V, Neto F, Thie N, & Michelotti A. (2016). Effectiveness of manual therapy and therapeutic exercise for temporomandibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*, 96(1), 9-25.
- Bae, Y., & Park, Y. (2013). The Effect of Relaxation Exercises for the Masticator Muscles on Temporomandibular Joint Dysfunction (TMD). *J Phys Ther Sci*, 25(5), 583-586.
- Bae, Y. (2014). Change the myofascial pain and range of motion of the temporomandibular joint following kinesio taping of latent myofascial trigger points in the sternocleidomastoid muscle. *J Phys Ther Sci*, 26(9), 1321-1324.
- Barão, VAR., Gallo, AKG., Zuim, PRJ., Garcia, AR., & Assunção, WG. (2011). Effect of occlusal splint treatment on the temperature of different muscles in patients with TMD. *J Prosthodont Res*, 55(1), 19-23.
- Benlidayi, IC., Salimov, F., Kurkcu, M., & Guzel R. (2016). Kinesio Taping for temporomandibular disorders: single-blind, randomized, controlled trial of effectiveness. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 29(2), 373-380.
- Calixtre, LB., Moreira, RF., Franchini, GH., Alburquerque-Sendin, F., & Oliveira, AB. (2015). Manual therapy for the management of pain and limited range of motion in subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorder: a systematic review of randomised controlled trials. *J Oral Rehabil*, 42(11), 847-861.
- Cheshmi, B., Keyhan, SO., Rayegani, SM., Kim, SG., Ozunlu Pekiavas. N., & Ramezanzade, SA. (2021). A literature review of applications of Kinesio Taping® in the craniomaxillofacial region. *Cranio*, 1-8.
- Crider, A., Glaros, AG., & Gevirtz, RN. (2005). Efficacy of biofeedback-based treatments for temporomandibular disorders. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 30(4), 333-345.
- De Rossi, SS., Greenberg, MS., Liu, F., & Steinkeler, A. (2014). Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am*, 98(6), 1353-1384.
- Dym, H., & Israel, H. (2012). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. 56(1), 149-161.
- Felicio, CM., da Silva, MAR, Mazzetto, MO., & Centola, AL. (1991). Myofunctional therapy combined with occlusal splint in treatment of temporomandibular joint dysfunction-pain syndrome. *Braz Dent J*, 2(1), 27-33.

- Friedman, MH., & Weisberg, J. (1982). Application of orthopedic principle in evaluation of the temporomandibular joint. *Phys Ther*, 62(5), 597-603.
- Furlan, RMMM., Giovanardi, RS., e Britto, ATBO, & e Britto DBO. (2015). The use of superficial heat for treatment of temporomandibular disorders: an integrative review. *Codas*, 27(2), 207-212.
- Gauer, RL., & Semidey, MJ. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician*, 91(6), 378-386.
- Gesslbauer, C., Vavti, N., Keilani, M., Mickel, M., & Crevenna, R. (2018). Effectiveness of osteopathic manipulative treatment versus osteopathy in the cranial field in temporomandibular disorders –a pilot study. *Disabil Rehabil*, 40(6), 631-636.
- Greene, CS. (2010). Managing the care of patients with temporomandibular disorders: a new guideline for care. *J Am Dent Assoc*, 141(9), 1086-1088.
- Ingber, DE. (2006). Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB J*, 20, 811-827.
- Kalichman, L., & Vulfsons, S. (2010). Dry needling in the management of musculoskeletal pain. *J Am Board Fam Med*, 23(5), 640-646.
- Kapos, FP., Exposto, FG., Oyarzo, JF., & Durham, J. (2020). Temporomandibular disorders: a review of current concepts in aetiology, diagnosis and management. *Oral Surg*, 13(4), 321-334.
- Kraus, SL. (1988). TMJ disorders: management of the craniomandibular complex. New York: Churchill Livingstone; p. 139-174.
- Kraus, SL. (2004). Temporomandibular Disorders. In: Saunders HD, Ryan RS editors. Evaluation, treatment and prevention of musculoskeletal disorders volume 1 spine, 4th ed. Chaska, MN: The Saunders Group; p. 173-210.
- Land, MF., Petrie, JE., & Labadie, KS. (1992). An alternative method for the application of superficial heat. *Ill Dent J*, 61(2), 125-128.
- Liu, F., & Steinkeler, A. (2013). Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Temporomandibular Disorders. *Dent Clin N Am*, 57, 465-479.
- McNeely, ML., Armijo Olivo, S., & Magee, DJ. (2006). A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Phys Ther*, 86(5), 710-725.
- Meyers, RA., Schellhas, KP., Hall, HD., Indresano, AT., & Wilkes, CH. (1992). Guidelines for diagnosis and management of disorders involving the temporomandibular joint and related musculoskeletal structures. American Society of Temporomandibular Joint Surgeons. *Northwest Dent*, 71(5), 21-27.
- Miloro, M., & Peterson, LJ. (2012). Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 3rd ed. Shelton, Conn.: People's Medical Pub House.

- Moger, G., Shashikanth, MC., Sunil, MK., & Shambulingappa, P. (2011). Transcutaneous electrical nerve stimulation therapy in temporomandibular disorder: a clinical study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 23(1), 46-52.
- Moraes, AR., Sanches, ML., Ribeiro, EC., & Guimarães, AS. (2013). Therapeutic exercises for the control of temporomandibular disorders. *Dental Press J Orthod*, 18(5), 134-139.
- Nelson, SJ., dos Santos Jr, J., Barghi, N., & Narendran, S. (1991). Using moist heat to treat acute temporomandibular muscle pain dysfunction. *Compendium*, 12(11), 808-816.
- Rashid, A., Matthews, NS., & Cowgill, H. (2013). Physiotherapy in the management of disorders of the temporomandibular joint--perceived effectiveness and access to services: a national United Kingdom survey. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(1), 52-57.
- Rocabado, M., & Iglarsh, ZA. (1991). *Musculoskeletal approach to maxillofacial pain*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; p. 187-192.
- Shaffer, SM., Brismée, JM., Sizer, PS., & Courtney, CA. (2014). Temporomandibular disorders. Part 2: conservative management. *J Man Manip Ther*, 22(1), 13-23.
- Shimada, A., Ishigaki, S., Matsuka, Y., Komiyama, O., Torisu, T., Oono, Y., Sato, H., Naganawa, T., Mine, A., Yamazaki, Y., Okura, K., Sakuma, Y., & Sasaki, K. (2019). Effects of exercise therapy on painful temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*, 46(5), 475-481.
- Vier, C., de Almeida, MB., Neves, ML., Santos, ARSD., & Bracht, MA. (2019). The effectiveness of dry needling for patients with orofacial pain associated with temporomandibular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther*, 23(1), 3-11.
- Wieckiewicz, M., Boening, K., Wiland, P., Shiau, YY., & Paradowska-Stolarz, A. (2015). Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*, 16, 106.
- Wright, EF., Domenech, MA., & Fischer Jr, JR. (2000). Usefulness of posture training for patients with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc*, 131(2), 202-210.



1 Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Radyoloji Bölümü Orcid:0000-0001-5485-9337

Güncel pandemi sürecindeki günlük medikal pratikte radyolojik yöntemler tanı koyma ve tedavinin yönetiminde oldukça önemli bir yere sahiptir.

2019 yılının son günlerinde, Çin'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da ortaya çıkan ve insanlara bulaşarak enfeksiyon oluşturabilen, "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" adıyla da bilinmekte olup yarasa kökenli olduğu ortaya çıkan yeni tip bir koronavirüs (2019-nCoV) saptandı. Hastalığa neden olan patojen virüsü, 2020 yılının Ocak ayında Çin Hükümeti'ne ait sağlık otoritelerince "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom Koronavirus 2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirilmiş olup; sonrasında Şubat ayında ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından (DSÖ) SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık "COVID-19" (Koronavirüs hastalığı 2019) olarak açıklanmıştır(1). Böylelikle hastalık "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" olarak adlandırılmış oldu. Hastalık kısa zamanda; muhtemel günümüzün global dünyasındanki seyahat ve ulaşım hızı nedeniyle, Çin sınırlarını aşarak tüm dünyayı etkilemiş olduğundan, DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde hızlı yayılan ve kolay bulaşan bu hastalığın pandemiye dönüştüğünü resmen duyurmuştur.

COVID-19 hastalığı en sık olarak solunum yollarının tutmakla birlikte, sistemik tutulum da gerçekleştirebilmektedir. Virüsün enfekte ettiği her birey hastalık belirtileri göstermez ve asemptomatik bu kişiler taşıyıcı olarak kabul edilmektedir. Semptomlar ise oldukça geniş bir spektruma sahip olup semptom vermeme durumundan akciğer yetmezliğine kadar geniş bir aralıktadır. En fazla görülen semptomlar ; öksürük, ateş, dispne, halsizlik ve yorgunluktur(2,3).

COVID-19 için virüsü saptayıp tanıyı koymak amacıyla moleküler biyolojik bir yöntem olan gerçek zamanlı(real-time) revers transkriptaz – polimeraz chain reaction (RT-PCR) testi kullanılmakta olup bu testin oldukça spesifik bir test olduğu bilinmektedir. Testin sensitivitesinin %37-%71 arasında olduğu bildirilmektedir(4,5).

Covid-19 pandemisinde solunum sistemi tutulumunun radyolojik görüntüleme yöntemlerini irdelemek ve radyolojinin rolünü anlaşılır şekilde anlatabilmek için öncelikle pandeminin seyrini ve virüsün özelliklerini kabaca da olsa bilmek gerekir.

Koronavirüsler hayvanlarda ve insanlarda en sık olarak solunum yollarıyla akciğerleri enfekte etmek suretiyle hastalığa neden olan bir virüs tipi olarak bilinmektedir. 8apısal olarak, çapları 60-140 nm arasında değişmekte olup; yüzeylerinde çıkıntılar vardır ve bu çıkıntılardan dolayı mikrosopla bakıldıklarında taç şeklinde görülürler. Tek iplikli RNA virüsleri olup, zarflıdır ve pozitif polariteli olarak bilinirler(8). Coronaviridae ailesine ait Coronavirinae ile Torovirinae ve SARS-CoV-2 olmak üzere iki

alt familya bulunmaktadır. Coronavirinae alt familyasının mikrobiyolojik olarak 4 cins üyesi bulunmakta olup, bunlar; Alfakoronavirüsler, Betakoronavirüsler, Gammakoronavirüsler, Deltakoronavirüslerdir. Gammakoronavirüsler, balina ve kuş koronavirüsleri olup, Delta koronavirüsler ise domuzlarda ve kuşlardan izole edilmiştir. Alfa ve beta koronavirüsler sadece memelilerde enfeksiyon oluşturmaktadır. Alfakoronavirüsler; insan koronavirüsü (Human CoV-HCoV) olarak bilinir. Memeli türleri sadece alfa ve beta koronavirüsleri tarafından enfekte edilebilmektedir(9).

Betakoronavirüs ailesine mensup SARSCoV-2, MERS-CoV ile %50 genetik benzerlik, SARS-CoV ile %79 oranında genetik benzerlik, , yarasalardaki koronavirüsler ile ise yaklaşık %96 benzerlik göstermektedir. SARS-CoV-2'nin en bilinen özelliği; insan organizmasında akciğerlerin öncelikle tip 2 pnömosit olmak üzere, bunun dışında; kalp kası(myocard), özefagus, böbrek nefron proksimal tübül, ince bağırsakta ileumun epitel hücreleri ve mesane üroepitelyal hücrelerde bulunan ACE2 reseptörüne afinite gösterip bağlanabilmesidir(10)

II.RADYOLOJİK BULGULAR

A.TİPİK TORAKS BT BULGULARI

COVID-19 hastalığı solunum yollarını sıklıkla etkilediği için radyolojik yöntemler de tanı koymada çok önemli role sahiptir. Akciğer röntgeni olarak bilinen direkt grafi ve daha sofistike bir yöntem olan bilgisayarlı tomografi (BT) tanıyı destekleyen yöntemlerdir. Direkt grafinin hastalığı saptama yeteneği oldukça düşük olup akciğer bulgularını saptama yeterliliği konusunda oldukça zayıftır. Buna karşın BT röntüleme yöntemi enfekte olup semptom vermeyen olgularda bile akciğer parankim tutulumunu gösterebilmektedir. Bu nedenle COVID-19'dan kuşku edilen kişileri değerlendirmede ve tanı koyulup takip etmede BT önemli bir yere sahiptir(6).

COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerde BT'de akciğer parankiminde tipik olarak ground glass yani buzlu cam dansitesinde alanlar, ters halo bulgusu, hava bronkogramı içeren pnömonik konsolidasyon, parankimal vasküler yapıların genişlemesi, parankimde nodül, ve septal kalınlaşmalar ve skar dokusu ve vb. değişiklikleri görmek mümkündür. Daha nadir olmakla birlikte plevral effüzyon ve mediastinal lenfadenopati gibi bulgular da görülmektedir(7).

Toraks BT'de izlenen en önemli radyolojik görünüm özelliği; sıklıkla akciğer bazallerinde yerleşim gösteren, bilateral, periferik yamasal formda buzlu cam dansiteleridir. Pandemi süresince BT'ye sık başvurulmasından dolayı BT bulguları daha yaygın şekilde anlaşılmış olup, BT özelinde

çok çeşitli yol haritası oluşturulmuştur(11). Ayrıca hastalık şiddetini BT kullanarak değerlendiren evrelemeler de tanımlanagelmıştır(12). Bulgular temel olarak tipik ve atipik olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

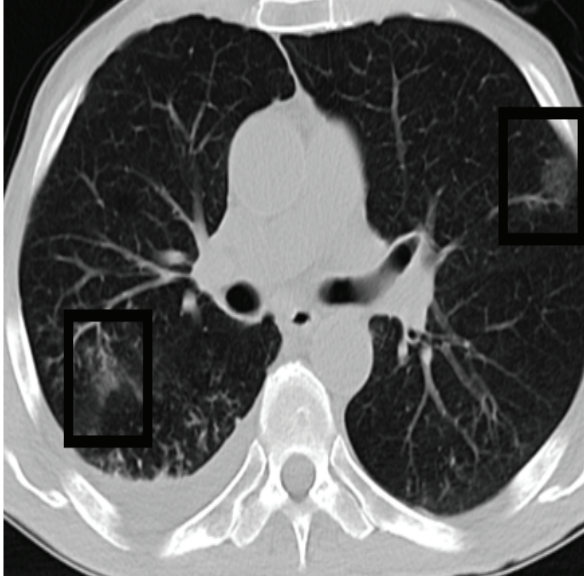
Tipik bulgular	Atipik bulgular
Buzlu cam formunda parankimal infiltrasyon	Mediastinal ve hiler lenfadenopati
	Kavite
Konsolidasyon ve hava bronkogramı	Plevral effüzyon
Retiküler patern	
Crazy paving görünümü	
Hava yollarında duvar kalınlaşması,peribronşial tutulum	
Halo ve ters halo bulgusu	
Nodül	

Tablo1. COVID-19 Toraks BT bulguları

1.Buzlu Cam Dansitesi

Akciğerlerde parankimlerinde damar ve bronş duvarlarının seçilebildiği; tabiri caizse sise benzer şekilde görülen parankimal dansitelere “buzlu cam” denilmektedir. Mekanizması interstisyumda kalınlaşma veya hava yollarının dolmasıyla havalanmanın kaybolması olarak bilinmektedir. Olgularda tek taraflı ya da iki taraflı, periferik bölgelerde yerleşim gösteren, plevranın hemen altında buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar oldukça sık görülmektedir (13) (Resim 1).

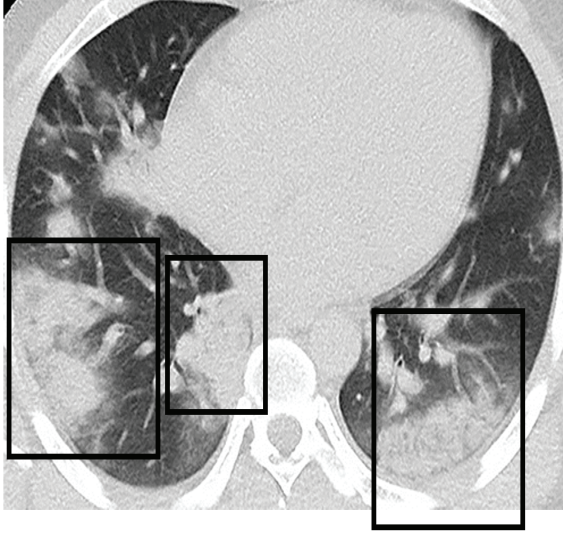
BT hastalığın tanısını koymada ve tedaviyi planlamada oldukça önemli bir role sahiptir.Yapılan bir metaanaliz çalışmasına 919 hasta dahil edilmiş olup buzlu cam opasitesi hastaların %88’inde görülmüş ve en sık görülen radyolojik bulgu olarak belirtilmiştir(14). İtalya orijinli bir araştırmada ise hastaların hepsinde buzlu cam dansitesinin mevcut olduğu saptanmıştır(15). Hatta buzlu cam dansitesinin hastalığın akciğer tutulumunun ilk radyolojik bulgusu olduğu bilinmektedir(16). Buzlu cam dansitesi görünümünün parankimde hyalen membran ve ödemi temsil ettiği tahmin edilmektedir(17). Buzlu cam dansitesi, izole olarak tek bulgu olabileceği gibi interlobüler septalarda kalınlaşmalar ve konsolidasyon gibi eşlikçi bulgularla birlikte de görülebilmektedir(18).



Resim 1. Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; parankim penceresi. Her iki akciğerde görülen buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar(siyah çerçeveler içinde)

2.Konsolidasyon

Akciğer alveolleri gaz değişiminin en büyük oranda yapıldığı mikro yapılardır. Bu yapıların içerisinde bulunan havanın yerini tümüyle sıvı ve hücre gibi anormal içeriğin alması ve buna skonder olarak dansite artışı oluşması şeklinde tanımlanır. Konsolidasyon sürecinde buzlu cam dansitesinden farklı olarak, hava yollarının ve vasküler yapıların sınırları seçilemez(13). COVID-19 ile enfekte olgularda sıklıkla akciğerde segmental olarak birden fazla odaklar halinde, tabiri caizse yamalı formda konsolidasyonlar izlenir(Resim 2).

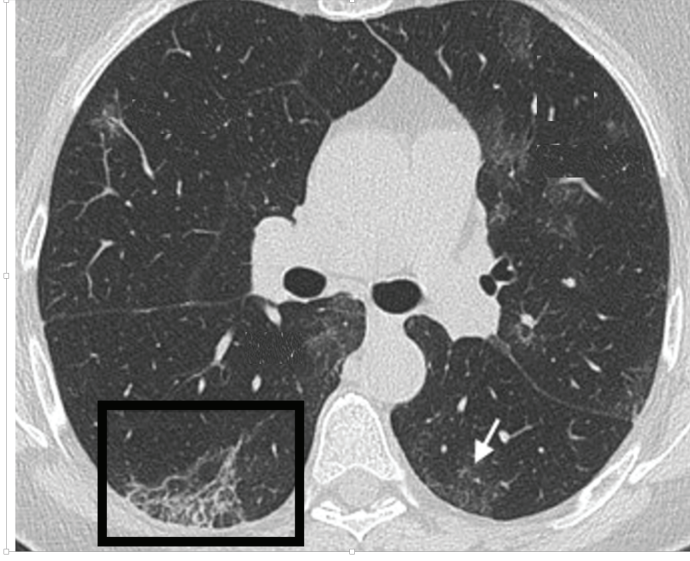


Resim 2.Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; parankim penceresi. Her iki akciğerde konsolidasyon alanları (siyah çerçeveler içinde).

Konsolidasyon kelime anlamı olarak, katılaşma demektir. Konsolidasyonlar sıklıkla bronşların çevresinde ve plevranın hemen komşuluğunda görülmektedirler. Mekanizma olarak alveol içinde bulunan fibromiksoid karakterdeki proteinden zengin eksudatif anormal sıvının bu görüntüye neden olduğu düşünülmektedir. Konsolidasyon görünümü ayrıca COVID-19 hastalığının prognozu açısından çok önemli bir radyolojik bulgu olup gidişatı göstermede çok belirleyici bir veri olarak kabul edilmektedir(19,20).

3.Retiküler Parankim Paterni

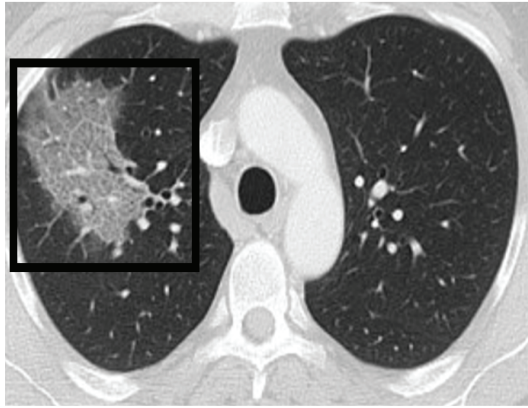
Retiküler pattern en basit tercümesiyle “parankimin ağısı şekilde tutulumu” diye tanımlanabilir. İnterlobüler ve interlober septalarda kalınlık artışı olarak tanımlanmakta olup BT’de ince ve çizgisel dansiteler şeklinde görülmektedir(12). İnterstisyuma lenfosit infiltrasyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir(17). COVID-19 enfeksiyonunun akciğer tutulumunda özellikle buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon ile birlikte yaygın olarak görülür. Hastalığın süresi uzadıkça bu görüntünün görülme sıklığı artmaktadır(20) (Resim 3).



Resim 3.Parankim penceresinde toraks BT tetkikine ait aksiyel düzlem bir kesit. Sağ akciğerde alt lob arka kısımda izlenen retiküler patern (siyah çerçeve içinde).

4.Crazy Paving Görünümü

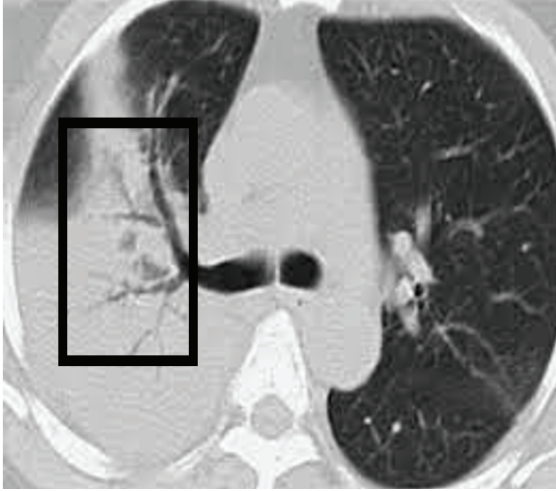
Arnavut kaldırımı olarak da bilinmektedir. Aslında retiküler pattern ve buzlu cam dansitesinin aynı alanda kompleks yapmış şekilde birlikte görünümüdür(12). İnterlobüler ve intralobüler septaların kalınlaşması ve buna zeminde eşlik eden buzlu cam dansitesi olarak da ifade edilebilir. Progresif hastalığın önemli bir radyolojik bulgusudur. Ancak buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon kadar sık görülmez(21). İntertisyel ödem ve alveollerin inflamasyonunu temsil ettiği düşünülmektedir (22)(Resim4).



Resim 4.Aksiyel düzlem toraks BT kesiti, parankim penceresi. Sağ akciğerde üst lobda Arnavut kaldırımı(crazy pavy) görünümü (siyah çerçeve içinde).

5.Hava Bronkogramı ve Hava Yollarıyla İlgili Diğer Bulgular

Hasta olduğu bilinen kişinin öksürmesi ya da hapşırması esnasında ortama saçılan virüsle enfekte damlacıklar, 1-2 metre mesafeye yayılabilmekte ve yüzeylerde birikim gösterebilmektedirler. Virüs başlıca, enfekte kişi tarafından saçılan damlacıkların solunması veya kontamine olmuş yüzeylere dokunulmasının ardından burun, ağız mukozaları ile ve gözlere temas ile bulaşmaktadır. Hava yolları ile ilgili temel bulgular hastalığın akciğerin parankimini tutmadan önce hava yollarını tutarak hava yollarının duvarında inflamasyon oluşturması esasına dayanır. Hastalığın insan vücudunda en sık ulaştığı yer hava yollarıdır(23). Genelde bronşlarda genişleme ve bronş duvarlarında kalınlık artışı şeklinde bulgular görülür. içerir ve bronş duvar kalınlaşması daha sık görülür(24). Temelde bronş duvarında inflamasyona bağlı hasar ve bronşlarda tıkanma sonucu gelişen bronş duvarının harap olması ve buna bağlı oluşan fibrotik değişikliklerden dolayı meydana gelir(12). Özellikle bronş duvarlarında kalınlık artışının olası kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir(25). Hava bronkogramı içi hava ile dolu bir bronşun gerisinde bulunan havalanmasını kaybetmiş dansitesi yüksek akciğer dokusunun süperpoze olmuş görünümüdür. (Resim 5)(12). COVID-19'da da görülebilmektedir. Fakat postmortem çalışmalardaki bulgular, bu hastalarda düşük dansitenin hava kaynaklı olmayıp bronların içindeki jelatine benzeyen mukustan kaynaklandığını göstermektedir(17). Bu bulgu bronşiollerde hafifçe genişlemeye eşlik edebilmekte ve bu durum bronşiolektazi olarak da adlandırılmaktadır(13).



Resim 5.Parankim penceresinde aksiyel düzlem toraks BT kesiti. Sağ akciğerin büyük kısmını tutmuş konsolidasyon ve içerisinde hava bronkogramları(siyah çerçeve içinde)..

6.Nodül

Nodül terimi akciğer parankiminde görülen düzgün sınırlı yuvarlak veya düzensiz sınırlı, 3 cm'den daha küçük boyutta dansiteleri ifade eder(12). Virüs kaynaklı pnömonilerde yaygın görülen bir bulgu olup COVID-19'da da birden fazla odağı tutan, solid, irregüler konturlu nodül oluşumları saptanabilmektedir(Resim 6).



Resim 6.Sağ akciğer alt lob arka kısımda aksiyel düzlem toraks BT kesitinde parankimal pencerede görülen subplevral nodül(siyah çerçeve içinde).

Ayrıca halo ve ters halo da görülebilmektedir(25,26). Halo işareti, bir nodülün ya da kitlesel lezyonun buzlu cam opasitesi ile çevrelenmesi olarak bilinmektedir(Resim 7). Asıl olarak lezyon çevresindeki hemorajiye karşılık geldiği bilinmektedir(27).



Resim 7.Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; parankim penceresi. Sağ akciğer alt lob arka dış yerleşimli halo işareti(siyah çerçeve içinde).

Atoll işareti ya da revers halo bulguları ise buzlu cam dansitesini çevreleyen konsolidasyon olarak ifade edilmektedir(Resim 8). Öncelikle organize pnömonide tanımlanmış ancak diğer pek çok durumda da saptanabilmektedir(28). Patofizyolojik mekanizma olarak hastalığın ilerlemesiyle lezyonun merkezindeki debris materyalinin çözülmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir(29).



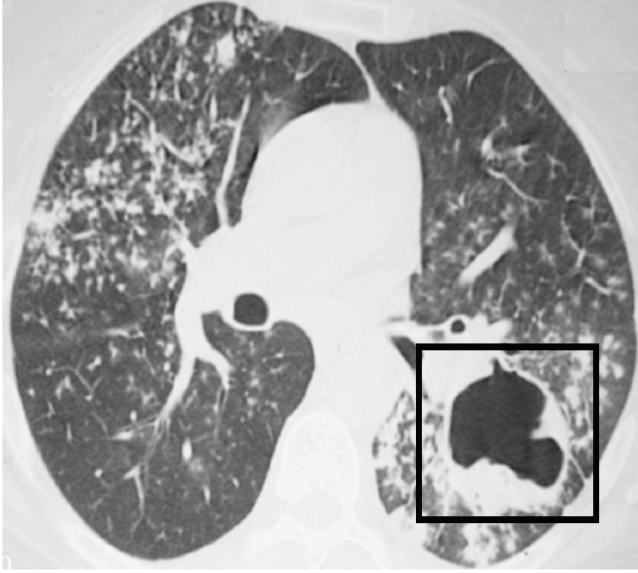
Resim 8.Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; parankim penceresi. Sağ akciğer alt lob arka bölgede yerleşimli ters halo işareti(siyah çerçeve içinde).

B.ATİPİK TORAKS BT BULGULARI

Buraya kadar yazılanları kabaca özetleyecek olursak COVID-19 hastalığında BT’de görülen radyolojik tutulum paterni sıklıkla; ağırlıklı olarak alt loblarda tutulum gösteren bronkosentrik ve periferik yerleşimli konsolidasyonlar, revers halo bulgusu ve periferik ağırlıklı dağınık yerleşimli yamasal buzlu cam dansiteleridir. Ancak COVID-19 tanısında tipik olmayan BT bulguları da mevcut olup BT bunlar; tipik lobar pnömoni, kavite şeklinde lezyonlar, tree-in-bud (tomurcuklu ağaç dalı) görünümü, mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati ile plevral efüzyondur (30).

1.Kavite

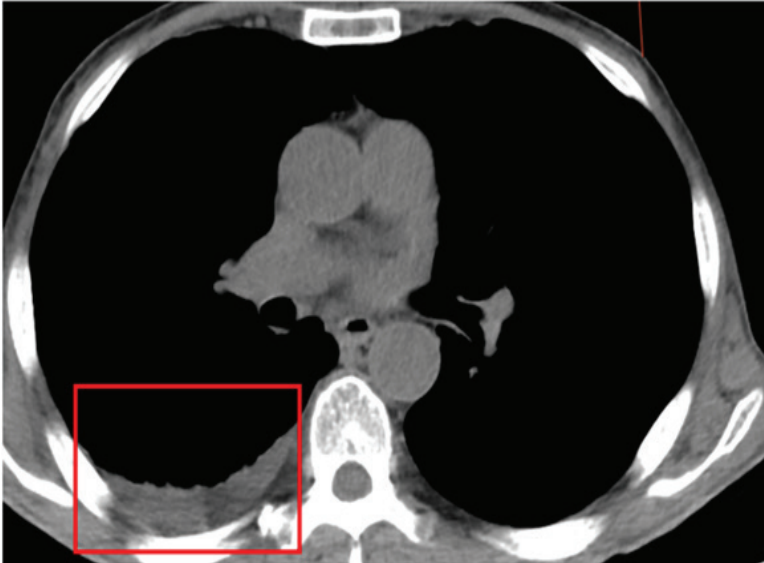
Kaviter pnömoni, tree-in-bud(tomurcuklu dal) şeklinde görünüm, lobu ya da segmenti tutan konsolidasyon, COVID-19 pnömonisinde sıkça görülmeyen atipik bulgulardan biridir. Sentrilobüler nodüller endobronşiyal tüberküloz hastalarında tanımlanmakla birlikte; tomurcuklu dal olarak da bilinen bu lezyon formu, terminal hava yollarını etkileyen hastalıklarda görülür(18). Enfeksiyon kliniği varlığında bu bulgunun görülmesi COVID-19 pnömonisi dışı bir enfeksiyonu düşündürür.Kavite cidarı kalın bir hava kisti şeklinde görülür (13) (Resim 9).



Resim 9.Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; parankim penceresi. Sol akciğer alt lobda yerleşimli kavite(siyah çerçeve içinde).

2.Plevral Effüzyon

Plevral effüzyon tanım olarak, visseral ve parietal plevra yaprakları arasında anormal artmış sıvı kolleksiyonunu demektir. Sıklıkla COVID-19 hastalarında altta yatan bir akciğer hastalığı yada COVID-19’a süperpoze bir enfeksiyon varlığında ortaya çıkmaktadır. COVID-19 kaynaklı izole plevral effüzyon oldukça nadir görülür(30) (Resim 10).



Resim 10. Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; mediasten penceresi. Sağ akciğer alt lob posteriorda görülen plevral efüzyon(kırmızı çerçeve içinde).

3.Lenfadenopati

COVID-19'un beklenmeyen, sık görülmeyen, atipik bulgularından biri de mediastende ve/veya hiluslarda görülen anormal boyut ve /veya sayıda lenf nodlarının varlığıdır. Lenfadenopatisi bulgusu COVID-19 tanısından uzaklaştıran bir bulgudur (13) (Resim 11).



Resim 11. Aksiyel düzlem toraks BT kesiti; mediasten penceresi. Sağ akciğer hilusunda intrapulmoner hiler lenfadenopati(kırmızı çerçeve içinde).

III. KAYNAKLAR

1. Demirhan R, Cimenoglu B, Yilmaz E. The Effects of Hospital Organization on Treatment During COVID-19 Pandemic. SCIE 2020;31:89–95.
2. WJ Guan, ZY Ni, Y Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382 (18):1708-1720.
3. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China Sci China Life Sci. 2020;63(5):706-711.
4. WJ Guan, ZY Ni, Y Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382 (18):1708-1720.
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-directorgeneral-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid19> Erişim tarihi: 30 Mart 2020.
6. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. N Engl J Med. 2020;382(8):760-762
7. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update Radiology Scientific Expert Panel. Radiology. 2020;296(2):113-114.
8. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report–76. (2020) World Health Organization, Geneva. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977_224.04.2020
9. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). Turk J Med Sci 2020;50:664–78.
10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020; 26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
11. Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, McStay R, Denton E, Robinson G. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. Clin Radiol. 2020; 75: 329-334.
12. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, Luo Y, Gao C, Zeng W. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020; 2: e200047.
13. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008; 246: 697-722
14. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020: 1-7

- 15.Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, Guido G, Bracci B, de Dominicis C, Laghi A. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020: 201237.
- 16.Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA, Jacobi A, Li K, Li S, Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295: 202-207.
- 17.Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19
- 18.Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020; 295: 210-217.
- 19.Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, Li C. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol*. 2020; 55: 257-261.
- 20.Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 425-434.
- 21.Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020: 200370.
- 22.Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Lee N, Yuen EH, Wu A, Leung CB, Rainer TH, Cameron P, Chung SS, Sung JJ, Ahuja AT. in-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology*. 2003; 228: 395-400
- 23.Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
24. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020: 200343.
- 25.Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. e Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020.
- 26.Xu R, Du M, Li L, Zhen Z, Wang H, Hu X. CT imaging of one extended family cluster of corona virus disease 2019 (COVID-19) including adolescent patients and “silent infection”. *Quant Imaging Med Surg*. 2020; 10: 800-804.
- 27.Pinto PS. e CT Halo Sign. *Radiology*. 2004; 230: 109-10

- 28.Taydas O, Erarslan Y, Atceken Z, Ariyurek OM. Granulomatoz polianjitte (Wegener granulomatozu) toraks BT bulguları. Türk Radyoloji Derg. 2017; 36: 86-88.
- 29.Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, Sung KJ. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. AJR Am J Roentgenol. 2003; 180: 1251-4.
- 30.British Society of Thoracic Imaging, Thoracic Imaging in COVID-19Infection Guidance fortheReportingRadiologist.Availablefrom:URL:https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_v1_13.03.20_9kzNSRs.pdf



¹ Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-3715-5861

1. GİRİŞ

Antioksidanlar, hücredeki serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize eden bileşik gruplarıdır. Serbest radikallerin neden olduğu kanser, anemi, yaşlanma, kalp rahatsızlıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve iltihaplanma gibi birçok hastalığa karşı koruma sağlar (1). Antioksidanlar ayrıca oksidasyonu engelleyerek, antitümoral, antikarsinojenik, antiülser, antibakteriyel, antifungal, antiviral etkileri ortaya çıkardığı ve arteroskleroz, malarya, romatoid artrit ve diyabete faydalı olabileceği çalışmalar mevcuttur (2). Antioksidanlar sentetik ve doğal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Ayrıca kaynağına göre endojen ve eksojen, etkilerine göre enzimatik veya enzimatik olmayan, çözünürlüklerine göre de suda çözünen ve yağda çözünen olmak üzere sınıflandırılabilirler (1).

1.1. Sentetik Antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar, yağ asitlerin doymamış çift bağlarının oksidasyonunu önlemek amacıyla gıdalara eklenen maddelerdir. Bu sayede ürünün bozulmasını geciktirerek raf ömürlerini uzatırlar. Günümüzde kullanılan en yaygın iki sentetik antioksidan, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) 'dir. Propil gallat ve tert-butilhidrokinon (TBHQ) işlenmiş gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan diğer sentetik antioksidandır. Ayrıca askorbik asit ve eritorbik asit gibi askorbik asit türevleri (tiyogliserol, sistein, ditiyotreitöl ve glutatyon), sodyum sülfid ve sodyum formaldehit sülfoksilat gibi sülfürlü asit tuzları farmasötik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak sentetik antioksidanların sanayide kullanılması, insan üzerinde kanserojen etkiler yapabileceği üzerine çalışmalar yaygınlaşmıştır (3).

1.2. Doğal Antioksidanlar

Doğal antioksidanlar gıdalarda bulunur. Gıdaların bozulmasını, renk değişimini ve çürümelerini engelleyen maddelerdir. Doğal antioksidanlar genellikle bitki kaynaklarından elde edilir ve etkileri bitki türüne, çeşitliliğine, saflaştırılmasına, yetiştirilmesine ya da işlenmesine göre değişir. Bazı hayvan dokularında, mikroorganizmalarda ve hemen hemen tüm bitkilerde bulunurlar. Doğal antioksidanlar özellikle kırmızı, mor ve turuncu meyve ve sebzelerde yüksek oranda bulunur.

En önemli doğal antioksidan grupları olarak;

- Askorbik asit,
- Karotenoidler
- Tokoferoller
- Tokotrienoller
- Polifenoller (fenolik bileşikler) olarak sıralayabiliriz. (1).

1.2.1. Karotenoidler

Karotenoidler, bitkiler tarafından oluşturulan 9 ya da daha çift fazla bağ içeren ve yapısında 40 karbon atomu bulunduran pigmentlerdir. Karotenoidlerin yapısındaki çoklu doymamış karbon atomları bu pigmentlerin kolay okside olabilme ve stabil olmayan bir yapı kazandırmaktadır. Turuncu, sarı ve kırmızı gibi bitki pigmentlerinin ana kaynağı karotenoidlerdir. Karotenoidler, meyvede yağ damlacıkları içerisinde çözünmüş formda, bitkilerde fotosentez yapıların kısımlarında, domates ya da havuçta ise kristalize formda bulunur. İnsan sağlığı için son derece önemli olan karotenoidler, A vitaminin ön maddesidir. Karotenoidlerin, yaşa bağlı dejenerasyon, kalp damar rahatsızlıkları ve bazı kanser türlerinin görülme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Bununla birlikte antiülser özelliğe sahiptir. Ayrıca bağışıklığı güçlendirme ve ışığa karşı koruma sağlama gibi potansiyel etkileri de vardır. Karotenoidler, serbest radikallerle etkileşim göstererek antioksidan etkilerini ortaya koymaktadır. Bu antioksidan özelliklerinden dolayı kanseri önleme ya da oluşum hızını azaltma etkisine sahiptir. Bazı çalışmalarda beta karoten alımı ile mide ve akciğer kanser tiplerinin görülme sıklığı azalmış ve antikanser özelliğini ortaya konmuştur. (2,4).

1.2.2. Polifenoller (Fenolik bileşikler)

Fenolik bileşikler sebze, meyve, tahıl ve çeşitli bitkilerde yapısında doğal bulunan bir antioksidan maddedir. Bitkilerin, meyvelerin ya da tahılların tat, renk ve koku gibi çeşitli özelliklerin oluşmasında sorumlu olan fitokimyasallardır. Bu özelliklerin oluşturmaya ek olarak virüs, parazit ve bakteri gibi çeşitli zararlı etkenlere karşı da savunmada etken role sahiptir (5).

Polifenoller, flavonoidler ve fenolik asitler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Fenolik asitler hidroksibenzoik asit ve hidroksisinnamik asit olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu iki grup içerisinde gallik asit, ellajik asit, kumarik asit ve ferulik asit gibi antioksidan maddeler yer alır. Flavonoidler ise isoflavanoitler, flavonoller, flavanonlar, flavanoller, antosiyanidinler ve flavonlar olmak üzere altı ana gruba ayrılmaktadır. Polifenoller sınıflandırılması tablo 1’de gösterilmiştir (2).

Tablo 1: Polifenollerin sınıflandırılması (2)

Flavonoidler	Fenolik asitler
Hidroksibenzoik asit	İsoflavanoitler
Hidroksisinnamik asit	Flavonoller
	Flavanonlar
	Flavanoller
	Flavonlar
	Antosiyanidinler

Flavonoid sınıfındaki flavanonlar, turunçgil ailesinde bol bulunur ve turunçgilin kendi özgü acımsı tattan sorumlu antioksidan maddedir. Flavoneller ve flavonlar ise orta halkasındaki karbon atomuna farklı grupların bağlanmasıyla birbirinden ayrılırlar. Flavonoller açık sarı renge sahiptir. Flavonoidler koruyucu özelliğe sahip maddelerdir. Vücutta kansere, tümöre, oksidan ajanlara ve mutajenik yapılara karşı önleyici olduğu bilinmektedir. Batı ülkelerinde günde en az yaklaşık 25 mg flavonoid alınması yaygınlaşmıştır (6).

Meyve ve sebze içerisinde bulunan flavonoidler ve fenolik asitler tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Meyve ve sebze içerisinde bulunan flavonoidler ve fenolik asitler (7)

Flavonoidler ve Fenolik asitler	Meyve – Sebze
Flavonol	Soğan, kıvırcık lahana, pırasa, brokoli, yaban mersini, çay, kırmızı şarap
Flavon	Maydanoz, kereviz, mandalina kabuğu
Flavanon	Domates, nane, limon, greyturt, portakal,
İzoflavon	Soya fasulyesi
Antosiyaninler	Lahana, fasulye, soğan, turp, şeker pancarı, kuş üzümü, böğürtlen, kira, çilek,
Flavanol	Çay,
Hidroksibenzoik asit	Kırmızı meyveler(böğürtlen hariç), çay, ahududu, zeytinyağı,
Hidroksisinnamik asit	Kahve, yaban mersini, kivi, buğday,

1.3. Enzimatik Antioksidanlar

Vücudumuzda süperoksit radikali ($O_2^- \bullet$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($HO\bullet$) gibi aktif oksijen türlerinin birikmesi, lipid radikal oluşumuna ve ardından hücre zarının bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda ciddi hasarların oluşmasına yol açar. Vücudumuzdaki enzimatik antioksidanlar bu zararlı radikal türlerinin giderilmesini sağlar.

Enzimatik antioksidanlar;

- Süperoksit dismutaz (SOD),
- Katalaz (CAT),
- Glutasyon peroksidaz (GPx)
- Glutasyon redüktaz (GR) enzimatik antioksidanlardır (8,9).

Katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) fonksiyonel olarak birbirine bağlı enzimlerdir. Çünkü SOD tarafından katalize edilen reaksiyon ürünü olan hidrojen peroksit (H_2O_2) hem CAT hem de GPx’in substratıdır. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksitin hidrojen peroksite dönüşümünü sağlayan metallo-protein

yapıda antioksidan enzimdir. Süperoksit radikalinden daha zararlı olan hidrojen peroksit birikimini önlemek için katalaz (CAT) ve askorbat peroksidaz (APX) enzimleri aktivite göstererek hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştürür. Bu sayede zararlı yapı detoksifiye edilir. Diğer enzim olan Glutasyon redüktaz (GR) ise bir kofaktör olarak NADPH kullanarak oksitlenmiş glutasyonu geri dönüştürerek etki eder. Mn-SOD, Cu/Zn-SOD ve Fe-SOD gibi farklı metal türü içeren SOD izoenzimleri vardır (8,16). Cu/Zn içeren SOD enzimi sitoplazmada bulunurken, Mn-SOD mitokondride bulunur. İndirgenmiş glutasyon formu doğada savunma amaçlıdır. Oksitlenmiş formu koruyucu değildir. İndirgenmiş glutasyon, hücre içinde hidrojen peroksitin nötralize edilmesine yardımcı olur. Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz, artan oksidatif stres seviyelerini önlemede kilit role sahiptirler. Glutasyonun bu tekrarlayan oksidasyonu ve indirgenmesi onu bir serbest radikal temizleyicisi yapar (10).

1.4. Non-enzimatik Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar grubunda vitaminler, enzim kofaktörleri, mineraller, peptitler ve nitrojen grupları yer alır (1).

En önemli enzimatik olmayan antioksidanlar;

- Askorbik asit
- a-Tokoferol
- Folik asit
- Selenyum
- Glutasyon
- Karotenoid
- Fenolik bileşikler (11,12)

Sebze ve meyvelerde bulunan non-enzimatik antioksidanlar tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Sebze ve meyvelerde bulunan enzimatik olmayan antioksidanlar (13,14)

Non-enzimatik antioksidanlar	Sebze – Meyve Türü
C vitamini	Kuşburnu, kızılcık, kivi, çilek, böğürtlen, kabak, yeşilbiber, kırmızı pul biber, maydanoz, patates
E vitamini	Ceviz, fındık, kuru baklagil, Ayçiçek çekirdeği, Antep fıstığı, kabak çekirdeği
Karotenoid	Bal kabağı, havuç, kayısı, tatlı patates, mısır,
Fenolik bileşikler	Buğday kepeği, çay, biberiye, yulaf, pirinç, yer fıstığı
Selenyum	Kırmızı et, deniz ürünler, balık, sakatat, süt ürünleri, tahıl ürünleri, baklagiller, badem, ceviz, fındık, Hindistan cevizi, yer fıstığı, bezelye, mantar, sarımsak, ıspanak, kuru üzüm, barbunya

1.4.1. Askorbik asit (Vitamin C)

Vitamin C olarak bilinen askorbik asit suda çözünebilir bir vitamindir. Askorbik asit, singlet oksijen, nitrojen dioksit, süperoksit, hidroperoksil ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türlerini rahatlıkla temizler ve bundan dolayı oksitadif hasara karşı koruma sağlar. Ayrıca kollojen gibi yapıların biyosentezinde görev alır. Bunun ek olarak, Askorbik asit, Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirger. Bu sayede lipid peroksidasyonunu arttıran Fe^{+2} 'ye dönüştürerek oksidan özellik gösterir (11).

Askorbik asit hücrelerin mitokondrosinde sentezlenir ve kolaylaştırılmış difüzyon ile diğer hücrelere transfer edilir. Bulunduğu bitkinin metabolizması, farklılaşmasını ve büyümesi gibi birçok fizyolojik süreçte etkin rol oynar. Suda çözünen bir vitamin olmasına rağmen yağda çözünen a-tokoferollün yenilenmesinde rol alır (12).

1.4.2. a-Tokoferol (Vitamin E)

Diğer ismi vitamin E olan a-tokoferol, yağda çözünen bir vitamindir. Yağlı yapılarda yüksek antioksidan özelliğe sahiptir. Vitamin E'nin α , β , δ , γ gibi farklı alt grupları olmasına rağmen en etkin formu a-tokoferoldür. Hücre membranını serbest radikallerin neden olacağı hasarlara karşı koruma sağlar. Ayrıca, lipid peroksidasyonuna karşı korumada en etkin antioksidandır. Bu özelliğinden dolayı göğüs kanseri, prostat kanseri, iskemi, kardiyovasküler hastalıklar, katarakt, nörolojik bozukluklar ve iskemiye karşı koruma sağlar (11).

Vitamin E, alglerin ve bitkilerin hemen hemen tüm kısımlarında bulunur. Bitkilerdeki kloroplast membranında en baskın antioksidan a-tokoferoldür. Bu sayede foto-oksidatif bozulmalara karşı koruyucu etki gösterir. Bunun yanı sıra, lipid peroksidasyonunda askorbik asit gibi diğer antioksidanlarla reaksiyona sokarak yüksek antioksidan etki oluşturmalarını sağlar (12).

1.4.3. Folik asit

Folik asit (vitamin B9), suda çözünen bir vitamindir. Folat olarak da bilinir. B vitamin ailesine aittir. Kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve DNA sentezi için gerekli bir vitamindir. Folat, bebeklik çağında ve hamilelikte hücre bölünmesi ve gelişiminde önemli rol oynadığı için erkek ve kadınlarda sağlıklı doğurganlık için gereklidir. Erkeklerde, spermatogenez için de gereklidir (15).

1.4.4. Selenyum

Selenyum vücudumuzda bazı aminoasitlerin sentezi için gerekli olan bir elementtir. Selenosistein olarak adlandırılır, selenoproteinlerin fonksiyonları açısından son derece önemlidir. İnsan metabolizmasında

görev alan yaklaşık 25 selenoprotein vardır. Bu selenoproteinler, antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz enziminin çalışmasında fonksiyonel rol oynarlar. Bundan dolayı, antioksidan sistemlerin düzenlemesinde temel bir elementtir (11).

İnsanlar için esansiyel element olan selenyum, hayvansal ürünlerde ve tahıllarda yaygın olarak bulunur. Eksikliğinde, yetişkinlerde keshan hastalığı ve çocuklarda kashin-beck hastalığı görülebilir. Selenyum eksikliğinde, saçlarda renk kaybı, tırnaklarda beyazlaşma ve kas ağrıları belirtileri vardır (14).

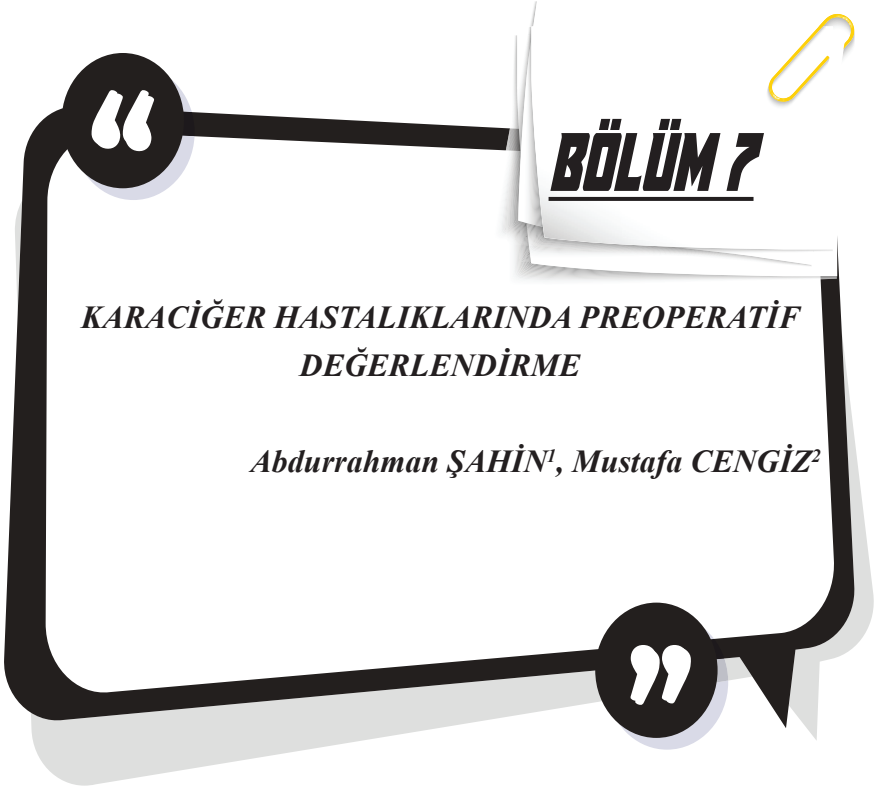
1.4.5. Glutatyon

Glutatyon, çoğu bitki türünde tiol kaynağıdır. Tiol grubunun nükleofilik yapısından dolayı elektrofillerle reaksiyona girer. Bu sayede antioksidan rol oynar ve oksiden yapıların zararlı etkilerini minimize eder. Glutatyon, Glutatyon peroksidaz'ın katalitik etkisiyle hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Glutatyon, kloroplast, vakuol, sitosol ve mitokondri gibi organellerde bulunur. Bu sayede bitki hücrelerinin neredeyse tüm bölümlerinde yer alır. En çok hücrenin sitoplazmasında bulunur. Lakin tiol grupları ise en yoğun kloroplastta bulunur. Glutatyon, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan yollarla antioksidan olarak işlev görür. Ayrıca, glutatyon hücre sinyal mekanizmasında, apoptoziste, detoksifikasyon reaksiyonlarda, eikosonoidlerin sentezlenmesinde işlevsel faaliyet gösterir (11,12).

KAYNAKÇA

1. Zehiroglu, C. ve Ozturk Sarıkaya, S. B. (2019). The importance of antioxidants and place in today's scientific and technological studies. *Journal Food Science Technology*, 56, 4757-4774
2. Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17, 2, 143-153
3. Shebis, Y., Iluz, D., Kinel-Tahan, Y., Dubinsky, Z. ve Yehoshua, Y. (2013). Natural antioxidants: function and sources. *Food and Nutrition Sciences*, 4, 643-649
4. Koca, N. ve Karadeniz, F. (2005). Gıdalardaki doğal antioksidan bileşikler. *Gıda*, 30, 4
5. Karabulut, G. ve Yemiş, O. (2019). Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. *Akademik Gıda*, 17, 4, 526-537
6. Söylemezoğlu, G. (2003). Üzümde fenolik bileşikler, *Gıda*, 28, 3
7. D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C ve Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Santa*, 43, 348-361
8. Arbona, V., Flors, V., Jacas, J., García-Agustín, P. ve Gomez-Cadenas, A. (2003). Enzymatic and non-enzymatic antioxidant responses of carrizo citrange, a salt-sensitive citrus rootstock, to different levels of salinity. *Plant Cell Physiol*, 44, 388-394
9. Nimse, S. B. ve Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, 5, 27986
10. Jeeva, J. S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M. ve Krishnan, R. (2015). *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7, 2
11. Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1
12. Kireççi, O. A. (2018). Bitkilerde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar. *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 7, 2, 473-483
13. Güleşçi, N. ve Aygül, İ. (2016). Beslenmede yer alan antioksidan ve fenolik madde içerikli çerezler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5, 1
14. Şimşek, A., Sarı, F. ve Artık, N. (2004). Selenyumun insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5, 2, 245-251

15. Hussein, H. K., Elnaggar, M. H. ve Al-Zahrani, N. K. (2012). Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. Global Advanced Research Journal of Environmental Science and Toxicology, 1,4, 066-071
16. Irato, P. ve Santovito, G. (2021). Enzymatic and Non-enzymatic molecules with antioxidant function. Antioxidants, 10, 579



1 Doç.Dr., Tokat Gaziosmapaşa Üniversitesi, Gastroenteroloji Bölümü, Tokat/
TÜRKİYE e-mail: arahmansmd@yahoo.com ORCID Number: 0000-0001-5477-
9492

2 Doç.Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, An-
kara/TÜRKİYE e-mail:drmustafacen@gmail.com ORCID No: 0000-0002-3306-
8058

GİRİŞ

Elektif cerrahi için başvuran hastaların tahminen 1/700'ünde anormal karaciğer enzim seviyeleri vardır. Kronik HBV ve HCV infeksiyonlarının başarılı tedavisine karşın bu infeksiyonların görülme sıklığında ve metabolik sendrom ilişkili Non-alkolik yağlı KC hastalığı (NAYKH) sıklığında artışa bağlı olarak tüm dünyada siroz görülme oranındaki bir artış mevcuttur. Siroz hastalarının izlem ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak yaşam sürelerinin uzaması, bu hastalarda cerrahi gerektiren patolojilerin görülme sıklığını da artırmaktadır. Ayrıca, hastaların yaşam sürelerinin uzaması, hepatoselüler karsinom (HSK) gelişim riski ve metabolik sendrom ile ilişkili ek komorbiditelerin görülme sıklığında artışı da beraberinde getirmektedir. Günümüzde ileri dönem karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unun, hayatlarının son 2 yılında en az bir cerrahi girişim geçirdiği tahmin edilmektedir.

Önceki dönemlerde standart cerrahi prosedürlerin uygulanması sonucu, siroz hastalarında %67'lere ulaşan perioperatif mortalite ve yüksek morbidite riski mevcutken, hasta seçim kriterlerinin belirlenmesi, dikkatli hasta seçimi ve optimal koşullar sağlanarak cerrahi işlemlerin uygulanması ile günümüzde siroz hastalarında cerrahi sonucu gelişen perioperatif mortalite ve morbiditede azalma olduğu görülmektedir. Literatürde abdominal cerrahiye giden siroz hastalarında perioperatif mortalitenin, 1975-1982 arasındaki serilerde %30'dan, 2002-2008 yılları arasında incelenen sirozlu hastalarda %7'ye düştüğü görülmüştür(Martin Mateos, Garcia de la Filia Molina, & Albillos, 2020).

Siroz hastalarında cerrahiye bağlı mortalite riski, siroz olmayanlara göre 2-10 kat artmaktadır(Martin Mateos et al., 2020). Bu risk, karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesine, cerrahinin tipine ve hastanın klinik öncesi durumuna bağlıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi ve ameliyatın türü, bir hastanın spesifik riskini belirlemede kilit rol oynar. Kronik KC hastalığına bağlı KC sentez ve atılım fonksiyonlarında ortaya çıkan yetersizlikler, KC hastalığına bağlı diğer organ sistemlerde ortaya çıkan fizyopatolojik değişiklikler ve portal hipertansiyon, siroz hastalarını cerrahi işlemlerle ilgili komplikasyonlara yatkın hale getirir. Cerrahi işlemler, anesteziye bağlı vazoaktif değişiklikler ve intraoperatif kan kaybı nedeniyle genellikle işlem sırası ve sonrasında devam eden hemodinamik değişikliklere neden olur. Sirotik hastalar, karaciğerde hipoksemik hasara neden olan ve hepatik dekompanseasyona yol açabilen bu değişikliklere karşı oldukça hassastır. Bu nedenle KC fonksiyon bozukluğu olan hastaların preoperatif değerlendirmesi cerrahi riskin azaltılması açısından önemlidir.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar preoperatif olarak

değerlendirildiğinde 3 hasta grubu olduğu görülmektedir; asemptomatik KC fonksiyon bozukluğu olan hastalar, bilinen kronik KC hastalığı olanlar ve KC sirozu olan hastalar. Hastaların çoğunluğunu asemptomatik KC fonksiyon bozukluğu olan hastalar oluşturmaktadır. Ancak mortalitenin ve morbiditenin sık görüldüğü grup siroz hastalarıdır ve bu nedenle bu yazıda ağırlıklı olarak siroz hastalarının değerlendirilmesi ve preoperatif riskin belirlenmesi konu edilecektir. Bazı durumlarda ise genel anestezi ile cerrahi uygulanması mümkün olmamaktadır.

Kontrendikasyonlar

Akut olarak gelişen KC yetmezliği durumlarında ve siroz hastalarında hastalık şiddeti ile ilgili diğer organ ve sistemlerde ortaya çıkan progresif disfonksiyonlar ortaya çıkması durumunda operasyona bağlı mortalite yüksek olduğu için cerrahi kontrendikedir(Tablo 1)(Prenner & Ganger, 2016). Akut KC yetersizliği durumunda altta yatan durumun düzelmesi sonrası elektif cerrahi yapılması uygundur. İleri evre KC yetersizliği durumlarında ise cerrahi dışı tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi, eğer bu mümkün değilse, KC transplantasyonu sonrası elektif cerrahinin yapılması uygun seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 1. Karaciğer bozukluklarında elektif cerrahi için kontrendikasyonlar

Akut Fulminan KC yetmezliği (viral, toksik, ilaç ilişkili, iskemik vs. ilişkili)
Akut viral hepatit
Akut alkolik hepatit
Düzeltmeye yönelik tedavilere rağmen devam eden ciddi koagülopati (Vitamin K uygulanmasına rağmen protrombin zamanı >3 sn)
Trombositopeni (<50000/mm ³)
Child sınıf C siroz hastaları
MELD skoru ≥ 15
ASA sınıf V
Siroz ilişkili karaciğer dışı manifestasyonlar
Akut böbrek yetmezliği
Hipoksemi
Sirotik kardiyomyopati

ASA: Amerikan Anestezistler Derneği sınıflaması MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Asemptomatik Hastalarda Preoperatif Değerlendirme

Asemptomatik hastalar için preoperatif değerlendirme ayrıntılı öykü alma ve fizik muayene ile başlar. Bilinen KC hastalığı olmayan hastalarda bu son derece değerli bir tarama aracıdır. Asemptomatik bireylerde kan transfüzyon öyküsü, dövme, intravenöz ilaç ve uyuşturucu kullanımı, cinsel öykü, alkol kullanımı ve kişisel/aile sarılık öyküsü gibi karaciğer hastalığı yönünden risk faktörleri değerlendirilmeli, reçetesiz satılan ve bitkisel ajanları da içeren eksiksiz bir ilaç sorgulaması yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu/hastalığını düşündüren semptomlar veya

hepatomegali, splenomegali, asit, spider anjioma, sarılık, jinekomasti, palmar eritem, sarılık, asteriks, ensefalopati gibi fizik muayene bulguları olanlarda tam kan sayımı, KC fonksiyon testleri, diğer biyokimyasal tetkikler ve koagülasyon parametrelerini de içeren testler ile değerlendirme yapılmalıdır.

Klinik olarak asemptomatik hastalarda karaciğer anormalliklerinin prevalansının düşük olması nedeniyle preoperatif rutin karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) bakılması önerilmemektedir (Hoetzel, Ryan, & Schmidt, 2012). Ancak preoperatif olarak KCFT bakılmışsa ve normal aralığın iki katından az bir yükseklik saptanmışsa, testlerin yükselmediğinden emin olmak için anormal testleri tekrarlamak mantıklıdır. Sonuçlar normal aralığın iki katından fazla veya artıyorsa elektif cerrahi ertelenmeli ve hasta daha fazla değerlendirilmeli, karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedeni ve derecesi belirlendikten sonra perioperatif riskler yönünden tekrar değerlendirilmelidir.

Kronik KC Hastalığı Olanlarda Preoperatif Değerlendirme

Sirozu olmayan hafif ila orta derecede kronik karaciğer hastalığı olan hastalar genellikle cerrahiye iyi tolere eder. Bu hastalarda altta yatan etyolojiye bağlı olarak dikkat edilmesi gereken bazı durumlar mevcuttur (Prenner & Ganger, 2016).

NAYKH'na bağlı endotelyal disfonksiyon sonucu perioperatif dönemde kardiyovasküler risk artmaktadır. Bu nedenle Non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalarında, kesin öneri olmamasına karşın, artmış kardiyovasküler risk nedeniyle, majör cerrahi öncesi kardiyak yönden değerlendirme ile gerekli tedavinin yapılması ve postoperatif dönemde hastaların kardiyovasküler olaylar yönünden dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Perioperatif kardiyovasküler mortalitenin arttığı bir diğer hastalık hemokromatozistir. Hemokromatozis hastaları, kardiyak disfonksiyona eğilim oluşturan diyabet veya kardiyomiyopati gibi ekstrahepatik tutulumlar açısından değerlendirilmelidir.

Wilson hastalığı olanlarda, D-penisilamin yara iyileşmesini engelleyebileceğinden elektif ameliyatlardan 1-2 hafta önce dozu azaltılarak operasyon sonrası 2 haftaya kadar düşük dozda devam edilmelidir. Wilson hastalığı olanlarda postoperatif dönemde nörolojik bulguların ortaya çıkabileceği göz önüne alınarak yakından takip edilmelidir. Otoimmün hepatit başta olmak üzere, otoimmün hastalıklar nedeniyle steroidler kullananlarda ise perioperatif dönemde stres dozuna çıkmak gerekir.

Alkolik steatohepatit olan hastalar, yara iyileşmesinde bozulma, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Aktif alkol kullanımına bağlı hastalarda çekilme semptomları

görülebilir. Bu nedenle alkolik steatohepatit olanlarda elektif cerrahilerden önce alkolün bırakılması önerilmektedir.

Siroz Hastalarında Preoperatif Değerlendirme

Sirotik hastalarda cerrahiye bağlı mortalite siroz olmayan bireylere göre yaklaşık 10 kat artar(Nicoll, 2012). Siroz hastalarında perioperatif dönemde prognozu belirleyen temel faktörler; KC disfonksiyonunun derecesi ile PHT varlığı ve derecesi gibi KC hastalığı ile ilişkili faktörler; yaş, ASA sınıfı(Amerikan Anestezistler Derneği sınıflaması) ve eşlik eden komorbid hastalıklar gibi hasta özellikleri; cerrahi risk durumu (düşük risk/yüksek risk), cerrahinin acil/elektif olma durumu, cerrahi yapılması planlanan operasyon bölgesi (abdominal, vasküler, ortopedik vs.) ve tercih edilen cerrahi prosedür gibi cerrahi ile ilişkili faktörlerdir (Martin Mateos et al., 2020).

Sirozda vücutta pek çok hemodinamik ve fizyopatolojik değişiklik ortaya çıkar(Gasteiger, Eschertzhuber, & Tiefenthaler, 2018; Northup, Friedman, & Kamath, 2019). Bunlardan birisi siroz ilişkili immün disfonksiyondur. Sirozda görülen immün disfonksiyon, kalıcı düşük düzeyde sistemik inflamasyon ve ilerleyici immün yetmezlik ile karakterizedir. Bu immün disfonksiyon sonucu enfeksiyonlara yatkınlık özellikle de postoperatif dönemde artar. Hastalık ilerledikçe KC dokusunda hepatositlerin yerini skar dokusunun alması ve hepatosit rezervinin azalmasına bağlı olarak protein sentezi azalır ve bu durum malnütrisyon ve sarkopeniye neden olarak postoperatif dönemde yara iyileşmesi ve fiziksel iyileşmenin gecikmesine yol açar(Northup et al., 2019). Siroza bağlı gelişen sentetik disfonksiyon sonucu prokoagülan ve antikoagülan faktörlerin sentezinin azalması hem kanama hem de pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturur.

Portal hipertansiyona bağlı olarak trombositlerin dalakta birikimi sonucu ortaya çıkan trombositopeni ve düşük fibrinojen düzeyleri kanama riskini artırmaktadır. Yine PHT ilişkili olarak ortaya çıkan kollateral dolaşım ve varis oluşumları kanama riskini artırması yanında uygulanacak abdominal veya torakal cerrahilerde hem intraoperatif hem postoperatif dönemde komplikasyonlara neden olmaktadır. Şiddetli PHT, perioperatif dönemde vücudun sıvı dengesi ve hemodinamik faktörler üzerine olan etkileri nedeniyle kardiyovasküler ve renal disfonksiyonlara yol açabilir(Gasteiger et al., 2018; Martin Mateos et al., 2020).

Siroz Hastalarında Preoperatif Riskin Belirlenmesi

Siroz hastalarında cerrahiye bağlı komplikasyonlar ve mortalite gelişimini ön görebilmek için farklı klinik durumlarda cerrahi sonuçları tahmin etmeyi amaçlayan bazı sınıflamalar kullanılmaktadır. Bu

sınıflamalar Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması, ASA skoru, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru, Mayo Postoperatif Cerrahi Risk skoru ve Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease(VOCAL)-Penn modeli olarak sıralanabilir(Mahmud et al., 2021; Northup et al., 2019)

Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması

Başlangıçta porto-kaval şant cerrahisi sonrası mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan CTP sınıflaması, sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesini ve portal hipertansiyonun ciddiyetini evrelemek için uzun zamandır kullanılan bir sınıflamadır (Tablo 2). Bu sınıflamanın toplam 5 bileşeni (ensefalopati, asit, bilirubin, albümin ve protrombin zamanı) vardır ve karaciğer hastalığının şiddetini 3 aşamada (A-C) sınıflandırır(Child & Turcotte, 1964). Toplamda 5 veya 6 puan alanlar sınıf A, 7 ile 9 arası puan alanlar sınıf B, 10 ve üzeri puan alanlar ise sınıf C grubunda değerlendirilir.

Genel olarak, CTP sınıf A sirozu olan hastalar, trombositopeni veya klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon yokluğunda ameliyat olabilir; CTP sınıf B sirozu olan seçilmiş hastalardan bir kısmı elektif cerrahi adaylarıdır; ve CTP sınıf C sirozu olan hastalar elektif cerrahi için aday olarak kabul edilmez. Abdominal cerrahi yapılanların mortalite oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada CTP A sınıfında %10, CTP B sınıfı olanlarda %30, CTP C sınıfında olanlarda ise %82 bulunmuştur (Neeff, Mariaskin, Spangenberg, Hopt, & Makowiec, 2011). Child sınıf A olup portal hipertansiyonu olanlarda mortalite Child sınıf B siroz olanlarla benzerdir(Nicoll, 2012). CTP sınıflaması, asit ve ensefalopati ile ilişkili komplikasyonları değerlendirdiğinden, bazı hastalarda portal hipertansiyon ilişkili mortaliteyi MELD skorlamasına göre daha iyi yansıtmaktadır. CTP sınıflaması, siroz hastalarında cerrahi sonrası mortaliteyi göstermede başarılı olmasına karşın, ensefalopati ve asit gibi subjektif komponentleri olması nedeniyle yerini MELD skoruna bırakmıştır. Bu sınıflamanın bir diğer handikapı ise, sınıflama özelliği ile ilişkili olarak, B sınıfında olan hastalarda 7 puan alanla 9 puan alan arasında veya sınıf C hastalardan 10 puan alanlarla 15 puan alanlar arasında herhangi bir ayırım yapmamasıdır.

Tablo 2. Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması

Parametre	0	1	2
Asit	Yok	Hafif-orta	Tens
Ensefalopati	Yok	Hafif-orta	Ağır-koma
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (gr/dl)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
PTZ uzaması (saniye)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3

INR; uluslararası normalleştirilmiş oran, PTZ; protrombin zamanı

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Skoru

Başlangıçta transjuguler intrahepatik portosistemik şantın (TIPS) yerleştirilmesinden sonra mortaliteyi tahmin etmek için geliştirilmiş olan MELD skoru, daha sonra karaciğer transplantasyonu için organ alıcısının önceliğini belirlemede kullanılmıştır. Günümüzde, cerrahi sonrası mortalite riskinin belirlenmesi amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. MELD skoru, ilk 30 ve 90 günlük postoperatif mortalitenin önemli bir belirleyicisidir.

MELD skoru, uluslararası normleştirilmiş oran (INR), serum bilirubin seviyesi ve serum kreatinin seviyesi kullanılarak hesaplanır. Prognozu daha iyi belirlemek üzere, bu skora sodyum ve laktat gibi çeşitli faktörlerin eklendiği farklı versiyonları mevcuttur. Yine, K vitamin antagonisti kullanımına bağlı INR düzeyinin değerlendirilemediği durumlar için tanımlanmış MELD versiyonu da mevcuttur.

Preoperatif MELD skoru 15'in altında olan hastalar, daha yüksek skorlara sahip olanlardan daha düşük postoperatif mortalite oranlarına sahiptir (Northup, Wanamaker, Lee, Adams, & Berg, 2005). Cerrahi öncesi MELD skoru 0-7 arası olanlarda medyan yaşam süresi 4,8 yılken, 8-11 arası olanlarda 3,4 yıl, 12-15 arası olanlarda 1,6 yıl, 16-20 arası olanlarda 64 gün, 21-25 arası olanlarda 23 gün ve 26 üzeri olanlarda ise sadece 14 gün bulunmuştur (Teh et al., 2007). MELD skorunda 8'in üzerindeki her puanı artışı için, ilk 30 gün içinde mortalitede %14 artışı göstermektedir. Child sınıflaması ve MELD skorlaması KC disfonksiyonunun derecesini göstermektedir. Ancak her iki prognostik belirteç de karaciğerin fonksiyonel kapasitesi dışında net bilgi vermez. Cerrahi ve anestezi ile ilişkili başka risk faktörlerinin de bulunduğu göz önüne alınarak MELD skorlamasına başka faktörlerin eklendiği yeni prognostik skorlama sistemleri ve modeller oluşturulmuştur.

Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) Sınıflaması

ASA fiziksel durum sınıflama sistemi, 1940'ların başından beri, cerrahi prosedürler için anestezi uygulama riskini değerlendiren bir sınıflamadır. Hastayı fiziksel kapasite ve eşlik eden hastalıklarına göre değerlendiren bu sınıflama, siroz hastalarında prognozu değerlendirmekten ziyade, hastalık şiddeti ve eşlik eden hastalıklar hakkında fikir vermektedir. ASA sınıflaması, sübjektif bir sınıflama sistemi olup hastaları sadece hafif ve ağır gruplara ayırmaktadır. Orta gruptaki hastaları değerlendirmemektedir (Nicoll, 2012). Bu nedenle postoperatif dönemde uzun dönem prognozu göstermez. Bunun yanında, postoperatif ilk 7 günde mortaliteyi diğer sınıflamalara göre daha iyi gösterir.

Tablo 3. Amerikan Anesteziistler Derneği (ASA) Sınıflaması

Sınıf 1	Sağlıklı normal birey
Sınıf 2	Hafif sistemik hastalığı bulunan hasta
Sınıf 3	Fiziksel kapasiteyi kısıtlamayan ciddi sistemik hastalığı olanlar
Sınıf 4	Fiziksel kapasiteyi kısıtlayan Hayatı tehdit eden sistemik hastalığı olanlar
Sınıf 5	Ölüm tehlikesi olan, 24 saatten uzun yaşam beklentisi olmayan hasta
Sınıf 6	Beyin ölümü gerçekleşen, donör adayı hasta

Mayo Postoperatif Cerrahi Risk skoru (MRS)

Mayo postoperatif Cerrahi risk skoru, 2007 yılında MELD skoruna, ASA sınıfı ve yaşın eklenmesi ile geliştirilen bir skora sistemidir (Teh et al., 2007). Postoperatif dönemde 7 günlük, 30 günlük, 90 günlük, 1 ve 5 yıllık mortaliteyi göstermekte kullanılmaktadır. Son dönemlere kadar siroz hastalarının cerrahi riskini değerlendirmek üzere geliştirilmiş tek ölçüt olma özelliğini taşıyan bu sistem majör cerrahi geçiren hastalar üzerinde geliştirilmiştir. Zamanla daha az invaziv cerrahi yöntemlerin gelişmesi nedeniyle bu skora sisteminin cerrahi riskini beklenenden fazla hesapladığı düşünülmektedir (Wong & Mahmud, 2020).

Ayrıca, majör cerrahi geçiren siroz hastalarında, cerrahi tipi de mortaliteyi önemli oranda etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada majör ortopedik cerrahi ile karşılaştırıldığında, kolesistektominin 1,75 kat, herni onarımının 2,48 kat, majör kardiyovasküler cerrahilerin 6,14 kat ve majör abdominal cerrahilerin 10,16 kat daha yüksek hastane mortalitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Mahmud et al., 2019). Bu skora sisteminde cerrahi tipinin hesaplama katılmaması bir diğer dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır.

VOCAL-Penn modeli

Siroz hastalarının cerrahi açısından uygunluğu önce ASA fiziksel kapasite sınıflaması ile kardiyovasküler ve respiratuvar değerlendirme ile başlar. Bu değerlendirmelere göre cerrahi açısından uygun olan bireylerde, sonraki basamakta KC disfonksiyonunun derecesi hepatik venöz basınç gradienti (HVPg) ile net olarak ölçülebilen portal hipertansiyonunun derecesi, eşlik eden komorbiditeler ve yapılacak cerrahi işlemin özelliklerine göre risk belirlenir. Örneğin acil cerrahi girişimlerde mortalite riski elektif cerrahi girişimlere göre en az 2 kat daha fazladır. Postoperatif mortalite gelişiminde KC disfonksiyonunun derecesi kadar eşlik eden komorbid hastalıklar da önemli rol oynar. Seçilecek anestezi yöntemi ise minimal etkiye sahiptir.

Yakın zamanda bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği yeni bir model geliştirilmiştir. Bu modelde MELD skoru ile birlikte MRS'nun diğer komponentleri olan yaş ve ASA sınıfının yanında vücut kitle indeksinin 30 üzerinde olma durumu, NAYKH mevcudiyeti, yapılacak

cerrahi tipi (abominal-laparoskopik, abominal-açık, karın duvar, vasküler, majör ortopedik ve toraks/kardiyak cerrahi) ile cerrahinin acil/elektif olma durumuna göre 30,90 ve 180 günlük mortalite riski ile 90 günlük dekompanzasyon riski hesaplanmaktadır(Mahmud et al., 2021). Yapılan çalışmalarda VOCAL-Penn modelinin, MELD, MELD-Na, MRS ve CTP risk değerlendirme ölçütlerine göre daha doğru şekilde mortaliteyi tahmin ettiği, MRS'nun ise beklenenden daha yüksek oranda mortalite riski hesapladığı görülmüştür. Bu modelin belirlenmesinde seçilen hasta popülasyonunun çoğunluğunun CTP sınıf A hastalardan oluşması bir handikap olarak değerlendirilebilir.

Siroz Hastalarında Preoperatif Değerlendirme ve Bakım

Siroz hastaları, cerrahi ve anestezi açısından preoperatif, intraoperatif ve postoperatif yakın takip gerektiren özel bir hasta grubudur. Siroz hastalarının %30'unda postoperatif dönemde uzamış hastane yatışına neden olan asit, ensefalopati, böbrek yetmezliği, kanama ve enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir.

Preoperatif değerlendirmede, hastanın geçmişte ortaya çıkmış olan komplikasyonları, almış olduğu tedaviler ve preoperatif dönemde dekompanzasyon bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Daha önce de bahsedildiği gibi siroza bağlı diğer organ/sistemlerde çeşitli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu metabolik, anatomik ve fizyolojik değişiklikler, kardiyovasküler, pulmoner, hematolojik, nörolojik, renal, immünolojik, nütrisyonel ve endokrinolojik değişiklikler olarak sınıflanabilir. Bu değişikliklerle ilişkili olarak asit, varis, ensefalopati gibi klinik durumlarla birlikte trombositopeni, koagülopati, renal disfonksiyon ve elektrolit bozuklukları gibi laboratuvar anormallikleri de ortaya çıkmaktadır. Sirotik hastalarda, siroza bağlı organ/sistem disfonksiyonlarının düzeltilmesi ve cerrahi öncesi komplikasyonların etkili bir şekilde kontrolü ile hastaların optimal şartlarda cerrahiye alınması amaçlanır.

Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon, ameliyat sırasında karaciğerin hepatik iskemi ve dekompanzasyona neden olabilecek hemodinamik değişikliklere duyarlılığını artırabilir. Ayrıca, portosistemik kollateraller tipik anatomiye değiştirerek intraoperatif kanama riskini artırabilir. Elektif cerrahi öncesi endoskopi ile varis taraması yapılması önerilmektedir(Garcia-Tsao, Abraldes, Berzigotti, & Bosch, 2017). Görünür bir varis yoksa, endoskopi 2 yılda bir (veya karaciğer hasarının nedeni ortadan kalktıysa, örneğin viral eliminasyon veya alkol yoksunluğu gibi) her 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Küçük varisler varsa 1-2 yılda bir endoskopi tekrarlanmalıdır. Orta veya büyük varisler için seçici olmayan bir beta bloker (propranolol veya nadolol) portal ven basıncını düşürerek kanama riskini azaltabilir. Etkinliği

ve tolere edilebilirliği değerlendirmek için beta bloker, ameliyattan en az birkaç gün önce başlatılmalıdır.

Portal ven basıncını düşürmek için kullanılabilecek bir diğer ilaç karvediloldür. Karvedilol ayrıca varis kanama riskini azaltır. Varisler bantlanmışsa, bantlama sonrası ülserlerin iyileşmesini sağlamak için bu işlem ameliyattan en az 2 hafta önce tamamlanmalıdır. Şiddetli portal hipertansiyonu olan hastalarda perioperatif gastrointestinal kanamayı azaltmak için TIPS uygulanabilir. Bununla birlikte, TIPS hepatik ensefalopatiyi kötüleştirir.

Asit

Asit varlığı karın cerrahisinde periton enfeksiyonu, cerrahi bölgelerden sıvı sızıntısı ve yara açılması riskini artırır. Elektif cerrahilerden önce optimal asit kontrolü ile neredeyse saptanamayan intraabdominal serbest sıvı seviyeleri tercih edilir. İnkarasyon veya strongüstasyon durumları hariç, asit tamamen kontrol edilmedikçe abdominal cerrahin önerilmemektedir. Preoperatif dönemde asit, tuz ve sıvı kısıtlaması, diüretikler, terapötik parasetezler ve gerektiğinde TIPS ile tedavi edilir (Guo, Liu, Wang, & Li, 2020). Diüretiklerin doz ayarlaması yapılırken veya büyük hacimli parasetez yapılırken hipovolemi ve böbrek yetmezliğinden kaçınmak için özen gösterilmelidir.

Ensefalopati

Perioperatif dönemde gastrointestinal kanama, sepsis, hiponatremi ve üremi ensefalopatiye yatkınlığı artırarak semptomları şiddetlendirebilecek faktörlerdir. Ensefalopati, hastayı solunum yetmezliği ve aspirasyona yatkın hale getirebilir. Bu nedenle elektif cerrahiler öncesi ensefalopatinin laktuloz ve/veya rifaksim gibi absorbe olmayan antibiyotikler kullanılarak kontrol altına alınması gereklidir. Serum amonyak düzeyi, hepatik ensefalopatinin varlığı ile korelasyon göstermediğinden ensefalopati tanısı ve tedavi düzenlenmesinde kullanımı önerilmemektedir (Vilstrup et al., 2014). Tedaviye günde 2-4 yumuşak dışkılamayı sağlayacak şekilde günde 3 ila 4 kez 30-45 mL laktuloz başlanır ve buna perioperatif olarak devam edilir. Laktuloz yetersiz ise günde iki kez 550 mg rifaksim eklenebilir. Postoperatif dönemde oral alamayan hastalarda laktuloz lavmanları ile tedavi devam ettirilir.

Trombositopeni

Hipersplenizm ve trombopoietin eksikliği nedeniyle karaciğer hastaları trombositopeniye yatkındır. Çok kanama beklenmeyen cerrahiler için trombosit sayısının 50000/mm³ üzeri olması, kanama riski yüksek cerrahilerde ise 100000/mm³ üzeri olması yeterlidir. Daha düşük trombosit değeri olanlarda trombosit replasmanı uygulanmaktadır. Ancak yapılan

çalışmalarda transfüzyonun, kanamayı veya diğer yan etkileri azaltmadığını aksine perioperatif transfüzyonun intravasküler basıncı artırarak portal hipertansiyondan kaynaklanan komplikasyonları kötüleştirebileceği gösterilmiştir(Yates, Gavva, Agrawal, & Sarode, 2016). Trombosit stimüle edici Eltrombopag gibi ajanlar trombosit sayısını artırabilir ancak trombotik olay riskini de artırabileceklerinden dikkatli kullanılmalıdır(Afdhal et al., 2012).

Koagülopati

Koagülopati, sirozda önemli bir problemdir ve malnütrisyon, malabsorpsiyon ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalma gibi çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Sirozda, hem prokoagülan hem de antikoagülan faktörlerin sentezinin azalmasına bağlı dengelenmiş bir hemostaz söz konusudur(Potze, Porte, & Lisman, 2015). Koagülasyon durumunun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan trombosit sayısı ve INR gibi parametreler kanama riskini tam olarak yansıtmaz. Yine kanama zamanı pek çok faktörden etkilenen bir testtir ve preoperatif kullanımı önerilmemektedir. Siroz hastalarında kanama riskinin değerlendirilmesinde kullanılması gereken testler tromboelastografi ve rotasyonel tromboelastometri gibi pıhtı oluşumunu, gücünü ve çözünmesini ölçen viskoelastik testlerdir(Prenner & Ganger, 2016).

Siroz hastalarında koagülopatinin düzeltilmesinde işlemden önce 3 gün süreyle 10 mg K vitamini replasmanı önerilmektedir. Bunun yanında, taze donmuş plazma, faktör VII replasmanı ve kryopresipitat gibi tedaviler kullanılmaktadır. Kan ürünlerinin replasmanı ile portal hipertansiyonun şiddetlenmesi riski, bu ürünlerin serbestçe kullanımını engelleyen önemli bir faktördür. Ayrıca, bu tedaviler ile intraoperatif ve postoperatif kanama riskinin azaldığını gösteren yeterince kanıt mevcut değildir ve ancak kanama olması durumunda kullanılmaları gerekir. Kanama riskinin azaltılması için fibrinojen seviyeleri 100 mg/dL'nin altında ise kriyopresipitat uygulaması ile 200 mg/dL'nin üzerine çıkartılması önerilmektedir(Gasteiger et al., 2018). Masif kan kaybı olan operasyonlarda veya TEG'de hiperfibrinoliz belirtileri olanlarda traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanların kullanımı endikedir.

Kardiyovasküler Durum

Sirozda, özofagus ve/veya gastrik varislerin rüptürü, hepatik ensefalopati, asit, hepatopulmoner sendrom ve hepatorenal sendrom gibi önemli organ hasarına ve komplikasyonlara yol açan sistemik vazodilatasyondan kaynaklanan hiperdinamik bir dolaşım sendromu gözlenir. Sirotik karaciğerde, nitrik oksitin (NO) etkisinin azalması, intrahepatik direnci artırarak portal hipertansiyona yol açarken, splanknik bölgede ise etkisinin artması sonucu vazodilatasyon görülür. Bu progresif

durumun ortaya çıkması NO, siklooksijenaz türevleri, karbon monoksit ve endojen kannabinoidler gibi vazodilatasyona yol açan faktörlerin aktivasyonu ile birlikte vazokonstriktör sistemde ve sempatik sinir sistemi azalmış aktivite sonucudur. Slanknik alanda vazodilatasyona yol açan bu hiperdinamik durum yüksek kardiyak output, taşikardi, azalmış sistemik vasküler direnç ve düşük ortalama arteriyel kan basıncı ile karakterizedir(Gasteiger et al., 2018).

Sirozun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, preoperatif kardiyak fonksiyon değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Hiperdinamik dolaşım, sirotik kardiyomiopati ve portpulmoner hipertansiyon nedeniyle sol ventrikül disfonksiyonu yanında sağ ventrikül disfonksiyonunun da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, intra-arteriyel kateter ile invaziv kan basıncı takibi, özellikle ileri sirozlu hastalarda perioperatif olarak sıklıkla kullanılır. Ne yazık ki, santral venöz kateter kan hacmini veya sıvı yanıtını doğru bir şekilde ölçmez; bununla birlikte vazopresörler gibi ilaçların uygulanması için faydalı olabilir(Newman et al., 2020).

Solunumsal Durum

Akciğer fonksiyonu, hepatik hidrotoraks olarak adlandırılan plevral efüzyon ve asit ile atelektazi ve akciğer hareketinde bozulmaya neden olan diyafram yüksekliğinden olumsuz etkilenebilir. Siroza özgü akciğer manifestasyonları hepatik hidrotoraks ile birlikte Hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyondur(Singh & Sager, 2009).

Intrapulmoner vazodilatasyon, alveoler-arteriyel gradiyentteki artış ve siroz HPS'un tipik triadıdır. Bunun sonucu derin hipoksemi gelişir. Siyanoz, çomak parmak ve ortodeoksi gibi klinik belirti ve bulgularla ortaya çıkar. Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı ekokardiyografi ve pulmoner arteriyografi, vasküler anormallikleri saptamak için olası tanı araçlarıdır. Definitif tedavisi KC transplantasyonu olan bu komplikasyon varlığında öncelikli olarak transplantasyonun yapılması elektif cerrahilerin ile transplantasyon sonrası yapılması düşünülmelidir(Gasteiger et al., 2018).

Portopulmoner hipertansiyon ise intrapulmoner vazokonstriksiyonda artış ve sağ kalp yetmezliğine neden olabilen belirgin vasküler yeniden şekillenme ile karakterizedir. Portal hipertansiyonu (>15 mmHg) olan bir siroz hastasında ortalama pulmoner arter basıncının >25 mmHg olması ile tanımlanır. Portopulmoner hipertansiyonun şiddeti, sağ kalp kateterizasyon verilerine göre derecelendirilir ve prevalansı %5 civarındadır. Dispne, göğüs ağrısı ve senkop sık görülürken belirgin hipoksemi olmaması önemli bir özelliğidir. Ortalama pulmoner arter basıncı 40mmHg üzerinde olan portopulmoner hipertansiyon çok yüksek intraoperatif risk oluşturur.

Renal Fonksiyon

Siroz hastaları sodyum ve sıvı retansiyonu ile hepatorenal sendrom (HRS) gelişimi açısından risk altındadır. Bu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan, parankimal hasar, ilaç nefrotoksitesisi ve hipovolemi gibi diğer nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahinin ve anestezinin meydana getireceği hipovolemi, hipervolemi, hipotansiyon gibi durumlar renal perfüzyon bozukluklarına ek olarak portal hipertansiyon ile ilişkili komplikasyonlara da neden olabilir. Bu nedenle, siroz hastalarında perioperatif dönemde idrar çıkışı ile serum üre ve kreatinin değerleri yakından takip edilmelidir. Preoperatif dönemde hastaların övolemik olmaları sağlanmalıdır.

Renal fonksiyonlarla ilişkili bir diğer önemli konu siroz sürecinde ortaya çıkabilen çeşitli elektrolit bozukluklarıdır. Siroz ilerledikçe hiponatremi yavaşça gelişir. Siroz hastalarında serum sodyum konsantrasyonunun 135, 130 ve 120 meq/L'nin altında olma prevalansı sırasıyla %49,4, %21.6 ve %1,2 civarındadır. Hiponatremi, diüretiklere bağlı ekstraselüler sıvı kaybı gibi nedenlerle hipovolemik veya hipervolemik olarak gelişebilir(John & Thuluvath, 2015). Sodyum düzeyi 120mEq/l'nin altına düşmedikçe veya nörolojik semptomlar gelişmedikçe herhangi bir müdahalede bulunulmaz. Düzeltme yapmak gerekiyorsa santral pontin miyelinozisi önlemek için yavaşça yapılmalıdır. Sirozda görülen bir diğer önemli elektrolit bozukluğu hipokalemidir. Hipokalemi ile birlikte metabolik alkaloz hepatik ensefalopatiji presipte eden önemli etkenler olduğu için hipokaleminin preoperatif dönemde düzeltilmesi gerekir(Jimenez et al., 2017).

Malnütrisyon

Sirozik hastalar, yetersiz beslenme, mikro besin eksiklikleri ve sarkopeni dahil olmak üzere pek çok beslenme sorunuyla karşı karşıyadır. Sirozik hastalarda malnütrisyon prevalansının %80 olduğu ve sarkopeni prevalansının %25 ile %70 arasında değiştiği tahmin edilmektedir(Kim, Kang, Kim, & Baik, 2017). Sarkopeni sıklıkla gözden kaçan bir komplikasyondur, siroz hastaları normal veya yüksek vücut kitle indeksine sahip olsalar bile sarkopenik olabilir. Klinik olarak sarkopeni, sirotik hastalarda 3 kat daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Sarkopeni, gecikmiş yara iyileşmesi ve kötü cerrahi sonuçlarla ilişkilidir. Risk altındaki hastalar için preoperatif nütrisyonel destek ile cerrahide daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Son Seçenek Olarak Karaciğer Transplantasyonu

Cerrahi bir işlemten önce hastanın gelecekte karaciğer nakli için aday olup olmayacağının belirlenmesi önemlidir. Herhangi bir nedenle karaciğer nakli için potansiyel aday olmayan hastalarda, hastanın durumu

kötüleşirse hastanın ailesinin ve tıbbi ekibin bu konuyu yeniden ele almasına gerek kalmaması için ameliyata devam etmeden önce bu durumun netleştirilmesi hayati önem taşır. Hasta karaciğer nakli adayı ise, planlanan ameliyatın hasta karaciğer nakli olana kadar ertelenip ertelenemeyeceğine karar verilmelidir. Ortopedik prosedürler gibi elektif operasyonlar, hastanın karaciğer nakli bekleme listesinde olacağı sürenin uzunluğu konusundaki belirsizliğe rağmen ertelenebilir. Hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle bir işlem ertelenmiyorsa, mümkünse karaciğer nakli yönünden değerlendirme öngörülen ameliyattan önce tamamlanmalıdır. Genel olarak, postoperatif mortalite riski 3 ayda >%15 olarak hesaplanırsa veya MELD skoru 15'in üzerinde ise hasta preoperatif karaciğer transplantasyon açısından değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak cerrahi işlemler siroz hastalarında, normal bireylere göre daha yüksek mortalite ve komplikasyon riski taşımaktadır. Bununla birlikte, siroz hastalarının yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle cerrahi endikasyonları genişlemekte ve bu hasta grubunda yapılan cerrahi sayısı artmaktadır. Preoperatif olarak cerrahi yapıp yapılmayacağına, karaciğer transplantasyonu sonrası veya akut durumlarda klinik iyileşmeye kadar beklenip beklenmemesine karar verilmelidir. Karaciğer hastalığının ciddiyeti, ek komorbiditelerin varlığı ve cerrahinin türü gibi farklı faktörler göz önünde bulundurularak siroz hastalarının multidisipliner olarak değerlendirilmesi ve cerrahi kararının alınması gerekmektedir. Bu bağlamda, risk değerlendirmesi için farklı modeller ve skorlamalar önerilmiştir. Siroz hastalarında cerrahi sonuçları ile ilişkili veriler genel olarak, merkezlerin olgu serilerini retrospektif olarak sunmalarından gelmektedir. Literatürde prospektif kontrollü çalışmaların olmaması, bu alanda genel kabul gören öneriler yapılmasını engellemektedir. Cerrahi ve anestezi yönünden kendine has özellikleri olan bu hasta grubunda, multidisipliner yaklaşımla, hastaların bireysel bazda değerlendirilmesi, cerrahiye uygunluk, postoperatif mortalite ve komplikasyon gelişme riskinin belirlenmesi gerekmektedir. Hastanın en uygun şartlarda cerrahiye alınması, intraoperatif ve postoperatif yakın izlemi ile bu hasta grubunda mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilir.

KAYNAKÇA

- Afdhal, N. H., Giannini, E. G., Tayyab, G., Mohsin, A., Lee, J. W., Andriulli, A., . . . Group, E. S. (2012). Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 367(8), 716-724. doi:10.1056/NEJMoa1110709
- Child, C. G., & Turcotte, J. G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1, 1-85.
- Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., & Bosch, J. (2017). Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 65(1), 310-335. doi:10.1002/hep.28906
- Gasteiger, L., Eschertzhuber, S., & Tiefenthaler, W. (2018). Perioperative management of liver surgery-review on pathophysiology of liver disease and liver failure. *Eur Surg*, 50(3), 81-86. doi:10.1007/s10353-018-0522-4
- Guo, C., Liu, Q., Wang, Y., & Li, J. (2020). Umbilical Hernia Repair in Cirrhotic Patients With Ascites: A Systemic Review of Literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 31(3), 356-362. doi:10.1097/SLE.0000000000000891
- Hoetzel, A., Ryan, H., & Schmidt, R. (2012). Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anaesthesiol*, 25(3), 340-347. doi:10.1097/ACO.0b013e3283532b02
- Jimenez, J. V., Carrillo-Perez, D. L., Rosado-Canto, R., Garcia-Juarez, I., Torre, A., Kershenovich, D., & Carrillo-Maravilla, E. (2017). Electrolyte and Acid-Base Disturbances in End-Stage Liver Disease: A Physiopathological Approach. *Dig Dis Sci*, 62(8), 1855-1871. doi:10.1007/s10620-017-4597-8
- John, S., & Thuluvath, P. J. (2015). Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*, 21(11), 3197-3205. doi:10.3748/wjg.v21.i11.3197
- Kim, G., Kang, S. H., Kim, M. Y., & Baik, S. K. (2017). Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(10), e0186990. doi:10.1371/journal.pone.0186990
- Mahmud, N., Fricker, Z., Hubbard, R. A., Ioannou, G. N., Lewis, J. D., Taddei, T. H., . . . Kaplan, D. E. (2021). Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*, 73(1), 204-218. doi:10.1002/hep.31558
- Mahmud, N., Fricker, Z., Serper, M., Kaplan, D. E., Rothstein, K. D., & Goldberg, D. S. (2019). In-Hospital mortality varies by procedure type among cirrhosis surgery admissions. *Liver Int*, 39(8), 1394-1399. doi:10.1111/liv.14156

- Martin Mateos, R., Garcia de la Filia Molina, I., & Albillos, A. (2020). Pre-surgical risk assessment in patients with cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg*, 83(3), 449-453.
- Neeff, H., Mariaskin, D., Spangenberg, H. C., Hopt, U. T., & Makowiec, F. (2011). Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. *J Gastrointest Surg*, 15(1), 1-11. doi:10.1007/s11605-010-1366-9
- Newman, K. L., Johnson, K. M., Cornia, P. B., Wu, P., Itani, K., & Ioannou, G. N. (2020). Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 18(11), 2398-2414 e2393. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.051
- Nicoll, A. (2012). Surgical risk in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 27(10), 1569-1575. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07205.x
- Northup, P. G., Friedman, L. S., & Kamath, P. S. (2019). AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17(4), 595-606. doi:10.1016/j.cgh.2018.09.043
- Northup, P. G., Wanamaker, R. C., Lee, V. D., Adams, R. B., & Berg, C. L. (2005). Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg*, 242(2), 244-251. doi:10.1097/01.sla.0000171327.29262.e0
- Potze, W., Porte, R. J., & Lisman, T. (2015). Management of coagulation abnormalities in liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 9(1), 103-114. doi:10.1586/17474124.2014.934673
- Prenner, S., & Ganger, D. (2016). Risk stratification and preoperative evaluation of the patient with known or suspected liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 7(5), 101-105. doi:10.1002/cld.546
- Singh, C., & Sager, J. S. (2009). Pulmonary complications of cirrhosis. *Med Clin North Am*, 93(4), 871-883, viii. doi:10.1016/j.mcna.2009.03.006
- Teh, S. H., Nagorney, D. M., Stevens, S. R., Offord, K. P., Therneau, T. M., Plevak, D. J., . . . Kamath, P. S. (2007). Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 132(4), 1261-1269. doi:10.1053/j.gastro.2007.01.040
- Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., . . . Wong, P. (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60(2), 715-735. doi:10.1002/hep.27210

- Wong, N. Z., & Mahmud, N. (2020). The imperative for an updated cirrhosis surgical risk score. *Ann Hepatol*, 19(4), 341-343. doi:10.1016/j.aohep.2020.04.005
- Yates, S. G., Gavva, C., Agrawal, D., & Sarode, R. (2016). How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion*, 56(4), 791-798. doi:10.1111/trf.13495



BÖLÜM 8

ORAL LİKEN PLANUS VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA¹, Birsay GÜMRÜ²

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen, otoimmün, mukokütanöz bir hastalık olan liken planus (LP) yalnızca deride görülebildiği gibi farklı mukozaları ayrı ayrı veya tek başına da etkileyebilmektedir. Deri (kütanöz LP), oral kavite (oral LP, OLP), genital bölge (penil veya bulbar LP), saçlı deri (liken planopilaris), tırnaklar (liken unguis) veya ekstrakütanöz alanlar (örneğin özofagus) LP'nin ortaya çıktığı alanlardır (Farhi ve Dupin, 2010; Alrashdan ve ark., 2016; Aghbari ve ark., 2017).

İlk kez 1869 yılında Erasmus Wilson'un klinik ve 1906 yılında da Dubdreuilh'in histopatolojik olarak tanımladığı OLP yavaş ilerleyen, başlangıçta hastaların farkında olmadığı, asemptomatik ağız mukozası değişikliği olarak izlenebilmekte, daha sonra hastalar ağız mukozalarında hafif bir sertleşme ile sıcak/baharatlı yiyecekler yediklerinde acı ve yanma hissi olduğunu bildirmektedirler. Diğer tüm mukozalara oranla izole olarak sıklıkla oral mukozada rastlanan OLP'nin karakteristik özelliği, epitelin bazal hücrelerine karşı T hücre aracılı yanıtıyla bazal hücre dejenerasyonu ve T lenfositlerinin band şeklinde subepitelyal infiltrasyonudur (Boorghani ve ark., 2010; Farhi ve Dupin, 2010; Alrashdan ve ark., 2016).

1. OLP'nin Epidemiyolojisi

Etyopatogenezinde pek çok faktörün düşünüldüğü LP, sıklıkla orta yaşlı yetişkinlerde ve özellikle peri-menapozal dönemdeki kadın hastalarda ortaya çıkmaktadır. OLP görülme sıklığı kadınlarda daha fazla olup farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda %0,5-2,2 olarak ortaya konmuş ve yaşamin 5. ve 6. dekatlarında daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada Gümrü, 370 OLP hastasının %70'inin kadın (50-59 yaş aralığında sık), % 30'unun erkek (40-49 yaş aralığında sık) olduğunu bildirmiştir (Gümrü, 2013). OLP'de, sistemik formlarına göre uzun yıllar alevlenme ve remisyon dönemleri şeklinde kronik olarak seyreden lezyonların kendiliğinden iyileşebilme oranı %6,5 civarındadır (Eisen, 2003; Farhi ve Dupin, 2010; Gangeshetty ve Kumar, 2015).

2. OLP'nin Etyolojisi

Etyolojisinde farklı görüşlerin öne sürüldüğü OLP'de; emosyonel stres, hormonal nedenler, genetik ve immünolojik faktörler, sistemik hastalıklar, kandidiyazis, streoid olmayan antienflamatuar ilaçlar ve kullanılan diğer pek çok ajanlar primer veya sekonder etkenler olarak bildirilmiştir. Ayrıca diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek hastalıkları, romatoid hastalıklar, ülseratif kolit, viral enfeksiyonlar gibi birçok sistemik hastalığın OLP yatkinlığına neden olabileceği de ortaya konmuştur (Eisen ve ark., 2005; Al-Hashimi ve ark., 2007; Roopashree ve ark., 2010).

Genetik predispozisyon üzerinde yapılmış araştırmalarda HLA ve OLP arasındaki ilişki incelenmiş, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, INF-gamma,

TNF-alfa gibi Th1/Th2 sitokin polimorfizmlerinin OLP yatkınlığına neden olabileceği vurgulanmıştır. OLP etyolojisinde HCV ve HPV virüslerinin rolü incelenmiş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş ve HPV ile OLP lezyonlarının şiddetinin birbirine paralel olduğu gösterilmiştir (Eisen, 2003; Farhi ve Dupin, 2010; Gupta ve ark., 2017; González-Moles ve ark., 2019).

Psikojenik faktörler, OLP etyolojisinde üzerinde en çok araştırma yapılmış konulardan birisidir. LP'yi ilk tanımlayan Wilson, etyolojik nedenler arasında depresyon, anksiyete ve histeriden bahsetmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar, hastalığa özellikle menapoz dönemindeki endişeli, gergin ve stresli kadın hastalarda rastlandığını göstermiş, emosyonel stresin ve psikik faktörlerin akut alevlenmelere yol açtığına işaret etmiştir (van der Meij ve ark., 2007; Patil ve ark., 2012; Gangeshetty ve Kumar, 2015). Alevlenmelerle seyreden eroziv tip OLP hastalarında serum kortizol düzeyleri ile anksiyete/depresyon skorları yüksek bulunmuş ve hastalığın psikoterapi ile desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür (Eisen ve ark., 2005).

Öte yandan kimyasal, fiziksel ve termik her türlü travma da OLP lezyonlarının şiddetinde artışa neden olabilmektedir. Travmaya maruz kalan bölgelerde lezyonlar, artmış rejenerasyon prosesinin de etkisiyle, daha uzun süreli ve şiddetli seyreder. Mekanik travma, friksiyonel ve parafonksiyonel hareketler, yüzeyi düzgün olmayan protez ve restorasyonlar ile sigara ve alkol gibi alışkanlıklar OLP lezyonlarının daha şiddetli seyretmesine neden olabilmektedir (Eisen ve ark., 2005; Alrashdan ve ark., 2016).

3. OLP'nin Patogenezi

Mevcut literatür bilgileri, T hücre aracılı immün mekanizmanın OLP patogenezinde etkin olduğuna işaret etmektedir. OLP patogenezi antijen spesifik (antijene özgü) ve non-spesifik (antijene özgü olmayan) mekanizmalar olarak iki kısımda ele alınabilir. Antijene özgü mekanizmalar bazal keratinositler tarafından antijen sunumunu, antijene özgü olmayan mekanizmalar ise mast hücrelerinin degranülasyonu ile OLP lezyonlarında matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonunu içerir. Bu mekanizmalar sonucunda süperfisyal lamina propria tabakasında CD8+ sitotoksik T hücre akümüasyonu, bazal membranda bozulma, intraepitelyal T hücre migrasyonu ve keratinosit apoptozisi gerçekleşir. OLP'nin kronik seyretmesinde antijene özgü TGF- β 1-aracılı immünoşüpresyon yetersizliği söz konusudur. OLP hümmoral immünitesinde desmoglein 1 ve 3, Ig A, Ig M gibi antikorların da rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca HLA-A3, -A5, -A28, -B8, -B16, -Bw35, -B7, -B18, -Aw19, -Cw8 gibi farklı haplotiplerin de LP'nin farklı varyasyonlarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Tüm bu faktörler normal, sağlıklı oral mukozanın OLP ile sonuçlanan harabiyetine

sebeptir (Maraki ve ark., 2006; van der Meij ve ark., 2007; Farhi ve Dupin, 2010; Patil ve ark., 2012; Gangeshetty ve Kumar, 2015; Alrashdan ve ark., 2016; Aghbari ve ark., 2017).

4. OLP'nin Histopatolojisi

Keratinositlerdeki apoptozisle beraber epitelin bazal tabakasında likenifikasyon ve dejenerasyon, epitel ile bağ dokusu arasında lenfositlerin yoğun band şeklinde infiltrasyonu, epitelin korneum tabakasında yer yer hiperkeratinizasyonlar, testere dişi görünümlü retepegler ve epitelin yer yer atrofiyi temel histopatolojik görüntüsünü oluşturur. Epitelin alt tabakalarında veya bağ dokusunun üst tabakalarında görülen Civatte cisimcikleri eozinofilik kolloid cisimciklerdir ve keratinositlerin dejenerasyonunun göstergesidirler (Boorghani ve ark., 2010; Farhi ve Dupin, 2010; Roopashree ve ark., 2010; Alrashdan ve ark., 2016).

5. OLP'de Malign Transformasyon

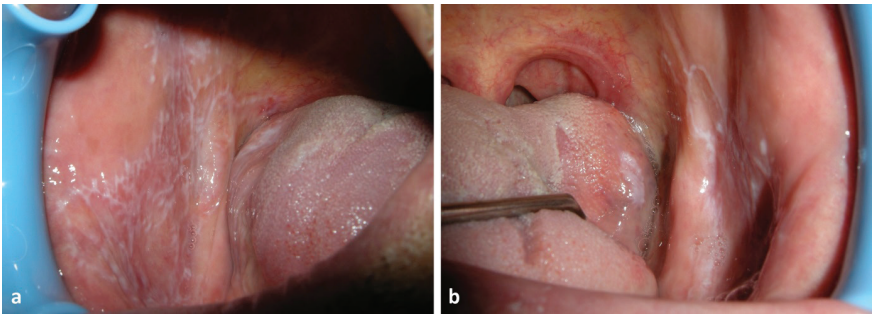
Dünya Sağlık Örgütü OLP'yi potansiyel malignite gösterecek sınıfta kabul etmektedir. Literatürde OLP'de malign transformasyon oranı %0-12,5 arasında gösterilmiş olsa da bu riskin daha çok atrofik, eroziv/ülseratif formları kapsadığı kaydedilmiştir. Lingual OLP yüksek malign transformasyon riski taşımakta ve bu risk kadınlarda, alkol/sigara kullananlarda biraz daha yüksektir (Roopashree ve ark., 2010; Patil ve ark., 2012). Geçmiş yıllarda konu üzerinde yapılmış birçok araştırmaya rağmen OLP'nin malign transformasyonu kesinlik kazanmamış, vakaların klinik ve histopatolojik gerçek OLP tanısı almadığı, zaten başlangıçta likenoid displazi oldukları ifade edilmiştir. OLP'nin malign transformasyonunda kullanılacak Krutchkoff kriterlerine göre; klinik tanıya mutlaka histopatolojik tanı eşlik etmeli ve histopatolojik olarak hiperkeratinizasyon veya parakeratinizasyon, retepeglerin testere dişi şeklinde olması, lenfositlerin infiltrasyonu, bazal tabaka hücrelerinde likenifikasyon kriterlerinden en az dört tanesi bulunmalıdır. Öte yandan hastanın detaylı anamnezi, lezyonun klinik özellikleri ve en az iki yıllık hasta takibini içermelidir. Geçmiş yıllardaki araştırmaların bazılarında özellikle tütün alışkanlığının detaylı sorgulanmamış olması OLP'nin malign transformasyonu konusunun literatürde kesinlik kazanmamış olmasının nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir (Eisen, 2003; Eisen ve ark., 2005; van der Meij ve ark., 2007; Gonzalez-Moles ve ark., 2008; van der Waal, 2010; González-Moles ve ark., 2019).

6. OLP'nin Klinik Özellikleri

OLP'de oral mukoza lezyonları ilerleyen zamanlarda klinik olarak başka oral mukoza hastalıklarını da andırabilen remisyon ve alevlenme dönemleri şeklinde seyreden farklı klinik tiplerde görülürler (Eisen, 2003;

Eisen ve ark., 2005; Boorghani ve ark., 2010; Roopashree ve ark., 2010; Patil ve ark., 2012; Alrashdan ve ark., 2016).

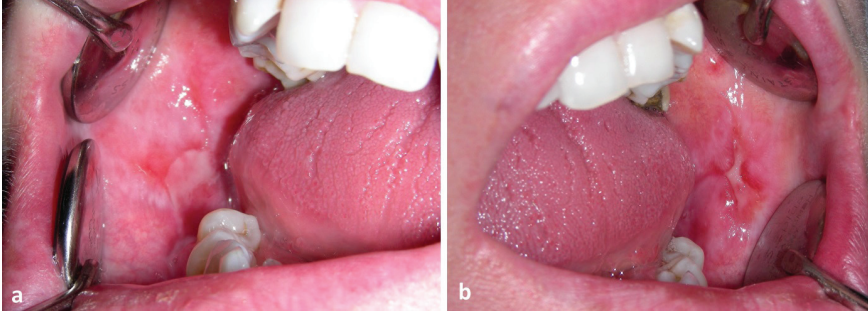
1968 yılında Andreassen tarafından yapılan OLP'nin altı alt gruba ayrıldığı sınıflama hala güncelliğini korumakta olup, bunlar retiküler, eroziv, atrofik, papüller, plak-benzeri ve büllöz klinik OLP tipleridir. Pre-dominant klinik morfolojik özellikler esas alınarak tanımlanan lezyonda zaman içinde baskın görüntü değişebilmekte birkaç farklı tip aynı anda görülebilmektedir. Yaşlı bireylerde sıklıkla eroziv/ülseratif, atrofik/eritematöz gibi daha şiddetli formlarda ortaya çıkmaktadır (Farhi ve Dupin, 2010; Roopashree ve ark., 2010; Patil ve ark., 2012). Daha sonra farklı araştırmacılar tarafından Andreassen'in OLP sınıflaması klinik olarak kısaca retiküler, atrofik/eritematöz ve eroziv/ülseratif olmak üzere üç kategoriye indirgenmiştir. Papül ve plakların arasında periferinde subepitelyal inflamasyonu yansıtan eritemli alanla merkezde beyaz ağ şeklinde keratotik Wickham çizgilerinin izlendiği **retiküler** form sıklıkla başlangıç döneminde görülmektedir. Klinik OLP tanısında Wickham çizgileri yaygın olarak bukkal mukoza ve/veya mukobukkal kıvrımda, dişetinde, daha az sıklıkta ise palatinal, dil ve dudak mukozalarında gözlenmekte, bilateral ve simetrik olan bu lezyonlar aynı ağızda farklı lokasyonlarda oluşabilmektedir (Resim 1a ve b). Bu çizgiler dantelimsi yapıda olduklarında "Honiton danteli" adı verilmekte ve sıklıkla bukkal mukozayı etkilemektedir. Yine başlangıç döneminde minik beyaz noktacıklar şeklinde izlenen **papüller** tipteki OLP yer yer retiküler formla kombine şekilde görülebilmektedir. **Plak-tip** OLP sıklıkla etrafında keratotik ağısı çizgilerin izlendiği, iyi sınırlı beyaz plak şeklinde kendini göstermektedir (Eisen ve ark., 2005; van der Meij ve ark., 2007; Farhi ve Dupin, 2010; Roopashree ve ark., 2010; Patil ve ark., 2012).



Resim 1a ve b. Sağ bukkal mukoza ve dilin sağ lateralinde (a), sol bukkal mukoza ve dilin sol lateralinde (b) yaygın Wickham çizgileri ile karakterize retiküler tip OLP.

Eroziv/ülseratif tipteki OLP; eroziv, eritemli ve/veya ülser alanların yer yer hiperkeratotik Wickham çizgileriyle birlikte görüldüğü, hastada ağrı ve acı gibi subjektif şikayetlere neden olan formudur (Resim 2a ve

b). Bu eroziv lezyonlar zamanla yer değiştirebilir ve mukozanın farklı bölgelerinde izlenebilir. **Atrofik/eritematöz** tip LP'de epitel incelmış, hassas ve zaman zaman ağrı ve acı görülmektedir. Ağrının görülebileceği bir diğer tip, klinikte oldukça seyrek rastlanan **büllöz** tip OLP'dir. "Liken Planus Pemfigoides" adı verilen alt grupta rastlanır (Eisen ve ark., 2005; van der Meij ve ark., 2007; Alrashdan ve ark., 2016).



Resim 2a ve b. Sağ (a) ve sol (b) bukkal mukozada eroziv, eritemli, ülser alanlar ve Wickham çizgileriyle birlikte görülen eroziv/ülseratif tip OLP.

7. OLP'de Ayırıcı Tanı

OLP'nin ayırıcı tanısı farklı klinik tiplerine göre değişkenlik göstermekle birlikte klasik olarak; kandidiyazis, lökoplaki, friksiyonel hiperkeratozis, pemfigus, müköz membran pemfigoid, lupus eritematozus, vb. lezyonlarla yapılabilir. Tek taraflı olgularda oral likenoid reaksiyonlar göz önüne alınmalı, örneğin dental materyale karşı oluşmuş oral likenoid kontakt reaksiyonundan şüphelenildiğinde etken ortadan kaldırılarak (mukozayla kontakta olan dişte amalgam dolgunun sökülmesi gibi) takip edilmelidir. Oral likenoid erüpsiyon ve Graft versus Host hastalığı şüphesinde anamnez derinleştirilmelidir. Bazı durumlarda hastanın detaylı tamamlayıcı dermatolojik muayenesi (deri, diğer mukozalar ve tırnaklar) için bir dermatoloji uzmanına yönlendirilmesi gerekebilir. Kesin tanı ve olası epitelyal displazi varlığı ancak alınacak biyopsi sonrası yapılan histopatolojik incelemeyle mümkündür. Bazı durumlarda immüno Floresan inceleme gerekebilmekte ve tanı lezyon çevresinden alınan biyopsi örneğinde bazal tabakada fibrin ve fibrinojen birikiminin tespitiyle konulabilmektedir (Eisen ve ark., 2005; Al-Hashimi ve ark., 2007; Farhi ve Dupin, 2010; Roopashree ve ark., 2010; Alrashdan ve ark., 2016; Aghbari ve ark., 2017).

8. OLP'de Tedavi

Kronik, otoimmün bir hastalık olan OLP'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Çoğunlukla mukozalardaki ağrı/acı gibi şikayetleri

azaltarak hastayı rahatlatmaya yönelik semptomatik tedaviler yapılmakta olup, bu tedaviler hastanın tam olarak iyileşmesini sağlama konusunda yetersiz kalmaktadır. Literatürde OLP tedavisiyle ilgili çalışmalarda gerek klasik, gerekse deneysel birçok yaklaşımın denenmiş ve/veya önerilmiş olduğu görülmektedir. Hangi yöntem denenirse denensin öncelikli olarak hastanın optimum ağız hijyeninin sağlanması, diş taşı temizliğinin yapılması, mikrobiyal dental plak birikiminin önüne geçilmesi, alkol vb. içerikli ağız gargaraları ve hatta diş macunu kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Daha alkali bir ağız ortamının sağlanması, dişlerin keskin kenar ve tüberküllerinin möllenerek yuvarlatılması, friksiyona neden olabilecek protez kenarlarının düzeltilmesi, kötü yapılmış dolgu ve restorasyonların değiştirilmesi ve bunların yüzeylerinin cilalanması öncelikli olarak düşünülmelidir. Ayrıca hastanın diyetinin düzenlenmesi, başta domates, patlıcan, ceviz, narenciye ürünleri olmak üzere baharatlı, acı ve asitli yiyecek-içeceklerden ve ayrıca sigara ile alkolden kaçınması öğütlenmelidir (Eisen ve ark., 2005; Patil ve ark., 2012; Thongprasom ve ark., 2013; Yang ve ark., 2016; Gupta ve ark., 2017; da Silva ve ark., 2021; Dutra ve ark., 2021).

8.1. OLP’de Klasik Tedavi Yaklaşımları

8.1.1. Topikal immünomodülatör ajanlar

Topikal kortikosteroidler

Oral topikal kortikosteroidlerin güçlü antienflamatuar ve immünomodülatör özellikleri bulunmaktadır. Klinikte geleneksel olarak orta ve/veya ileri derecedeki eroziv/ülseratif OLP lezyonlarının semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır. Sprey, merhem ve orabaz formlarındaki bu ajanlar OLP tedavisinde; ağrı ve enflamasyonu azaltmada %0,1’lik triamsinolon asetonid merhem, %0,05’lik fluosinonid jel veya %0,1’lik fluosinolon asetonid krem, %0,05’lik klobetazol merhem veya krem, %0,05’lik klobetazol propiyonat jel, %0,1-0,05’lik betametazon valerat jel ve preparatları şeklinde uygulanmaktadır (Gümrü ve Akkitap, 2020).

Eroziv alanlarda ve hastanın yakınmasında klinik olarak azalma görüldüğünde doz azaltılmalı, lezyonlar kontrol altına alındığında da topikal kortikosteroid kullanımı bırakılmalıdır. Uzun süreli topikal kortikosteroid tedavilerinde sekonder enfeksiyon olarak oral kandidiyazis oluşabileceğinden tedavinin sık kontrollerle düzenlenmesi ve gerekli durumlarda antifungal bir süspansiyonun profilaksi amacıyla veya sonradan kullanılması gerekebilmektedir (Eisen, 2003; Thongprasom ve Dhanuthai, 2008; Patil ve ark., 2012; Thongprasom ve ark., 2013; Alrashdan ve ark., 2016; Yang ve ark., 2016; Gupta ve ark., 2017).

Sistemik kortikosteroidler

Deri tutulumunun da olduğu veya OLP lezyonlarının topikal kortikosteroidlere cevap vermediği durumlarda, yan etkileri de göz önüne alınarak, sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı olarak günde bir kez 30-60 mg dozda prednizon 2-4 hafta boyunca reçete edilebilir. Sistemik kortikosteroid kullanımında dozun yavaş yavaş azaltılması ve potansiyel yan etkiler nedeniyle hastanın yakın takibi önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidle kontrol altına alınan OLP lezyonlarının tedavisine gerek görüldüğünde topikal ajanlarla devam edilmektedir. Hipersensitivite, hipertansiyon, diabetes mellitus, viral enfeksiyonlar, tüberküloz, mide ülseri gibi birçok hastalığın varlığında sistemik kortikosteroid kullanımının kontraendike olduğu unutulmamalıdır (Thongprasom ve Dhanuthai, 2008; Patil ve ark., 2012; Thongprasom ve ark., 2013; Gupta ve ark., 2017).

Lezyon içi kortikosteroid enjeksiyonu

Topikal kortikosteroid tedavilerine yanıt vermeyen, persiste ve belli bölgelerde lokalize ülseratif OLP lezyonlarının tedavisinde lezyon içi (intralezyonel) kortikosteroid enjeksiyonlarının (10-20 mg/ml) OLP lezyonlarının kontrolünde fayda sağladığı bilinmektedir. Hidrokortizon, deksametazon, triamsinolon asetonid ve metilprednizolonun lezyon içi enjeksiyonları gerekli olduğu durumlarda önerilmektedir. Uygulamalar topikal/lokal anestezi altında yapılabilir. Topikal kortikosteroid tedavilerinde olduğu gibi intralezyonel uygulamalarda da yan etkilere rastlanmakta, mukozada atrofi görülmektedir (Thongprasom ve Dhanuthai, 2008; Patil ve ark., 2012; Thongprasom ve ark., 2013; Gupta ve ark., 2017; Gümrü ve Akkitap, 2020).

8.1.2. Retinoidler

A vitamini bileşenlerinden oluşan retinoidler, epitelin hücre değişiminin düzenlenmesinde etkilidir. Birçok araştırmada retinoidlerin immünomodülatör ve antienflamatuar etkileri gösterilmiştir. İzotretinoinin (13-cis-retinoik asit) %0,05, %0,01, %0,1 ve %0,18 gibi farklı konsantrasyonlardaki jel preparatları OLP tedavisinde kullanılmış ve etkin bulunmuştur. Topikal retinoidlerin OLP şiddetini azalttığı, ancak ülseratif OLP formlarında rekürrens görüldüğü ortaya konmuştur (Patil ve ark., 2012; Gupta ve ark., 2017; Gümrü ve Akkitap, 2020).

8.1.3. Pimekrolimus/takrolimus

İmmünomodülatör makrolidlerin türevi olan pimekrolimus, enflamatuar dermatolojik lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Sitokinlerin salınımını inhibe ederek antienflamatuar etki yaratan %1'lik pimekrolimus kremin, eroziv OLP lezyonlarında faydalı olduğu

gösterilmiştir. Yine bir makrolid türevi olan %0,1'lik takrolimus merheminin OLP lezyonlarını tedavi edebildiği, %0,1'lik triamsinolon asetonid merhemle kıyaslandığında terapötik yanıtın çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların OLP tedavilerindeki başarısını gösteren araştırmaların yanı sıra tedavi sonrası akut ataklar şeklinde rekürrens görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Patil ve ark., 2012; Gupta ve ark., 2017; Gümrü ve Akkitap, 2020).

8.2. Fitoterapötik ve Diğer Ajanlar

8.2.1. Likopen

Domatesin Latince ismi olan *Solanum lycopersicum*'dan türetilerek isimlendirilmiş olan likopen, yağda çözünen bir karotenoid olup oksidatif stresi önleme, hücrelerarası iletişimi geliştirme, apoptozisi indüklemeye, kanser hücre siklusunu bozma, metastazı inhibe etme gibi antioksidan ve antikanser özelliklerinin bulunduğu gösterilmiştir. Likopenin eroziv/ülseratif ve atrofik/eritematöz OLP hastalarında serumdaki seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiş ve sekiz gün süreyle günde 8 mg kullanımında klinik şikayetlerde gerileme olduğu, lezyonların klinik olarak düzeldiği ve ayrıca hastaların %84'ünde yanma şikayetinde azalma olduğu bildirilmiştir (Patil ve ark., 2012; Gupta ve ark., 2017; Erçalık Yalçınkaya, 2018).

8.2.2. Aloe vera

Sukulent bir bitki olan, *Alliaceae* familyasından aloe veranın yapraklarından elde edilen jel, siklooksijenaz yolunu engellerek prostaglandin E2 sentezini azaltmakta ve bu yolla antienflamatuar etki göstermektedir. OLP'nin patogeneğinde önemli olan mast hücrelerinden lökotrien ve histamin salınımını engelleyerek OLP'de etkili olabileceğini gösteren araştırmalar mevcuttur. OLP tedavisinde Choonhakarn ve ark., 54 hastaya sekiz hafta süreyle aloe vera kullandırmışlar ve tedavilerinin %81 oranında başarı sağladığını bildirmişlerdir. Mansourian ve ark. ve Reddy ve ark. tarafından gerçekleştirilen iki farklı araştırmada, topikal aloe vera uygulaması %0,1'lik topikal triamsinolon asetonid ile karşılaştırılmış ve aloe veranın kortikosteroid ajan yerine kullanılabileceği rapor edilmiştir. Bu araştırmaların gerek takip süreleri, gerekse hasta sayıları yetersiz olup aloe veranın geleneksel tedaviler yerine kullanılıp kullanılamayacağı konusunda kesin bir kaniye varmak mümkün değildir (Choonhakarn ve ark., 2008; Salazar-Sánchez ve ark., 2010; Mansourian ve ark., 2011; Reddy ve ark., 2012; Nair ve ark., 2016).

8.2.3. Hyalüronik asit

Glukuronik asit ve N-asetilglukosaminin disakkarit birimlerinin bağlanmasıyla oluşan bir mukopolisakkarit olan hyalüronik asitin, yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörleri, biyomoleküller ve preteoglikan

ile etkileşime girerek doku onarımında ve yara iyileşme hızında artış sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca mikroorganizmaların bakteriyostatik etkilerine karşı yara bölgesinin korunmasında fayda sağladığı gösterilmiştir. Nolan ve ark.'ın topikal hyalüronik asitin OLP lezyonlarındaki etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada %0,2 hyalüronik asit jel kullanılmış, oral mukozada koruyucu bir katman oluşturarak iyileşmeye katkı sağladığı bildirilmiştir. %0,2'lik topikal hyalüronik asit kullanan OLP hastalarında eroziv/ülseratif lezyonların küçüldüğü görülmüştür (Nolan ve ark., 2009).

8.2.4. Zerdeçal (Kurkumin)

Zingiberacea familyasından *Curcuma longa* isimli bitkinin köklerinden elde edilen zerdeçal (kurkumin) kurkuminoid isimli aktif bileşenlerden oluşmakta olup tıbbi bitki olarak yüzyıllardır Hindistan, Çin ve Güneydoğu Asya'da antioksidan, antikarsinojenik ve antienflamatuar etkileri nedeniyle tedavilerde kullanılmaktadır. Otoimmün ve kronik hastalıklardaki enflamasyonda, zerdeçalın etken maddesi olan kurkuminin TNF- α aktivitesini bloke ederek TNF üretimini ve TNF sinyalizasyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir. Chainani-Wu ve ark., kurkumin dozu artırıldığında OLP'nin klinik belirti ve semptomlarında azalma olduğunu saptamışlardır. OLP için etkin dozun hiçbir yan etki görülmeden günde 6000 mg olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kia ve ark. %5'lik topikal kurkumin karışımını %0,5'lik triamsinolon kremle karşılaştırdıkları çalışmalarında, kurkuminin ağrıyı azaltmada ve lezyonların remisyonunda hiçbir yan etki görülmeden etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Chainani-Wu ve ark., 2007; Chainani-Wu ve ark., 2012; Yang ve ark., 2016; Ghahremanlo ve ark., 2019; Kia ve ark., 2020).

8.2.5. Probiyotikler

Probiyotiklerin OLP'nin antijene özgü olan ve olmayan mekanizmaları üzerinde etkili olduğunu gösteren pek çok araştırma yapılmıştır. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* immün sistemde faydalı probiyotiklerden bazılarıdır. OLP'de oral mikrofloranın önemine işaret eden bazı araştırmacılar, tedavide probiyotiklerin kullanımını önermişlerdir. OLP hastalarının kullandığı topikal kortikosteroidlerin başta *C. albicans* olmak üzere kandida türlerinde ciddi artışa neden olduğunu ve özellikle klobetasol propiyonat enjeksiyonunun kandida kolonilerinin artmasında önemli bir etken olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Enflamasyonla ilişkili TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi sitokinlerin seviyelerinin probiyotiklerle düşürülebileceğini savunan araştırmacılar, OLP başta olmak üzere bazı oral otoimmün hastalıklarda probiyotiklerin yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Han ve ark. OLP tedavisinde konvansiyonel olmayan bir tedavi yöntemi olarak probiyotikleri

irdeledikleri derleme makalelerinde; OLP’de probiyotiklerin güvenli, pahalı olmayan ve konvansiyonel bir terapi olarak klinik yaklaşımlarda kullanılmasının rutin fayda sağlayabileceğini ifade etmişlerdir (Kia ve ark., 2015; Wang ve ark., 2016; Han ve ark., 2017; Erçalık Yalçinkaya, 2018).

8.2.6. Homeopatik remediler

Alman hekim Samuel Hahnemann’ın (1755-1843) “Hastalık yoktur, hasta insan vardır” görüşüyle geliştirilmiş homeopati, Yunanca “*homeos* (benzer)” ve “*pathos* (hastalık)” kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur ve benzerlik yasasına göre çalışır. İnsanın bütün olarak hastalandığı, ancak bütün olarak iyileşebileceği düşüncesiyle “benzeri benzer ile tedavi etme (*similia similibus currentur*)” prensibiyle hastalıklara yaklaşır. Homeopatide, hastalıkla savaşan vücutta bazı değişiklikler olduğu düşünülerek tedaviler buna göre düzenlenir. OLP’li hastalarda remedilerin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada Güneydoğu Asya’da yetişen İgnatius fasüyesinin (*Strychnos ignatii*) ekstresinden elde edilmiş Ignatia isimli homeopatik remediye 30 adet eroziv ve atrofik OLP hastasında kullanan Mousavi ve ark., OLP hastalarını plasebo kullananlar ve Ignatia remedisi kullananlar olarak iki gruba ayırmışlar ve dört ay boyunca gözlemlemişlerdir. Bahsi geçen çalışmada Ignatia kullananlarda lezyon boyutları ve ağrı skorlarında düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bilinmelidir ki, oral mukoza hastalıklarında homeopatik remedilerle ilgili bilgi ve deneyimler çok da fazla değildir (Mousavi ve ark., 2009; Erçalık Yalçinkaya, 2018).

8.3. Farmakolojik Olmayan Uygulamalar

8.3.1. Ultraviyole (UV) fototerapi

Dermatolojide kütanöz LP tedavisinde fotokemoterapi ile 8-metoksipsoralen ve uzun dalga ultraviyole ışıktan (PUVA) faydalanılmaktadır. OLP’de UV terapi psoralen plus UVA (PUVA) ve hedefe odaklı UBB tedavilerinden oluşmaktadır. Fotokemoterapinin konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen ağır eroziv OLP tiplerinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan PUVA terapisinin onkojenik potansiyele sahip olabileceği de unutulmamalıdır (Patil ve ark., 2012; Gangeshetty ve Kumar, 2015).

8.3.2. Fotodinamik terapi ve lazerler

Fotodinamik terapi (FDT), toksik olmayan bir fotosensitif maddeyle boyanmış olan moleküllerin, hedef hücrelerin veya mikroorganizmaların spesifik dalga boyundaki ışıkla inaktive edilmesi prensibine dayanmaktadır. Fotosensitif madde, ışık kaynağından gelen enerjinin absorbe edebilmesi için topikal, oral veya intravenöz yollardan kullanılan boya ve pigmentlerdir. Toludin mavisi ve metilen mavisi de sıklıkla

kullanılan fotosensitif maddeler arasında olup, pek çok maddenin ticari formu ve kiti bulunmaktadır. Fotodinamik terapide ışık kaynağı olarak sıklıkla lazerler kullanılmaktadır (Aghahosseini ve ark., 2006; Patil ve ark., 2012; Sadaksharam ve ark., 2012; Cosgarea ve ark., 2020). Aghahosseini ve ark., fotosensitif madde olarak metilen mavisi kullanmışlar ve OLP tedavisinde semptomların baskılanmasında fotodinamik terapiyi etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak bildirmişlerdir. Bu araştırmada uzun dönem etkilerden bahsedilmemektedir. Sadaksharam ve ark., 20 adet OLP hastasına %5'lik metilen mavisini fotosensitif madde olarak, 630 nm'lik Xenon lambayı da ışık kaynağı olarak kullanarak fotodinamik terapiyi dört kez uygulamışlar ve OLP lezyon ve semptomlarında iyileşme olduğunu ifade etmişlerdir (Aghahosseini ve ark., 2006; Sadaksharam ve ark., 2012). Günümüze dek OLP hastalarında birçok farklı dalga boyu ve fiziki özelliğe sahip lazer sistemleri kullanılmıştır. Çalışmalarda fayda ve yan etkileri göz önüne alınarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Eisen ve ark., 2005; Patil ve ark., 2012; Gangeshetty ve Kumar, 2015).

SONUÇ

OLP'de en etkin tedavi yöntemi olarak nitelendirilebilecek bir tedavi yöntemi günümüzde halen bulunamamıştır. Klasik yaklaşım olarak; etken olabilecek tüm dental, kimyasal ve termik etkenler ortadan kaldırıldıktan sonra özellikle eroziv/ülseratif OLP formlarında topikal kortikosteroid tedavilerinin semptomların azalmasında fayda sağladığı bilinmektedir. OLP tedavisindeki yöntemler genel olarak ağrı, acı, enflamasyon gibi semptomların ve lezyonların şiddetinin kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır. Bu bölümde otoimmün bir hastalık olan OLP'de hastaların yaşam kalitesini arttırmaya yönelik tedaviler incelenmiş olup bu yöntemler OLP'nin reküransı, akut atakları ve kullanılan ajanların yan etkileri göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Aghahosseini, F., Arbabi-Kalati, F., Fashtami, L. A., Fateh, M., & Djavid, G. E. (2006). Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 11(2), E126-E129.
- Aghbari, S., Abushouk, A. I., Attia, A., Elmaraezy, A., Menshawy, A., Ahmed, M. S., Elsaadany, B. A., & Ahmed, E. M. (2017). Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*, 68, 92-102.
- Al-Hashimi, I., Schifter, M., Lockhart, P. B., Wray, D., Brennan, M., Migliorati, C. A., Axéll, T., Bruce, A. J., Carpenter, W., Eisenberg, E., Epstein, J. B., Holmstrup, P., Jontell, M., Lozada-Nur, F., Nair, R., Silverman, B., Thongprasom, K., Thornhill, M., Warnakulasuriya, S., & van der Waal, I. (2007). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 103 Suppl, S25.e1-S25.e12.
- Alrashdan, M. S., Cirillo, N., & McCullough, M. (2016). Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research*, 308(8), 539-551.
- Boorghani, M., Gholizadeh, N., Taghavi Zenouz, A., Vatankhah, M., & Mehdi-pour, M. (2010). Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 4(1), 3-9.
- Chainani-Wu, N., Madden, E., Lozada-Nur, F., & Silverman, S., Jr. (2012). High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(5), 752-760.
- Chainani-Wu, N., Silverman, S., Jr, Reingold, A., Bostrom, A., Mc Culloch, C., Lozada-Nur, F., & Weintraub, J. (2007). A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 14(7-8), 437-446.
- Choonhakarn, C., Busaracome, P., Sripanidkulchai, B., & Sarakarn, P. (2008). The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *The British Journal of Dermatology*, 158(3), 573-577.
- Cosgarea, R., Pollmann, R., Sharif, J., Schmidt, T., Stein, R., Bodea, A., Auschill, T., Sculean, A., Eming, R., Greene, B., Hertl, M., & Arweiler, N. (2020). Photodynamic therapy in oral lichen planus: A prospective case-controlled pilot study. *Scientific Reports*, 10(1), 1667.
- da Silva, E. L., de Lima, T. B., Rados, P. V., & Visioli, F. (2021). Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen

- planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(9), 5149-5169.
- Dutra, T. T. B., Bezerra, T. M. M., Chaves, F. N., Feitosa, S. G., Costa, F. W. G., & Pereira, K. M. A. (2021). Therapeutic alternative for oral lichen planus treatment in an unusual location: case report. *Archives of Health Investigation*, 10(5), 734-739.
- Eisen, D. (2003). The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatologic Clinics*, 21(1), 79-89.
- Eisen, D., Carrozzo, M., Bagan Sebastian, J. V., & Thongprasom, K. (2005). Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Diseases*, 11(6), 338-349.
- Erçalık Yalçinkaya, Ş. (2018). Oral mukoza hastalıklarında tamamlayıcı ve alternatif tedaviler. İlgüy D. (Ed.), *Ağız Hastalıkları* (30-37. ss.). Türkiye Klinikleri: Ankara.
- Farhi, D., & Dupin, N. (2010). Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28(1), 100-108.
- Gangeshtetty, N., & Kumar, B. P. (2015). Oral lichen planus: etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *World Journal of Stomatology*, 4(1), 12-21.
- Ghahremanlo, A., Boroumand, N., Ghazvini, K., & Hashemy, S. I. (2019). Herbal medicine in oral lichen planus. *Phytotherapy Research: PTR*, 33(2), 288-293.
- González-Moles, M. Á., Ruiz-Ávila, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Gil-Montoya, J. A., & Ramos-García, P. (2019). Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, 96, 121-130.
- Gonzalez-Moles, M. A., Scully, C., & Gil-Montoya, J. A. (2008). Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Diseases*, 14(3), 229-243.
- Gupta, S., Ghosh, S., & Gupta, S. (2017). Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Diseases*, 23(8), 1029-1042.
- Gümrü, B. (2013). A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 18(3), e427-e432.
- Gümrü, B., & Akkitap, M. P. (2020). Yumuşak dokuda kullanılan krem ve jeller. Arslantunalı Tağtekin D. (Ed.). *Diş Macun ve Kremleri*. (151-191. ss.). Türkiye Klinikleri: Ankara.
- Han, X., Zhang, J., Tan, Y., & Zhou, G. (2017). Probiotics: A non-conventional therapy for oral lichen planus. *Archives of Oral Biology*, 81, 90-96.

- Kia, S. J., Basirat, M., Mortezaie, T., & Moosavi, M. S. (2020). Comparison of oral Nano-Curcumin with oral prednisolone on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 328.
- Kia, S. J., Shirazian, S., Mansourian, A., Khodadadi Fard, L., & Ashnagar, S. (2015). Comparative efficacy of topical curcumin and triamcinolone for oral lichen planus: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 12(11), 789-796.
- Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Saheb-Jamee, M., Esfehiani, M., Khalilzadeh, O., & Momen-Beitollahi, J. (2011). Comparison of aloe vera mouthwash with triamcinolone acetonide 0.1% on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *The American Journal of the Medical Sciences*, 342(6), 447-451.
- Maraki, D., Yalcinkaya, S., Pomjanski, N., Megahed, M., Boecking, A., & Becker, J. (2006). Cytologic and DNA-cytometric examination of oral lesions in lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 35(4), 227-232.
- Mousavi, F., Sherafati, S., & Mojaver, Y. N. (2009). Ignatia in the treatment of oral lichen planus. *Homeopathy*, 98(1), 40-44.
- Nair, G. R., Naidu, G. S., Jain, S., Nagi, R., Makkad, R. S., & Jha, A. (2016). Clinical effectiveness of aloe vera in the management of oral mucosal diseases- A systematic review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(8), ZE01-ZE07.
- Nolan, A., Badminton, J., Maguire, J., & Seymour, R. A. (2009). The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38(3), 299-303.
- Patil, S., Khandelwal, S., Sinha, N., Kaswan, S., & Tipu, F.R. (2012). Treatment modalities of oral lichen planus: An update. *Journal of Oral Diagnosis*, 1(1), 47-52.
- Reddy, R. L., Reddy, R. S., Ramesh, T., Singh, T. R., Swapna, L. A., & Laxmi, N. V. (2012). Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus. *Quintessence International*, 43(9), 793-800.
- Roopashree, M. R., Gondhalekar, R. V., Shashikanth, M. C., George, J., Thippeswamy, S. H., & Shukla, A. (2010). Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(10), 729-734.
- Sadaksharam, J., Nayaki, K. P., & Selvam, N. P. (2012). Treatment of oral lichen planus with methylene blue mediated photodynamic therapy--a clinical study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 28(2), 97-101.
- Salazar-Sánchez, N., López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Sánchez-Siles, M. (2010). Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a

randomized double-blind study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(10), 735-740.

Thongprasom, K., & Dhanuthai, K. (2008). Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *Journal of Oral Science*, 50(4), 377-385.

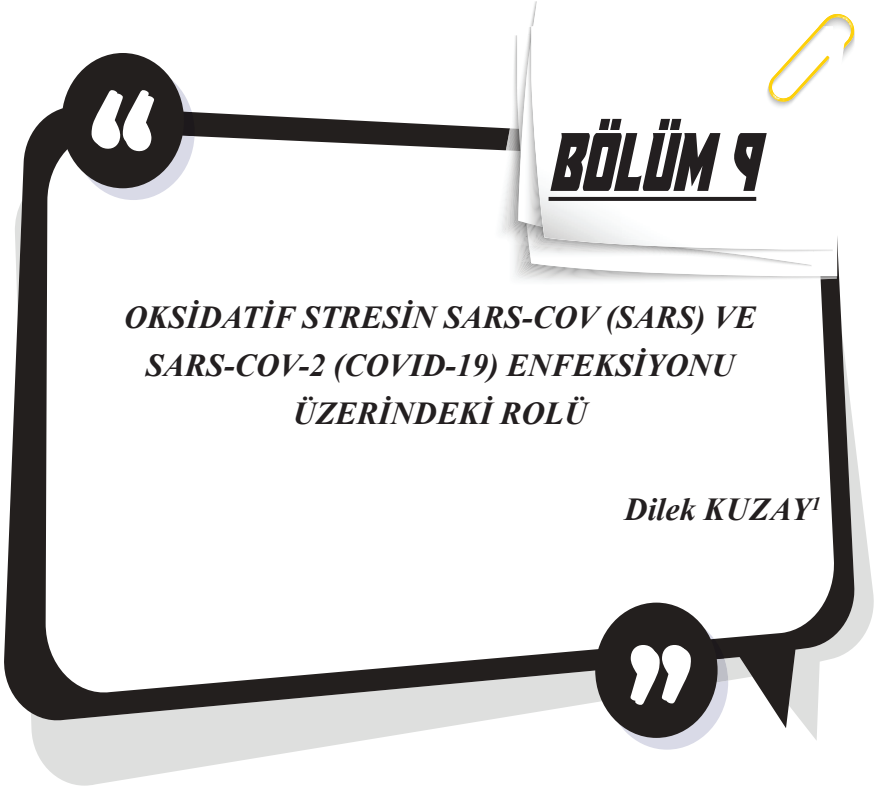
Thongprasom, K., Prapinjumrune, C., & Carrozzo, M. (2013). Novel therapies for oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(10), 721-727.

van der Meij, E. H., Mast, H., & van der Waal, I. (2007). The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncology*, 43(8), 742-748.

van der Waal I. (2010). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncology*, 46(6), 423-425.

Wang, K., Lu, W., Tu, Q., Ge, Y., He, J., Zhou, Y., Gou, Y., Van Nostrand, J. D., Qin, Y., Li, J., Zhou, J., Li, Y., Xiao, L., & Zhou, X. (2016). Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. *Scientific Reports*, 6, 22943.

Yang, H., Wu, Y., Ma, H., Jiang, L., Zeng, X., Dan, H., Zhou, Y., & Chen, Q. (2016). Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 121(5), 496-509.

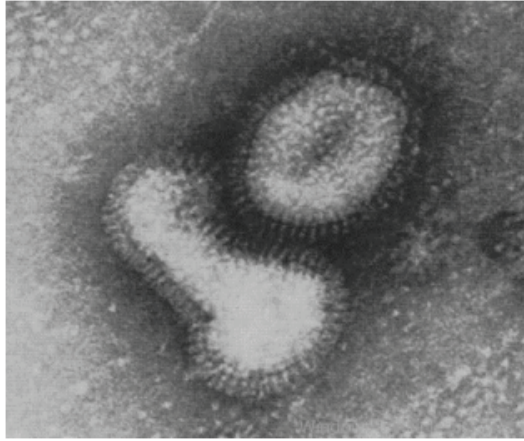


¹ Doktor Öğretim Üyesi Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fiziyoloji Anabilim dalı ORCID İD: 0000-0002-1460-9883

OKSİDATİF STRESİN SARS-COV (SARS) VE SARS-COV-2 (COVID-19) ENFEKSİYONU ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Tarih boyunca patojenik virüsler birçok pandemiye neden olmuştur örneğin; HIV, Koksaki, Chikungunya, zika ve devam eden influenza virüsü. 1918 İspanyol gribi (H1N1), 2009 domuz gribi ve mevcut SARS-COV-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2 virüsü) solunum yolu enfeksiyonuna neden olmuştur (Trujillo-Mayo vd., 2021). SARS-COV-2, 2019 yılının sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. SARS koronavirüse (SARS-COV) yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

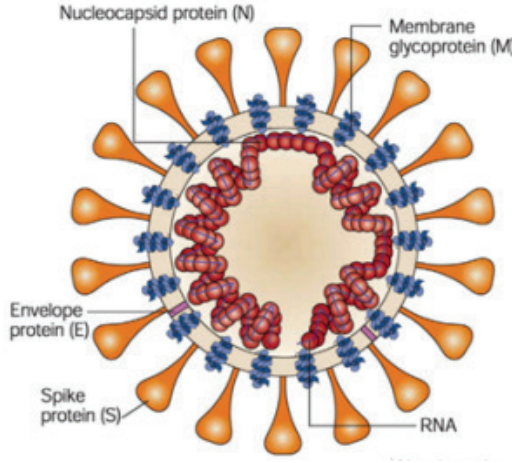
Kısa sürede tüm dünyaya yayılması nedeni ile 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir. Neden olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Koronavirüs Hastalığı 2019” un kısaltması olan “COVID-19” olarak adlandırılmıştır. (Eskici, 2020). SARS-CoV-2 pozitif polariteli tek zincirli bir RNA virüstür. Elektron mikroskopik görüntüleri ile yüzeyinde “TAÇ BENZERİ” çıkıntılar taşıdığı belirlenen bu virus grubuna, latince taç anlamına gelen “CORONA” kelimesinden esinlenerek “CORONAVIRUS; CoV” adı verilmiştir (Şekil 1: Koronavirüs Elektron Mikroskopik Görüntüsü) (Meşe ve Ağaçfıdan, 2020).



Şekil 1: Koronavirüsün Elektron Mikroskopik Görüntüsü (Meşe ve Ağaçfıdan, 2020).

Koronavirüslerin yapısal proteinleri arasında en az dördü tüm koronavirüslerde kodlanmıştır: konakçı hücrelere viral birleşmede nükleokapsid (N) proteini, zar (M) proteini ve zarf (E) proteini; viral girişte ise spike (S) proteini görevlidir. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birimden oluşmaktadır. S proteini en büyük yapıdır ve virüsün yüzeyinde belirgin sivri uçlar oluşturur, glikozile edilmiştir. Konağa bağlanma ve viral girişteki temel rolü nedeniyle S proteini, koronavirüsün neden olduğu

enfeksiyonların tedavisi için kilit bir hedeftir. (Şekil 2: Koronavirüsün Şematik Yapısı) (Suhail vd., 2020; Meşe ve Ağaçfidan, 2020).



Şekil 2: Koronavirüsün Şematik Yapısı (Meşe ve Ağaçfidan, 2020).

SARS-COV-2 asemptomatik vakalardan ağır klinik bulgulara kadar değişen klinik seyre sahiptir. Vakaların çoğu tıbbi müdahale olmadan iyileşirken %20'lik bir bölümünün hastanede tedavi edilmesi gerekmektedir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu dengezi ve kontrolsüz sitokin yanıtını, aşırı endotelial inflamatuvar reaksiyonları ve vasküler trombozu tetiklediği belirtilmiştir. Bunlar ve henüz bilinmeyen faktörler nedeni ile COVID-19 hastalarda ölüme neden olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesine yol açabilmektedir. Hücre aktivasyonuna eşlik eden oksidatif stresin COVID-19 patogenezi derinden etkilediği düşünülmektedir (Chernyak vd., 2020).

Vücutta disülfid-tiyol dengesinin korunması viral reaktivite, viral füzyon ve viral giriş için önemli bir parametredir ve oksidatif stresten etkilenebilir (Suhail vd., 2020). Son çalışmalar, oksidatif stresin SARS-CoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonlarda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Ntyonga-Pono, 2020; Derouiche, 2020; Schönrich, Raftery, Samstag, 2020; Poe, Corn, 2020; Laforge vd., 2020; Delgado-Roche, Mesta, 2020; Cecchini, Cecchini, 2020).

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde antioksidanların ve serbest radikallerin veya prooksidanların arasındaki dengenin bozulması şeklinde tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT), aerobik metabolizma da dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerin yan ürünleridir. Örneğin, bir RNT olan nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$), nitrik oksit sentaz tarafından L-argininden üretilir, bu daha sonra süperoksit ($\text{O}_2\cdot^-$) ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO^-) oluşturur. Bu reaktif oksijen/nitrojen türleri (RONT), yani hidroksil, süperoksit anyonu, nitrik

oksit ve nitrosil anyonu, eşleşmemiş elektronları nedeniyle oldukça reaktif moleküllerdir. Normal olarak, RONT'lar büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi ve tiyol anahtarları gibi hücre sinyal (redoks sinyali) yollarında önemli biyolojik roller oynarlar. Normal fizyolojik koşullar altında, hücresel düzeyde RONT ve antioksidan arasındaki denge korunur. Ancak redoks dengesi bozulduğunda bu güçlü oksidanların (serbest radikaller) zararlı etkileri olabilir ve genellikle çeşitli hastalıklara yol açarlar. Düzensiz oksijen ve nitrojen içeren serbest radikallerin neden olduğu bu olumsuz etkiler sonuçta farklı hücrelere saldırarak DNA, proteinler ve lipidlere zarar vermektedir (Suhail vd., 2020). Çalışmalar, aşırı RONT üretiminin ve hücresel antioksidan-oksidan dengenin bozulmasının, SARS-CoV enfeksiyonları gibi solunum yolu viral enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli olduğunu ileri sürmektedir (Ntyonga-Pono, 2020; Delgado-Roche, Mesta 2020; Camini, da Silva Caetano, Almeida, de Brito Magalhães, 2017).

Diyabet, hipertansiyon ve pulmoner, kardiyak ve böbrek hastalıkları olanların enfeksiyon gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Abdi, Jalilian, Sarbarzeh, Vlasisavljevic, 2020; Mihalopoulos, Dogra, Mohamed, Badani, Kyprianou, 2020; Lee vd., 2020). Ayrıca kanser, şeker hastalığı, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi patolojilerin oksidatif stresi artırdığı belirtilmektedir (Ntyonga-Pono, 2020; Suhail vd., 2020).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), insanlarda neredeyse her organda bulunan ve kardiyovasküler renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevli bir metalopeptidazdır. Kan basıncının düzenleyicisi olan anjiyotensini aktive eder ve akciğerler, kalp, böbrekler, bağırsak hücreleri, beyin ve testis dokularında hücre zarlarına bağlanarak etki göstermektedir. Çok sayıda çalışma, ACE2'yi SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin insan solunum yolu epitel hücrelerine giriş yeri olarak tanımlamıştır (Hamming , Timens, Bulthuis, Lely, Navis, van Goor, 2004; Wang vd., 2008; Millet, Whittaker, 2018; Cascella, Rajnik, Cuomo, Dulebohn, Di Napoli, 2020). COVID-19 hastalarında sıklıkla görülen belirtilerden birisi de solunum yetmezliğidir. Virüsün ACE2 reseptörüne bağlanarak akciğerlerde yaptığı invazyon sonucunda, alveol hasarı gelişerek öksürük vb. solunum problemlerine neden olduğu gösterilmiştir (Bornstein, Dalan, Hopkins, Mingrone & Boehm, 2020). Çalışmalar, ACE2 proteinindeki genetik varyantlı bir kişinin virüse maruz kaldığında enfeksiyonu önleyebileceğini düşündürmektedir (Hussain vd., 2020).

Genel olarak, SARS-CoV insan vücudunda ACE2 ile birleştiğinde, üç aşamalı bir süreç başlamaktadır. İlk olarak, S1 alt birimi ACE2'nin peptidaz alanına bağlanır. Daha sonra, S proteini, reseptör transmembran

proteaz serin 2 tarafından iki parçaya (S1 ve S2) bölünür. Bölünmeyi takiben, S2 kısmı iki zar arasındaki füzyonu tamamlar ve yeniden düzenler. Tamamlanan füzyon, virüsün hücreye girmesine, çoğalmasına ve diğer hücreleri enfekte etmesine izin verir (Suhail vd., 2020). Anjiyotensin II (Ang II)'nin çeşitli dokularda ROS üretimi için ana kaynak ve birincil tetikleyici olan güçlü bir NADPH oksidaz uyarıcısı ve oksidatif stres artırıcı olduğu bilinmektedir. Vasküler düzenleme, birçok çokhücreli organizmanın sağlıklı olarak hayatta kalması için gereklidir. Kardiyovasküler sistemin bu kontrolü, kısmen vasküler endotel hücrelerin fonksiyonu ile sürdürülür. Bu hücreler, çevresel ve hormonal uyaranlara yanıt olarak çok sayıda kimyasal molekülün vasküler konsantrasyonlarının ayarlanmasını ve kan damarlarının genişleme ve daralmasını kontrol eder.

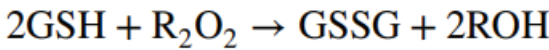
Bu düzenlemenin önemli bir kaynağı, ACE 1 ve 2 dahil olmak üzere birçok proteini içeren renin-anjiyotensin-aldosteron sistemidir (RAAS). ACE2 reseptörü, oksidatif stresin düşürülmesinde kilit bir rol oynar. Bu da SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sorumlu olan proteinlerden S proteini ve ACE2'nin bağlanma afinitesini modüle eder. Ang II'nin önemli işlevleri vardır. Çeşitli düzenleyici sistemlerde uyarıcıdır ve RAAS'ın patofizyolojik etkilerinde önemli bir rol oynar. Biyolojik sistemlerde süperoksit ürünlerinin oluşmasını sağlayarak kontrolsüz bir şekilde oksidatif strese neden olur.

ACE2, Ang II'yi Anjiyotensin 1-7 (Ang 1-7)'ye dönüştürür ve Ang II'nin etkileri kaldırılmış olur. ACE2, zara bağlı bir proteindir ve bir vazokonstriktör olan Ang II'nin bir vazodilatör olan Ang 1-7'ye parçalanmasından sorumludur. Ang II, zara bağlı NADPH oksidazı uyatarak RONT üretir. Ang II'nin ACE2 tarafından Ang 1-7'ye indirgenmesi, NADPH oksidazı ve dolayısıyla Ang II kaynaklı RONT sentezini inhibe ettiği için oksidatif stresi azaltır. ACE2, S proteinine bağlanırsa, Ang II'nin hücrel konsantrasyonu artacak, bu da süperoksit ürünlerini artırarak oksidatif strese neden olacak ve COVID-19'dan kaynaklanan hastalık riskini artıracaktır (Suhail vd., 2020).

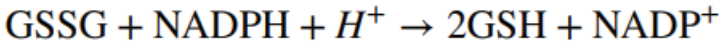
Oksidatif stres (serbest RONT), yüksek Ang II konsantrasyonları ve düşük Ang 1-7 konsantrasyonları tarafından üretilir. RONT'lar ACE2 reseptörlerinin peptidaz alanındaki ve SARS-CoV/SARS-CoV-2'nin S proteinin reseptöre bağlanan bölgesindeki sistein kalıntılarını oksitleyerek, indirgenmiş (tiyol) formların aksine onları oksitlenmiş (disülfde) formlarda tutar. Bu tiyollerin disülfde oksidasyonu, SARS-CoV/SARS-CoV-2 S proteinlerinin ACE2 reseptörüne olan afinitesini ve dolayısıyla COVID-19 enfeksiyonunun şiddetini artırır (Hati ve Bhattacharyya, 2020; Busse, Chow, McCurdy, Khanna, 2020). NADPH oksidaz, O₂'yi süperoksite indirgeyen ve esas olarak fagositik hücreler, endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak miyositlerde bulunan zara

bağlı bir enzim kompleksidir. Viral S proteininin ACE2 ile bağlanması Ang II konsantrasyonunu artırır, çünkü ACE2 artık Ang II'yi Ang 1-7'ye dönüştürmek için mevcut değildir. Bu koşul altında Ang II, NADPH aktivitesini uyaran anjiyotensin tip 1 reseptörüne (AT1R) bağlanır. Bu, hücrede artan ROT (süperoksit) üretimi ve elektron donörü olan NADPH tüketimi ile sonuçlanır. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanması enzimin katalitik aktivitesini, yani Ang II'nin Ang 1-7'ye dönüşümünü engellediğinden, COVID-19 hastalarında NADPH oksidaz aktivitesinin de artabileceği ve ardından oksidatif strese bir artışa yol açabileceği sonucuna varılabilir.

Hücreler, ROT'u su ve moleküler oksijen gibi daha az zararlı molekülere indirgeyen glutatyon, tiyoredoksin ve glutaredoksin gibi biyomoleküllerin varlığı yoluyla indirgeyici bir ortam sağlar. Glutatyon (γ -l-glutamil-l-sisteinilglisin), glutatyon S-transferazlar yoluyla hücresel detoksifikasyonda, antioksidan savunmada, tiyol durumunun korunmasında ve hücre proliferasyonunun modülasyonunda önemli rol oynayan bir tripeptittir. Prokaryotik hücreler için gerekli olmasa da ökaryotlar için gerekli bulunmuştur. Glutatyon sentezi sitozolde meydana gelir. Oksitlenmiş (GSSG) ve indirgenmiş (GSH) olmak üzere iki durumda bulunur. Karaciğer hücrelerinde 5-10 mM konsantrasyonunda çoğunlukla GSH olarak bulunur. GSSG miktarı, GSH'nin %1'inden daha azdır. Oksidatif stres, antioksidanlara kıyasla H_2O_2 ve süperoksit gibi ROS'ların orantısız miktarda daha fazla olduğu durumlarda ortaya çıkar ve oksidatif stresin GSH sentezini uyardığı bilinmektedir. Bu GSH, oksitlenmiş GSSG'yi geride bırakarak H_2O_2 ve organik peroksitleri azaltmak için kullanılır (Suhail vd., 2020).



GSSG, NADPH'nin yardımı ile glutatyon redüktaz enzimi tarafından GSH'a indirgenir (Suhail vd., 2020).



Bu nedenle, bir hücrede NADPH'nin $NADP^+$ 'ya oranı, glutatyonun oksidatif strese karşı bir savunma görevi görme yeteneği üzerinde etkilere sahiptir. Düşük glutatyon seviyeleri, hücresel oksidatif stresini artırır. SARS-CoV-2 gibi viral enfeksiyonlarda ve çeşitli hastalık durumlarında yüksek duyarlılığa yol açan bağışıklık işlev bozuklukları ile ilişkilidir (Fraternale vd., 2006). Kontrolsüz viral replikasyon, akciğerlerde viral yükü artıran

oksidatif hasara yol açar, böylece virüsten kaynaklanan enfeksiyonun şiddetini artırır. Tersine, yüksek GSH seviyeleri, virüsün verimli bir şekilde çoğalmasını engelleyebilir, daha düşük viral yükler ve dolayısıyla daha hafif semptomlar üretebilir. Bir çalışmada, GSH düzeylerinin COVID-19 enfeksiyonundan iyileşme üzerindeki etkileri araştırılmıştır ve yüksek ROT/GSH oranlarının kötüleşen semptomlar ve daha yavaş iyileşme süreleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (Polonikov, 2020).

GSH eksikliğinin, vücudun hücresel ortamını detoksifiye etme, proteinleri katlama, antioksidanları yeniden oluşturma, sağlıklı bağışıklık tepkilerini koruma ve hatta apoptoz olaylarını modüle etme yeteneğine engel olabileceği, bunun da yetersiz hücresel fonksiyona ve hastalığa yol açabileceği bilinmektedir (Polonikov, 2020) Forman, Zhang, Rinna, 2009).

Yaşlı bireyler genç bireylere kıyasla daha fazla risk altındadır. COVID-19 semptomlarının şiddeti üzerinde yaşın büyük etkisi vardır. Eritrositler ve memelilerde yaş arttıkça GSH düzeyleri azalmaktadır. GSH eksikliği çeşitli olumsuz fizyolojik etkilere neden olmaktadır. Oksidatif stres artışı ile bağlantılı olarak D vitamini sentezinden sorumlu genlerin değişebildiği belirtilmektedir (Parsanathan ve Jain, 2019; Abraham, Taylor, Lang, 1978). Düşük D vitamini düzeyleri ile artan COVID-19 semptomlarının şiddeti arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. D vitamini bağışıklık fonksiyonunu, solunum hastalığına karşı savunmayı ve antioksidan özellikleri düzenlemektedir. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi birçok hastalığın düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu tür hastalıklar, COVID-19'un bilinen komorbiditeleridir ve SARS-CoV-2'den ciddi enfeksiyon riskini artırabilmektedir (Razdan, Singh, Singh, 2020; Biesalski, 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı korumada D vitamininin önemi güçlüdür, ancak COVID-19'dan ciddi semptomlara neden olmada GSH eksikliğinin mi yoksa D vitamini eksikliğinin mi daha önemli olduğu bilinmemektedir (Parsanathan ve Jain, 2019).

NADPH, RAAS sisteminde önemli bir rol oynamasına rağmen, NADPH/NADP+ dengesi ile ACE2 veya SARS CoV-2 enfeksiyonu arasında ilişki kuran bir araştırma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, NADPH'nin COVID-19 enfeksiyonunun şiddetini azaltmada bir miktar olumlu rolü olması beklenmektedir. Çünkü NADPH ROS'u azaltmada önemli olan GSH'nin rejenerasyonu için önemlidir. Viral enfeksiyon hücrede bir elektron donörü olan NADPH'ı kullanarak süperoksit üreten NADPH oksidaz'ı aktive eder. NADPH oksidaz'ın artan aktivitesi, GSSG'yi GSH'ya indirgemek için gerekli olan serbest NADPH konsantrasyonunu azaltır. GSH'nin azalması hücredeki oksidatif stresi artıracaktır. Bu da S protein-ACE2 etkileşimlerini destekleyecek ve COVID-19 enfeksiyonunun

şiddetini artıracaktır (Suhail vd., 2020). Virüs, aşırı ROS üretimi ve GSH eksikliğine neden olarak viral replikasyon için uygun koşullar yaratmak üzere hücreyi bir oksidatif stres durumuna atmak için konakçı hücre mekanizmasını manipüle eder. Araştırmalar, oksidatif stresin viral enfeksiyonlarla mücadelede uygun bir hedef olabileceğini ve hassas redoks yollarını modüle ederek bağışıklık tepkisinin düzenlenebileceğini göstermektedir. Bu SARS-CoV-2 dahil olmak üzere bir çok virüs için incelenmiş bir sonuçtur (Suhail vd., 2020).

N-asetilsistein (NAC), GSH, polifenoller, C, D, E vitaminleri ve selenyum gibi bazı antioksidan ajanların bu tür viral enfeksiyonların tedavisinde faydalı olabilir. Ancak kesin olarak antiviral tedavide etkili diyebilmek için daha fazla deney yapılması gerekmektedir (Checconi vd., 2020; Bellavite, Donzelli, 2020). Oral uygulanan NAC, glutatyon sentezini, T hücre yanıtını iyileştirdiği ve inflamasyonu modüle ettiği için COVID-19 enfeksiyonunu tedavi etmede potansiyel olarak uygun bir ilaç olabilir. L-sistein, glutatyon sentezi için önemli bir moleküldür. NAC takviyesi, hücreye glutatyonu sentezlemek için ekstra bir sistein kaynağı sağlar. Glutatyonu oksidatif stresle savaşmak için daha iyi donatır ve bir tiyol grubunun varlığı, SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere girmesini engelleyecek olan ACE2 aktivitesini bloke edebilir.

Çalışmalar SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV'dan bile daha fazla sitokin üretimine neden olduğunu göstermiştir. Bu aşırı sitokinler ve viral antijenlerin nedeni T hücrelerinin tükenmesinden kaynaklanmaktadır. Yüksek glutatyon düzeylerinin lenfosit proliferasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. NAC uygulaması ile glutatyon düzeylerini yüksek tutularak T hücrelerinin tükenmesini önlenabilir. NAC ayrıca sitokinlerin üretimini de inhibe ederek, inflamasyonu önler. NAC'ın COVID-19 tedavisi için oldukça umut verici olduğu düşünülse de, etkinliğini belirlemek için daha fazla in vitro ve in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır. NAC'ın, ölüm oranlarını azalttığı henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen, antioksidan özellikleri nedeniyle COVID-19'un erken tedavisinde ilgi çeken bir ilaç olmuştur (Nasi vd., 2020).

Şiddetli yangısal sitokinlerin üretimi ve artan oksidatif stres düzeyleri için bir diğer etken yaşlılıktır. İleri yaş kişileri COVID-19 enfeksiyonuna karşı daha yatkın hale getirmektedir (Poe, Corn, 2020; De Flora, Balansky, La Maestra, 2020). Redoks homeostazını sürdürme kapasitesindeki kademeli azalma, viral enfeksiyona yanıt olarak gelişen aşırı immün aktivasyonuna neden olur ve akciğer hasarı riski artabilir. Kronik oksidatif stres, akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkili olan lipid peroksidasyonuna yol açabilir. Ayrıca ROT'ların proteazom ve mitokondriyal işlevi bozduğu da belirlenmiştir (Nasi vd., 2020).

COVID-19 için diğer bir risk faktörü ise obezitedir. Amerika’da COVID-19 mortalitesinin artmasındaki faktörün ülkedeki obezite görülme sıklığının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Petrilli, vd., 2020).

COVID-19 ile Obezite arasındaki ilişkiyi açıklayacak mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Fakat önceki retrospektif çalışmalarda influenza A virüs H1N1 pandemisinde, hastalığın seyrinde ve mortalite riskinde obezitenin önemli olduğu belirtilmiştir (Sun vd., 2016; Morgan vd., 2010). Bu konuda yapılan çalışmalar az sayıda olmasına rağmen, benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre COVID-19 vakalarının vücut kütle indeksi (VKİ) arttıkça hastalığın şiddetinin ve hastalığa yakalanma oranlarının arttığı, mekanik ventilasyona bağlanma ve yoğun bakım tedavisine daha fazla ihtiyacın olduğu ifade edilmiştir (Petrilli vd., 2020; Zheng vd., 2020; Cai vd., 2020b; Cai vd., 2020a; Mahase 2020; Lighter vd., 2020; Simonnet vd., 2020). Morbid obezlerde COVID-19 sebebiyle hastaneye yatış riskinin 6.2 kat arttığı belirtilmiştir (Petrilli vd., 2020). Çin’de yapılan bir çalışmada ise, VKİ’deki her bir birimlik artışın COVID-19 hastalığını şiddetli geçirme riskini %12 artırdığı ve obez bireylerin normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre hastanede kalma sürelerini uzattığı gösterilmiştir (Zheng vd., 2020).

Miyokardın mekanik ve metabolik iş yükünün obezitede artması ile ilişkili olarak, oksijen tüketiminde artış olduğu belirtilmektedir. Oksijen tüketimindeki artış, obez bireylerde ROT oluşmasında artışa sebep olarak oksidatif stres oluşturmaktadır. Artan oksidatif stres sitokin üretimine neden olmaktadır. Ayrıca obezitede vücut kütlesindeki artış basınç artışına neden olur. Buda hücre zedelenmesine yol açarak bazı sitokinlerin salınımına ve ROT’ların açığa çıkmasına sebep olabilmektedir (Kılıç, 2010). Obezitede, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması lipid peroksidasyonunu artırır ve hücresel hasar oluşur (Wang & Trayhurn, 2006). Hücresel hasar sonucu vücut savunmasız kalmaktadır. Bu durumda obez bireyler enfeksiyonlara daha kolay yakalanmaktadır. COVID-19 geçiren obez hastalara oksidan ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin korunmasına yönelik tıbbi beslenme tedavisine ayrıca önem verilmelidir.

RAAS obezite için de önemli bir faktördür. Bu nedenle diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi obezite ile ilişkili kronik hastalıklarda hem renin-anjiyotensin metabolizmasındaki değişimler hem de inflamasyona bağlı artan sitokin düzeyleri COVID-19’un neden olduğu solunum bozukluğunun ilerlemesine sebep olabilmektedir (Bornstein, Dalan, Hopkins, Mingrone & Boehm, 2020).

COVID-19 da önemli görülen bir diğer parametre ise sirkadiyen

ritim'dir. COVID-19'un yeni bir hastalık olması sebebiyle daha az biliniyor olması kişilerin bilişsel ve duygusal açıdan da ruh sağlığını etkilemektedir (Li , Wang, Xue, Zhao, Zhu, 2020). Karantina ve sokağa çıkma yasakları gibi rutin yaşamda oluşan kısıtlamalar kişilerde kaygının daha da artmasına sebep olmaktadır (Güzel Özdemir ve Işık, 2020).

COVID-19 salgınına karşı mücadelede öncelikle kabul edilen yaklaşımlar sosyal izolasyon ve el yıkama olmuştur. Bu yöntemlere ek olarak virüse karşı savunma sistemimizi güçlendirecek diğer bir yöntem ise biyolojik ritimle ilgilidir (Güzel Özdemir, Işık, 2020). Sirkadiyen ritim endojen biyolojik saatler (pacemaker, osilatör) tarafından oluşturulan yaklaşık 24 saatlik fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri içermektedir. Birincil sirkadiyen osilatörün yeri anterior hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nukleustur (Selvi, Besiroglu, Aydın, 2011).

Hem zihinsel, hem de bedensel iyi olma durumunun sürdürülmesi için sirkadiyen saatin 24 saatlik aydınlık-karanlık ve gece-gündüz döngüsünün uygun şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. Sirkadiyen saat, beslenme, uyku, beden sıcaklığı, davranış gibi endokrin düzeyde birçok ritmi düzenler. Bağışıklık sistemini düzgün çalışması için de önemli olan bu saat beynin bir kısmında ve vücudun hemen her organında bulunur. Bu sistem bozulduğunda ise virüslere karşı mücadelemiz zorlaşır (Güzel Özdemir, Işık, 2020).

Sağlıklı ve hastalıklı zamanlara ait biyolojik ritimlerin belirlenmesi, tanı ve tedavi yöntemlerine yardımcı olur (Selvi, Besiroglu, Aydın, 2011). Işık ve ışık dışı uyarıcılarla sirkadiyen ritim yeniden düzenlenir. Işık, sirkadiyen sistemi 24 saatlik günle uyumlu hale getiren en etkili araçtır. Sirkadiyen ritim yatış kalkış zamanları, egzersiz, yemek ve sosyal ilişkilerin planlandığı saatler gibi çevresel ritim vericiler (zeitgeber) tarafından da düzenlenir (Selvi, Besiroglu, Aydın, 2011).

COVID-19 pandemisi beden saatlerimizin düzenli biyolojik ritimleri yeniden oluşturmakta zorlanmasına neden olmuştur. Sosyalleşme, aile düzeni ve iş yaşamı gibi normal toplumsal düzenin bozulması ile biyolojik saat sistemi zorlanma yaşayabilir. Egzersiz, beslenme, stres yönetimi, uyku, düzenli bir rutin oluşturma ve ışığın ayarlanması sirkadiyen ritmimizin düzenlenmesini sağlar (Güzel Özdemir, Işık, 2020).

Ayrıca düzenli sirkadiyen saatin, inflamasyon ve oksidatif stresin klinik etkilerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Zhuang, Rambhatla, Lai, McKeating, 2017). Virüslerin neden olduğu enfeksiyonların sirkadiyen ritmi nasıl etkilediğini anlamak, hastalığın kliniğini ve tedaviyi etkileme gücüne bağlıdır. Sirkadiyen modüle edici tedaviler viral enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesi için faydalı olabilir. Bu nedenle, ilaç uygulama zamanı değiştirilerek antiviral tedavilerin etkinliği artırılabilir. Viral

replikasyon, metabolik ve nöroanatomik yolların sirkadiyen aktivitesi ile sınırlandırılabilir (Zhuang, Rambhatla, Lai, McKeating, 2017). Bu yüzden COVID-19 ile mücadele verdiğimiz bu günlerde iyilik durumunun sürdürülmesinde sirkadiyen ritim düzenleyici mekanizmalar ile çalışmalar yapmak faydalı olabilir.

Son dönemde çalışmalar ozon tedavisinin viral enfeksiyonlar gibi birçok inflamatuvar hastalığın doku hasarına karşı hücre koruyucu etkilerinin olduğunu desteklemektedir. Ozon tedavisinin serbest radikal ve antioksidan dengeyi koruduğu ve inflamasyonla ilişkili parametrelerin ekspresyonunu etkilediği görülmüştür. Ancak kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Martínez-Sánchez, Schwartz, Donna, 2020).

Ozonun, COVID-19'da tercih edilen bir tedavi olmasını sağlayan özellikleri bulunmaktadır. Sitokinlerin salınımını önleyerek antiinflamatuvar ve immünomodülatör etki gösterir. Mikrodolaşımda nitrik oksit salınımını uyarır. Nitrik oksit antiplatelet ve vazodilatör etkiye sahiptir. Bu yüzden ozon, bu hastalar için ideal bir tedavi olmuştur. Ayrıca ozon viral kapsidin proteinlerini etkileyerek virüsidal etki gösterir (Hernández vd., 2020). Bir çalışmada SARS COV 2 enfeksiyonu olan ve yedi gün boyunca majör otohemoterapi yoluyla ozon tedavisi gören iki ciddi vakada; ozon tedavisi klinik durumu iyileştirmiştir. Göğüs bilgisayarlı tomografi görüntülerinde iyileşme olduğu görülmüştür. Ozon tedavisinin hastanede kalış süresini ve viral bulaşma süresini azaltabileceği belirtilmiştir (Zheng, Dong, Hu, 2020). SARS COV 2 enfeksiyonunun başlangıç dönemlerinde trakeal entübasyon ihtiyacına kadar kötüleşmeden önce ozon tedavisinin olumlu etkiler göstereceği belirtilmektedir (Marini , vd., 2020).

Diğer sıvı kimyasallar ile karşılaştırıldığında özellikle Sağlık çalışanlarının tercih ettiği N-95 maskelerinin sterilizasyonunda daha başarılı olduğu bir araştırmada gösterilmiştir (Loeb , 2020).

Ozon farklı alanlarda ve farklı düzeylerde kullanılan bir moleküldür. Bu yüzden, genel olarak viral enfeksiyonlarda ve özellikle COVID-19'da şu anda uygulamada olan ilaç tedavisine destek olarak önerilmesi faydalı olabilir (Tirelli vd., 2019; Valdenassi vd., 2020).

Sayılan bu etkiler dışında ozon gazı çok sayıda medikal kullanım alanına sahiptir (Remondino, Valdenassi, Franzini, 2018; Ünal ve Dağdeviren, 2019; Keskin Tunç, Alpaslan Yaylı, Bayar, 2018). Güvenliği, düşük maliyeti, rahatlığı ve diğer avantajları sebebiyle giderek yaygınlaşan bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Zanardi, Borrelli, Valacchi, Travagli, Bocci, 2016; Hao, Tang, Xie, Li, He, 2019). Ozon tedavisinin birçok hastalıkta ve SARS COV 2 enfeksiyonunda olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunsun da, klinik çalışmalar az sayıda olduğu için bazı önyargılar da bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdi, A., Jalilian, M., Sarbarzeh, PA., Vlaisavljevic, Z. (2020). Diabetes and COVID-19: a systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*, 166:108347.
- Abraham, EC., Taylor, JF., Lang, CA. (1978). Infuence of mouse age and erythrocyte age on glutathione metabolism. *Biochem J* 174(3):819–825.
- Bellavite, P., Donzelli, A. (2020). Hesperidin and SARS-CoV-2: new light on the healthy function of citrus fruits. *Antioxidants*, 9:742.
- Biesalski, H. (2020). Vitamin D defciency and co-morbidities in COVID-19 patients—a fatal relationship? *NFS J*. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2020.06.001>
- Bornstein, SR., Dalan, R., Hopkins, D., Mingrone, G., Boehm, B. O. (2020). Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(6), 297–298.
- Busse, LW., Chow, JH., McCurdy, MT., Khanna, AK. (2020). COVID-19 and the RAAS-a potential role for angiotensin II? *Crit Care*, 24(1):136.
- Cai, Q., Chen, F., Wang, T., Luo, F., Liu, X., Wu, Q. (2020a). Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in shenzhen, China. *Preprints with The Lancet*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3556658&fbclid=IwAR1d8yXcTO6l7lgAbw_eSidmXdtmtJyV-LXWr3NuTL3G9FwkODpFrkKeeO40
- Cai, Q., Huang, D., Ou, P., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., vd. (2020b). COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*, doi.org/10.1111/all.14309.
- Camini, FC., Silva Caetano, CC., Almeida, LT., Brito Magalhães, CL. (2017). Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Arch Virol*, 162(4):907–917.
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, SC., Di Napoli, R. (2022). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19), in *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC: Treasure Island.
- Cecchini, R., Cecchini, AL. (2020). SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*, 143:110102.
- Checconi, P., DeAngelis, M., Marcocci, ME., Fraternal, A., Magnani, M., Palamara, AT., Nencioni, L. (2020). Redox-modulating agents in the treatment of viral infections. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms21114084>.
- Chernyak, BV., Popova, EN., Prikhodko, AS., Grebenchikov, OA., Zinovkina, LA., Zinovkin RA. (2020). COVID19 and Oxidative Stress Biochemistry (Moscow), 85(1213):1543-1553.

- De Flora, S., Balansky, R., La Maestra, S. (2020). Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FA-SEB J.* <https://doi.org/10.1096/f.202001807>.
- Delgado-Roche, L., Mesta, F. (2020). Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*, 51(5):384–387.
- Derouiche, S. (2020). Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease a systematic review. *J Infect Dis Epidemiol*, DOI: 10.23937/2474-3658/1510121.
- Eskici, G. (2020). COVID-19 Pandemisi: Karantina İçin Beslenme Önerileri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25, (1) 124-129.
- Forman, HJ., Zhang, H., Rinna, A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med* 30(1–2):1–12.
- Fraternale, A., Paoletti, MF., Casabianca, A., Oiry, J., Clayette, P., Vogel, JU., vd. (2006). Antiviral and immunomodulatory properties of new pro-glutathione (GSH) molecules. *Curr Med Chem*, 13(15):1749–1755.
- Güzel Özdemir, P., Işık, M. (2020). COVID-19 ve sirkadiyen ritim. *Anatolian Journal of Psychiatry*; 20(3):336.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, ML., Lely, AT., Navis, G., van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 203(2):631–637.
- Hao, K., Tang, S., Xie, H., Li, X., He, X. (2019). Application of ozone therapy in interventional medicine. *Journal of Interventional Medicine*, 2:8–11.
- Hati, S., Bhattacharyya, S. (2020). Impact of thiol-disulfide balance on the binding of Covid-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *ACS Omega*, 5(26):16292–1629.
- Hernández, A., Papadakos, PJ., Torres, A., Gonzalez, DA., Vives, M., Ferrando, C., vd. (2020). Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 67(5):245-252. doi:10.1016/j.redar.2020.03.004.
- Hussain, M., Jabeen, N., Raza, F., Shabbir, S., Baig, AA., Amanullah, A., Aziz, B. (2020). Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25832>.
- Keskin Tunç, S., Alpaslan Yaylı, NZ., Bayar, T. (2018). Dentoalveolar cerrahide ozon tedavisi. *Journal of International Dental Sciences*, 2: 57-63
- Kılıç, T. (2010). Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10(5), 397-9.

- Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., Benoliel, J.J., Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 20(9):515–516.
- Lee, LYW., Cazier, JB., Starkey, T., Briggs, SEW., Arnold, R., Bisht, V., vd. (2020). COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 21(10):1309–1316.
- Li, S., Wang, Y, Xue, J, Zhao, N., Zhu, T. (2020). The impact of COVID-19 Epidemic Declaration on Psychological Consequences: A Study on Active Weibo Users. *Int J Environ Res Public Health*, 19:17(6).
- Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., vd. (2020). Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of The Infectious Diseases Society of America*, ciaa415.
- Loeb, BL. (2020). Ozone and the coronavirus. *Ozone: Science & Engineering*, 42(4): 293.
- Mahase, E. (2020). COVID-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 368, m1201.
- Martínez-Sánchez, G., Schwartz, A., Donna, VD. (2020). Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/ COVID-19. *Antioxidants (Basel)*, 9(5):389. doi:10.3390/antiox9050389.
- Marini, S., Maggiorotti, M., Dardes, N., Bonetti, M., Martinelli, M., Re, L., vd. (2020). Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: a clinical study. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(3):10.23812/20-250-E-56. doi:10.23812/20-250-E-56
- Meşe, S., Ağaçfıdan, A. (2020). Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 3, (1): 14-23.
- Mihalopoulos, M., Dogra, N., Mohamed, N., Badani, K., Kyprianou, N. (2020). COVID-19 and kidney disease: molecular determinants and clinical implications in renal cancer. *Eur Urol Focus*, 6(5):1086–1096.
- Millet, JK., Whittaker, GR. (2018). Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*, 517:3–8.
- Morgan, OW., Bramley, A., Fowlkes, A., Freedman, DS., Taylor, TH., Gargiullo, P., vd. (2010). Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PloS One*, 5(3), e9694.
- Nasi, A., McArdle, S., Gaudernack, G., Westman, G., Melief, C., Rockberg, J., vd. (2020). Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep* 7:768–771.

- Ntyonga-Pono, MP. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment? *Pan Afr Med J*, 35(Suppl 2):128.
- Parsanathan, R., Jain, SK. (2019). Glutathione deficiency induces epigenetic alterations of vitamin D metabolism genes in the livers of high-fat diet-fed obese mice. *Sci Rep*, 9(1):14784.
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., O'Donnell, L. F., Chernyak, Y., Tobin, K., vd. (2020). Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *British Medical Journal*, 369, m1966.
- Poe, FL., Corn, J. (2020). N-Acetylcysteine: a potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*, 143:109862.
- Polonikov, A. (2020). Endogenous Deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis*, 6(7):1558–1562.
- Razdan, K., Singh, K., Singh, D. (2020) Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation? *Med Drug Discov*. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100051>
- Remondino, M., Valdenassi, L., Franzini, M. (2018). Pharmacoeconomic analysis of ozone therapy supported by agent based process simulation and data mining. *Ozone Therapy*, 3(1):4-8.
- Schönrich, G., Raftery, MJ., Samstag, Y. (2020). Devilishly radical NETWORK in COVID-19: oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*, 77:100741.
- Selvi, Y., Besiroglu, L., Aydin, A. (2011). Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 3:368-386.
- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., vd. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*, 10.1002/oby.22831.
- Suhail, S., Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, Laatsch B, NarkiewiczJodko A, Johnson B, Liebau J, Bhattacharyya S, Hat S. (2020). Role of Oxidative Stress on SARSCoV (SARS) and SARSCoV2 (COVID19) Infection: A Review. *The Protein Journal*, 39:644–656.
- Sun, Y., Wang, Q., Yang, G., Lin, C., Zhang, Y., Yang, P. (2016). Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infectious Diseases (London, England)*, 48(11-12), 813–822.

- Tirelli, U., Cirrito, C., Pavanello, M., Piasentin, C., Lleshi, A., Taibi, R. (2019). Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23: 1786-1788.
- Trujillo-Mayo, I., Guerra-Valle, M., Casas-Forero, N., Sobral, MMC., Viegas, O., Alarcón-Enos, J., Ferreira, IMPLVO., Pinho, O. (2021). Western Dietary Pattern Antioxidant Intakes and Oxidative Stress: Importance During the SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic. *Adv Nutr.*;12:670–681.
- Ünal, M., Dağdeviren, HN. (2019). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Euras J Fam Med*, 8(1):1-9.
- Valdenassi, L., Franzini, M., Ricevuti, G., Rinaldi, L., Galoforo, AC., Tirelli, U. (2020). Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(8):4059-4061. doi:10.26355/eurrev_202004_20976.
- Wang, B., Trayhurn, P. (2006). Acute and prolonged effects of TNFalpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *European Journal of Physiology*, 452(4), 418–427.
- Wang, H., Yang, P., Liu, K., Guo, F., Zhang, Y., Zhang, G., Jiang, C. (2008). SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*, 18(2):290–301.
- Zanardi, I., Borrelli, E., Valacchi, G., Travagli, V., Bocci, V. (2016). Ozone: a multifaceted molecule with Unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem*, 23(4):304–314.
- Zheng, KI., Gao, F., Wang, XB., Sun, QF., Pan, KH., Wang, TY., vd. (2020). Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*, 2020.
- Zheng, Z., Dong, M., Hu, K. (2020). A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*, 10.1002/jmv.26040. doi:10.1002/jmv.26040.
- Zhuang, X., Rambhatla, SB., Lai, AG., McKeating, JA. (2017). Inter play between circadian clock and viral infection. *J Mol Med (Berl)*, 95(12):1283-1289.



¹ Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, ORCID ID: 0000-0003-1166-2467

1. Meme Kanserine Genel Bakış

Meme kanseri, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1). 2018’de dünya genelinde yaklaşık 2,1 milyon yeni meme kanseri tanısı alan vaka raporlanmış olup bu hasta grubu, kadınlarda teşhis edilen tüm malignitelerin %24,2’sini oluşturmaktaydı (2). Meme kanseri taramaları ile erken teşhis konulabilmektedir. Meme görüntüleme modaliteleri ile rutin tarama uygulamaları yaygın bir şekilde uygulanmaktadır (3,4). Her yıl 100 milyon tarama mamogramının çekildiği tahmin edilmektedir (5). Özellikle tarama mamografisinin kansere bağlı ölümleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (6). İngiliz bir grup tarafından yapılan araştırmada, mortaliteyi %20 oranında azalttığı göstermiştir (6). Benzer şekilde, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, mamografi taramasının hayatta kalmaya olan yararını bildirmiş ve kansere bağlı ölüm riskini %40’a yakın azalttığı vurgulanmıştır (7).

2. Yapay Zeka İle İlgili Genel Bilgiler

Yapay zeka, yapay sinir ağları, makine öğrenimi ve derin öğrenme dahil olmak üzere bir dizi farklı bileşenden oluşmaktadır (8). Bu yapay zeka teknikleri, askeri, finansal, kurumsal, iletişim görevlerinin yanında, radyoloji de dahil olmak üzere sağlık bilimlerinde her geçen gün artan kullanım alanına ulaşmaktadır (9).

Makine öğrenimi (Machine Learning) algoritmanın girdi verilerini (örneğin metin, görüntü veya video) çıktıya (yani verilerin sınıflandırılmasına) uyması için yinelemeli olarak ayarlanması yoluyla gerçekleştirilir (10-12). Makine öğrenimi algoritmaları sayesinde kalıpsal tanımlama ve bunlarla ilgili tahmin ve tercihlerde bulunma yeteneklerine kavuşabilir. Veri havuzları genişledikçe kendilerini geliştirme oranları da artabilmektedir. Örneğin radyolog tarafından iyi huylu veya kötü huylu olarak etiketlenen mikrokalsifikasyonlar, girdi özelliklerinin algoritma için açıkça tanımlandığı bir örnek sağlar. Makine öğreniminin bir alt türü olan temsil öğrenmede (representation learning), özellikler açıkça tanımlanmamıştır ve veriler yeterli miktarda ve kalitede ise, bilgisayar algoritması çıktıyı oluşturan sınıflandırmaları sağlayan özellikleri doğru bir şekilde tanımlamak için kendini eğitir veya öğrenir (13-15).

Derin öğrenme (deep learning) birden fazla sinir ağı algoritması katmanının yinelemeli işlenmesini içerir. Derin öğrenme algoritmaları insan beynini örnek alarak yapay sinir ağlarından oluşmuştur. Bu sinir ağları ise gizli katmanlar içerir. Bu katman sayıları 150’ye kadar çıkabilmektedir. Makine öğrenimi zamanla kendini geliştirebilse de verdiği yanlış tahminlerin insan marifetiyle tekrar düzeltilmesi gerekecektir. Derin öğrenme katmanları ise makine öğreniminde farklı olarak insan

denetimi olmadan büyük ve tutarlı veri ağlarıyla beslendikçe kendini eğitebilir ve geliştirebilir. Bu katmanlar aracılığı ile çizgiler, kenarlar, dokular, yoğunluk ve şekiller, lezyonlar veya organlar gibi daha karmaşık olan yapıları tespit edilip özellikler irdelenebilmektedir (16,17). En güncel sinir ağlarından biri olan ‘Evrişimsel sinir ağları’ (Convolutional neural Networks-CNN), radyolojide, özellikle veri setinin büyük ölçüde görüntülerden oluştuğu durumlarda, en sık kullanılan sinir ağı türüdür. Mamografi, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme yöntemlerindeki lezyonların radyolojik özelliklerini dijital patoloji görüntüleri ile ilişkilendirmek için makine öğrenimi kullanan radyomikler, bilgisayar destekli tanı işlevi görür ve görüntüleme-patoloji uyumu konusundaki bilgilerin derinleşmesini sağlar. 1990’lara dayanan bilgisayar destekli tanının önceki sürümleri, sinir ağlarının daha az katmanlı destekleyebildiği sınırlı güce sahip bilgisayarları kullanıyordu (örneğin, mevcut 20 katmanın aksine üç katman) (18,19,21). Tüm bu yapay zeka tekniklerinin mevcut başarısını ve ilerlemesini sağlayanlar, günümüz bilgisayarlarının gücü ve hızıdır (17).

Meme onkolojisinde, malignitelerin taranması, teşhisi, evrenmesi, izlenmesi ve takibi için önemli bir rol oynayan görüntüleme ile multidisipliner bir ekip yaklaşımı esastır. Artan karmaşıklığa sahip yeni görüntüleme teknikleri, daha uzun raporlama sürelerine sebep olmuştur. Bu durum uzman radyolog sayısındaki eksiklik ve görüntüleme taleplerindeki artış ile birleştiğinde, radyoloji departmanlarına olan talebin artmasına neden olmuştur. Son zamanlarda, zamanlamanın kritik ve kaynakların sınırlı olduğu bir uzmanlık alanında, bu baskıları ele almak için meme görüntüleme için yapay zekanın kullanılmasına büyük bir ilgi duyulmaktadır (23).

Derin öğrenme algoritmaları; normal dokular ile normal olmayan patolojik dokular ile ayrımı ve segmentasyonu yaparak tanı koymada etkin rol oynamaktadır. Derin öğrenme sayesinde, radyologlar arası segmentasyon değişkenlikleri de önlenebilmektedir.

Yapay zekanın, meme görüntüleme de dahil olmak üzere tıbbi araştırmalar üzerinde muazzam bir etkisi olmuştur. Mamografi, dijital tomosentez, ultrason ve manyetik rezonans görüntülemede meme kanseri tespit oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (24-32).

3. Meme Görüntülemede Yapay Zeka Kullanımı

Günümüzde meme görüntülemesinin neredeyse tamamıyla dijital ortamda olması bilgisayar destekli karar ve teşhis destek araçları geliştirmek için heyecan verici bir fırsat sağlamıştır. Bu nedenle, meme görüntüleme bağlamında yapay zekanın kullanım amacı, geleneksel olarak uzman radyolog tarafından yapılacak görevlerin yerine getirilmesine yardımcı

olmaktır; bunlar, lezyon tanımlama (yani saptama) gibi bilgisayarla görme veya Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemine (BIRADS- Breast Imaging-Reporting and Data System) göre lezyon sınıflandırması için patern tanıma ve sistematik raporlamayı içerir (33).

Meme kanseri taramasında, yapay zeka 2 temel işlem sunar: (1) nesne algılama (yani, segmentasyon) ve (2) sınıflandırma (örneğin, iyi huylu ve kötü huylu). Bu işlemler genellikle görüntü analizi ardışık düzeni içinde örtüşür. Nesne algılama ve segmentasyon, örneğin mamogramlarda malign alanları normal meme parankimi ile ayırt etmek gibi ön planı arka plandan ayırmayı ifade eder.

İlk nesil bilgisayar destekli tanı (Computer aided detection and diagnosis-CAD)'ler 1998'de FDA tarafından onaylanmış ve meme görüntülemeye giderek daha popüler hale gelmiştir. İlk piyasaya sürülmesinden on yıl sonra, mamografi yorumlanması için CAD'lerin kullanımı %35 oranında arttığı bildirilmiştir (34). Bununla birlikte, meme kanseri taramasında kullanılan ilk jenerasyon CAD'lerin günümüzde rutin olarak kullanımı sınırlı kalmıştır. Bunun sebepleri arasında Dijital Mamografik Görüntüleme Taraması çalışmasında (Digital Mammographic Imaging Screening Trial-DMIST) radyologların yorumlarında önemli bir katkı sağlamadığı sonucuna varılması (34,35) ve yüksek yanlış pozitif oranları sayılabilir.

3A. Mamografide Yapay Zeka Kullanımı

Mamografi, erken meme kanserini tespit etmek için meme kanseri taramasında mevcut altın standarttır. Tarama mamografisinin bir sınırlaması, görece yüksek sayıda gözden kaçan malignitelerdir. Genel tarama popülasyonunda, mamografinin %75 ile %85 arasında değişen bir duyarlılığı vardır, ancak bu duyarlılık, dens meme parankimine sahip kadınlarda önemli ölçüde azalır (37). Ek olarak mamografi kaydadeğer oranda yanlış pozitifliğe sahiptir ve bu nedenle yüksek bir geri çağırma oranına sebep olmaktadır. Bu nedenle, mamografide yapay zeka, esas olarak malignite tespit oranlarını artırmak ve geri çağırma oranını azaltmak için kullanılmıştır (38).

Mamografideki en son yapay zeka çalışmaları, bir mamografik anormallliği karakterize ederek tarama doğruluğunu artırmak için CNN kullanmaya odaklanmıştır. Farklı çerçeveler eğitilmiş, kullanılmış ve karşılaştırılmış olup bu sayede algoritmalar ile eğri altında kalan alan (area under the curve-AUC) 0,9 civarında bir değer elde etmiştir (39-41). Birçok yazar, çok gözlemci içeren çalışmalarda yapay zeka algoritma performansını karşılaştırmış ve radyolog değerlendirmesiyle birlikte bir yapay zeka algoritması kullanan hibrit bir modelin, sadece radyolog veya sadece yapay zeka modelinin ayrı ayrı kullanımına göre daha

isabetli sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir. Rodriguez-Ruiz ve ark. (42), yapay zeka sistemi tarafından desteklenen ve desteklenmeden mamografi incelemelerini okuyan radyologların meme kanseri saptama performansını karşılaştırmıştır. Sonuç olarak, tek başına yapay zeka sisteminin AUC'sinin radyologların ortalama AUC'sine benzer olduğunu göstermiş, ancak radyologlara yapay zeka destek sistemi sağlandığında, radyologların performansı daha fazla okuma süresi gerektirmeden arttığını ortaya koymuştur (0,89'a karşılık 0,87 AUC, $p = 0,002$).

Yapay zeka kullanımının bir diğer önemli hedefi ise tarama verimliliğini artırmaktır. Tarama muayenelerinin %1'inden azı kanser teşhisi verir; bu nedenle, iş yükünün çoğu normal görüntüleri değerlendirmek ile ilgilidir. Ayrıca, birkaç ülkede çift okuma standart hale getirilerek raporlama süreleri uzamıştır. Normal mamogramları doğru bir şekilde tanımlamak için bir makine öğrenimi sınıflandırıcısı kullanmak, radyologların iş yükünü azaltmasının yanı sıra tanısal doğruluğa zarar vermeden tarama mamografi iş akışını iyileştireceği bildirilmiştir (43). Kyono ve arkadaşları (44) tarafından yürütülen bir çalışmada, 7000'den fazla kadından alınan mamogramlara, görüntüleme dışı özellikleri ve patoloji sonuçları ile birleştirerek CNN çoklu görev öğrenimi uygulanmıştır. Önerdikleri bu model ile kanser prevalansının sırasıyla %15 ve %1 iken normal mamografile %34 ve %91 olarak tanımlanmıştır.

Raya-Povedano ve ark. (45) 15.987 tarama muayenesini değerlendirmiş ve yapay zeka sistemine sahip bir stratejinin, duyarlılığı %5 veya daha fazla düşürmeden hem dijital mamografi hem de dijital meme tomosentez tabanlı programlar için tarama iş yükünü güvenli bir şekilde %70'e kadar azaltabileceğini göstermiştir. Bu çalışmaların birçoğundaki yapay zeka doğrulama setleri genellikle yalnızca taramada tespit edilen kanserleri içerir ve bu nedenle yapay zekanın radyologların gözden kaçırdığı kanserleri bulması beklenmemiştir (43).

Yapay zeka ayrıca kişiselleştirilmiş taramanın uygulanması için önemli bir temel olabilecek mamografi görüntülerinin analizine dayanan meme kanseri risk tahmini için bir araç olarak kullanılmıştır. Dens meme parankim yapısı meme kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (46) ve bu nedenle yoğun memeye sahip kadınlar ek tarama muayeneleri için aday olabilir. Bu kadınların tanımlanması genellikle radyologlar arasında meme yoğunluğunun subjektif değerlendirmesiyle sınırlıdır. Meme yoğunluğunun otomatik nicel değerlendirmesi için yapay zekanın eklenmesinin, çeşitli çalışmalarda insan değerlendirmelerinden üstün olduğu kanıtlanmıştır (47,48). Bununla birlikte, yalnızca meme yoğunluğuna dayalı modeller, genel bir meme kanseri riskini tahmin etmek için sınırlıdır (43).

Yala A. ve ekibi tarafından mamografi ve geleneksel risk faktörleri ile çalışan bir hibrit derin öğrenme modeli geliştirilmiş ve bunun mevcut klinik standart olan Tyrer-Cusick modelinden daha doğru sonuçlar elde ettiği bildirilmiştir. (49,50).

Tomosentezde otomatik kitle tespiti için yapay zekayı tanıtmaya yönelik güncel çalışmalar rapor edilmiştir. Yousefi ve ark. (51) tarafından 5040 tane 2D görüntü oluşturan ve eğitim için artırılmış veri kümelerini kullanarak >40 000 örnek veren 87 dijital meme tomosentez vakası üzerinde bir derin öğrenme çerçevesi geliştirilmiştir. Bu derin öğrenme modeli, özelliklerin çıkarıldığı bir CNN'den oluşuyordu. Çalışmanın sonuçları, modelin %86,81'lik bir sınıflandırma doğruluğuna (şüpheli kitle ile iyi huylu lezyon ayrımı), %86,6' oranında duyarlılığa ve %87,5 oranına özgüllüğe ulaştığını göstermiştir (51). Bu sonuçlar gerçekten umut verici olarak yorumlanmış ve kitlesel lezyonları saptamak için yeni bir hesaplama modelini göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmanın en büyük sınırlaması, tek bir merkezden seçilen sınırlı sayıda vakalarla çalışmanın yapılmış olmasıdır.

3B. Ultrasonografide Kullanımı

Ultrasonografi, yaş grubundan bağımsız olarak meme kanseri tespiti için mamografiden daha fazla hassasiyet göstermektedir. Ancak özgüllüğü özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda mamografiden daha düşük kalmaktadır (52). Bu nedenle, yapay zekanın meme ultrasonu için ana ilgisi, Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemine (BIRADS) göre B modu özelliklerine dayalı olarak benign ve malign meme kitlelerinin ayırt edilmesi olmuştur. Shen ve ark.'nın çalışmalarında (53), meme kitlelerinin ayırt edilmesi için sekiz BIRADS sonografik bilgisayarlı özelliği (şekil, yön, marjın, lezyon sınırı, eko paterni ve posterior akustik özellik sınıfları) değerlendirilmiştir. Tüm bu özellikler, patolojik sonuçla yüksek bir korelasyon sergileyen açısıl özellik ile benign ve malign lezyonlar arasında önemli farklılıklar göstermiştir. Bu modelin, %91,7 doğrulukla 0,97 AUC değerine ulaştığı bildirilmiştir. Ayrıca morfolojik ve doku özelliklerine göre Niu ve ark. (54), benign ve malign BIRADS 4A lezyonlarının ayrımı için yapay zekayı algoritması kullanmış olup malign tümörlerde daha fazla marjın lobülasyonu ve daha düşük entropi, benign lezyonlarda ise daha fazla internal kalsifikasyon ve lezyonun uzun eksen ile cilt arasında daha büyük bir açı rapor edilmiştir.

Derin öğrenmenin ultrason görüntülerine uygulanması, doğru ve güvenilir sonuçlar göstererek daha da gelişmektedir (43). Han ve ark. (55), ultrasonografi kullanılarak elde edilen 7408 görüntüye dayalı olarak malign meme lezyonları ve nodüllerin ayrımı için bir CNN derin öğrenme çerçevesi geliştirmiştir. Ağ, malign lezyonları kısa sürede %90

doğrulukla sınıflandırabilmiş ve bu nedenle meme kanseri teşhis oranlarını güçlendirmek için radyologlarla birlikte çalışması önerilmiştir.

Elastografi, B-mod ultrason bulgularına destekleyici olarak kullanılan, çeşitli kantitatif değerler ve haritalama sunarak doku sertliğini karakterize etmeye yarayan güncel bir uygulamadır. Elastografi kullanımının lezyon karakterizasyonu için de faydalı olduğu kanıtlanmıştır (56). Zhang ve ark. (57) çalışmasında, shear wave elastografiden elde edilen özellikleri otomatik olarak çıkarabilen bir derin öğrenme mimarisini uygulamıştır. Bu ağın, meme tümörü diferansiyasyonu için 0,947 AUC ve %93,4 doğruluk elde ettiği rapor edilmiştir. Aynı grup (58) ayrıca real time elastografiden (sert alan oranı, gerinim oranı ve varyans katsayısı) ve B-modu ultrasondan (hilum varlığı, boyut, şekil ve lenf nodunun ekojenik uniformluğu) çıkarılan özelliklere sahip bir CAD modelini meme kanserli hastalarda benign ve metastatik lenf nodlarını ayırt etmek için geliştirmiş ve bu özelliklerin, benign ve metastatik lenf nodları arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bildirilmiştir.

3C. Manyetik Rezonans (MR) Görüntülemede Kullanımı

Meme MR görüntülemenin ne sık endikasyonları, artan risk altındaki kadınlarda meme kanseri taraması, bölgesel evreleme ve neoadjuvan tedavi izlemesidir (59). Son yıllarda, manyetik rezonans spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi yeni fonksiyonel teknikler, memede manyetik rezonans görüntüleme doğruluğunu artırmak ve daha derin bilgiler sağlamak için geniş çapta araştırılmıştır (60).

Manyetik rezonans görüntülemenin, tedavi planlarını tanımlamaya yardımcı olan bir prognostik araç olarak kullanımına artan bir ilgi vardır. Manyetik rezonans görüntülemeden sağlanan ve potansiyel olarak görüntülemeden çıkarılabilen büyük veri kümelerinin, yapay zeka uygulamalarına uygun hale getirilmesini kolaylaştırır. Manyetik rezonans görüntüleme verilerine dayalı olarak meme kanseri teşhisi veya tedavi planlaması yapıldığında, radyologlardan birden fazla görüntüden birden fazla bilgiyi entegre etmeleri istenir (61). Gilles ve ark., 2016 yılında, “Görüntüler resimden daha fazlasıdır, veridir” diye bildirerek, insan yorumuyla her zaman algılanamayan bilgileri kapsayan görüntüleme yöntemlerinin gizli gücünü ortaya çıkarmıştır (62). Makine öğrenimi yöntemleri, bu bilgiyi ortaya çıkarabilir ve hastalığın in vivo olarak daha iyi anlaşılması için birçok algoritma ile analiz edebilir. Memenin manyetik rezonans görüntülemesi, intrinsik multiparametrik konsepti nedeniyle yapay zeka uygulamaları için verimli bir zemin oluşturmaktadır. Tek bir obje için, her biri belirli teşhis, tedavi veya prognostik amaca göre entegre edilecek ve sınıflandırılacak uygun verileri içeren çoklu görüntü hacimleri oluşturulur. Memenin manyetik rezonans görüntülemesi, hem klinik meme

bakımında hem de meme kanseri ile ilgili araştırmalarda ayrılmaz bir rol oynamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme, meme kanseri taraması, teşhisi, evreleme ve izleme için gerekli hale gelmekte ve yapay zekanın test edilmesi ve potansiyelinin göstergesi için en çekici yöntemlerden birini sunmaktadır. Manyetik rezonans spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin hızlı gelişimi, radyomik teknolojileri, makine öğrenimi ve büyük veri ile kişiselleştirilmiş tıp çağında, yeni fırsatları kucaklamak ve meme kanseri tanı ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlara rehberlik etmek için görüntülemenin rolü yeniden tanımlanmaktadır (63,64).

Memenin manyetik rezonans görüntülemesi, meme kanseri teşhisi için yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve meme kanseri değerlendirmesi için nicel biyobelirteçler sağlayabilir. Bu nedenle, memede manyetik rezonans görüntüleme, muhtemelen, esas olarak lezyon tespiti ve sınıflandırması için farklı uygulamalarda yapay zeka çalışmalarından elde edilen en fazla veriye sahip görüntüleme yöntemidir (65).

Jiang ve ark. (66) dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak benign ve maligniteyi sınıflandırmak için 19 meme görüntüleme radyoloğu (sekiz akademisyen ve on bir uzman radyolog) ile CAD yazılımı aracılığıyla yapay zeka analitiği kullanan kinetik haritalar dahil olmak üzere yalnızca geleneksel olarak mevcut CAD değerlendirme yazılımını kullanan sınıflandırma sonuçlarını karşılaştırmış ve yapay zeka sistemlerinin kullanılmasının, radyologların manyetik rezonans görüntülemede benign ve malign meme lezyonlarını ayırt etme performansını iyileştirdiğini bildirmiştir (66).

Dalmis et al. (67) dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, T2 ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme protokolünde meme lezyonlarının yapay zeka tabanlı sınıflandırmasını uygulamıştır. Tüm görüntüleme bilgilerini birleştiren bu yapay zeka sistemi, tek başına ultra hızlı dinamik kontrastlı görüntülemeden önemli ölçüde daha iyi bir performans sergilemiş ($p = 0,002$) ve radyologların aynı hassasiyet seviyesinde çalıştırıldığında daha az yanlış pozitif oran (0,852 AUC değeri) elde etmişleridir.

Yapay zeka, subsantimetrik lezyonlar, kitle benzeri olmayan lezyonlar veya yüksek riskli hasta gruplarına ait lezyonlar gibi zorlu lezyonların saptanmasında önem arz etmektedir. Yapay zeka; meme manyetik rezonans görüntülemesinde, bu tip lezyonların tanısını iyileştirme potansiyeli gösterilmiştir (68). Lo Gullo ve ark. 'nın (69) çalışmasında, BRCA mutasyon taşıyıcılarında subsantimetrik kontrastlanan lezyonları değerlendirilmiş ve radyomiklerin/ML'nin tanısal doğruluğu iyileştirdiği ve bu popülasyonda benign görünen küçük meme kitleleri için gereksiz biyopsilerden kaçınmak için bir yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Lezyon sınıflandırması ve tespitinin ötesinde bildirilen bir başka uygulama, meme kanseri moleküler alt tipinin tahminidir. Spesifik moleküler alt tiplerin, reseptör durumu ve moleküler alt tiplere göre doğru bir şekilde lezyon sınıflandırması için kullanılabilen dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntülerinde radyomik imzalar taşıdığı gösterilmiştir (70-79).

Yapay zeka ile güçlendirilmiş manyetik rezonans görüntüleme, neoadjuvan kemoterapiye yanıtı erken bir aşamada veya hatta kemoterapiye başlamadan önce tahmin etmek için de kullanılmıştır (80,81). Yapay zekanın bu uygulaması, etkisiz potansiyel toksik tedavilerin uygulanmasından kaçınmak ve neoadjuvan kemoterapiden fayda görmeyecek hastalarda ameliyatı hızlandırmak için faydalı olacaktır. Ayrıca, neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıtı olan hastalarda cerrahiden potansiyel olarak kaçınılabilir. Tahmassebi ve ark. (82), multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme ile makine öğreniminin, yalnızca iki neoadjuvan kemoterapi döngüsünden (AUC 0.86) sonra patolojik tam yanıtın ve yüksek doğrulukla sağkalım sonuçlarının erken tahminine izin verdiğini göstermiştir. Bu çalışmada, patolojik tam yanıtın öngörülmesi için en spesifik özellikler; lezyon boyutundaki değişiklikler, dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntülemeye ortalama transit süresi; difüzyon ağırlıklı görüntüleme üzerinde ADC değerleri; ve T2 ağırlıklı görüntülemeye peritümöral ödemdir.

4. Sonuç

Meme görüntülemeye yapay zeka hızla gelişmektedir. Bağımsız okuyucular olarak hareket eden sistemler, iş yükünü azaltmada umut vaat ederken, tedavi yanıtını öngören sistemler, özel tedavi stratejilerine rehberlik edebilir. Ek olarak, tanısı güç ve gözden kaçabilecek kanserlerin tanısında ve kanser gelişme riski yüksek lezyonları belirlemeye yönelik sistemler, hedefe yönelik bir tarama yaklaşımının uygulanmasına yardımcı olabilir (83).

Yapay zeka, özellikle derin öğrenme, tıbbi görüntülemeye giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır ve tıbbi görüntü analizi görevlerinde oldukça güçlü performans göstermektedir. Hızlı bilgi işlem hızı, iyi tekrarlanabilirlik ve yorulmama gibi avantajlarıyla yapay zeka, doktorlara nesnel ve etkili bilgiler sağlayabilir ve doktorların iş yükünü ve gözden kaçan tanı ve yanlış tanı oranlarını azaltabilir (84). Meme kanseri taraması için CAD sistemi geniş çapta incelenmiştir. Mamografi, ultrason, manyetik rezonans ve diğer görüntüleme yöntemlerinde bu sistemler meme lezyonlarını tanımlayıp segmentlere ayırabilir, özelliklerini çıkarabilir, sınıflandırabilir, meme kanseri riskini tahmin edebilir ve tedavi etkisini ve prognozu değerlendirebilir (17,85-90). Bu sistemler doktorlar üzerindeki

baskıyı hafifletmede, kaynak tahsisini optimize etmede ve doğruluğu artırmada büyük avantajlar ve potansiyel göstermektedir (91).

Radyolojide yapay zeka alanında artan sayıda çalışma, yapay zeka iş akışı içinde sağlam standardizasyon yönergeleri gerektirmiştir. Uygulanabilirliğin ana sınırlamaları, meme görüntüsü analizi için önceki yapay zeka çalışmaları arasındaki heterojen tekniklerden kaynaklanmaktadır (92). Standardizasyon, verilerin kaynağının ve şeffaflığının, yöntemlerin ve sonuçların yeniden üretilebilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin sağlanmasına ve yapay zeka uygulamalarının geniş bir populasyon için genelleştirilebilir olmasını sağlamaya yardımcı olacaktır (33).

Yapay zeka teknolojisinin ilerlemesiyle, radyologların meme kanserinin erken teşhis ve erken tedavisini sağlamak için meme hastalıklarında adjuvan tedaviyi daha yüksek verimlilik ve daha doğru sınıflandırma ve belirleme ile daha yüksek doğruluk elde edeceğine ve hastaların yararına olacağına inanılmaktadır (91).

KAYNAKLAR

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
2. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D.M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1941-1953.
3. Li, J., & Shao, Z. (2015). Mammography screening in less developed countries. *Springerplus*, 4(1), 615.
4. Birnbaum, J. K., Duggan, C., Anderson, B. O., & Etzioni, R. (2018). Early detection and treatment strategies for breast cancer in low-income and upper middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 6(8), e885-e893.
5. Fuchsjäger, M. (2019). Is the future of breast imaging with AI?. *European Radiology*, 29(9), 4822-4824.
6. Marmot, M. G., Altman, D. G., Cameron, D. A., Dewar, J. A., Thompson, S. G., & Wilcox, M. (2013). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *British journal of cancer*, 108(11), 2205-2240.
7. Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Benbrahim-Tallaa, L., Bouvard, V., Bianchini, F., & Straif, K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. (2015) Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2353-2358.
8. Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., Wang, Y., Dong, Q., Shen, H., & Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4), 230-243.
9. Bluemke, D.A. (2018). Radiology in 2018: are you working with AI or being replaced by AI? *Radiology*, 287, 365-366.
10. Erickson, B.J. (2017). Machine learning: discovering the future of medical imaging. *Journal of Digital Imaging*, 30,391.
11. Nguyen, D.H., & Patrick, J.D. (2014). Supervised machine learning and active learning in classification of radiology reports. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 21,893-901.
12. Shen, D., Wu, G., Zhang, D., Suzuki, K., Wang, F., & Yan, P. (2015). Machine learning in medical imaging. *Comput Med Imaging Graph*, 41,1-2.
13. Erickson, B.J., Korfiatis, P., Akkus, Z., & Kline, T.L. (2017). Machine learning for medical imaging. *RadioGraphics*, 37, 505-515.
14. Hosny, A., Parmar, C., Quackenbush, J., Schwartz, L.H., & Aerts, H. (2018). Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer*, 18,500-510.

15. Markopoulos, C., Kouskos, E., Koufopoulos, K., Kyriakou, V., & Gogas, J. (2001). Use of artificial neural networks (computer analysis) in the diagnosis of microcalcifications on mammography. *European journal of radiology*, 39(1), 60-65.
16. LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521, 436–444.
17. Mendelson, E.B. (2019). Artificial intelligence in breast imaging: potentials and limitations. *American Journal of Roentgenology*, 212(2), 293-299.
18. Ayer, T., Chen, Q., & Burnside, E.S. (2013). Artificial neural networks in mammography interpretation and diagnostic decision making. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 832509.
19. Giger, M. L. (2018). Machine learning in medical imaging. *Journal of the American College of Radiology*, 15(3), 512-520.
20. Shen, D., Wu, G., & Suk, H. I. (2017). Deep learning in medical image analysis. *Annual review of biomedical engineering*, 19, 221-248.
21. Marchevsky, A. M., Shah, S., & Patel, S. (1999). Reasoning with uncertainty in pathology: artificial neural networks and logistic regression as tools for prediction of lymph node status in breast cancer patients. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 12(5), 505-513.
22. Zech, J., Pain, M., Titano, J., Badgeley, M., Schefflein, J., Su, A., Costa, A., Bederson, J., Lehar, J., & Oermann, E.K. (2018). Natural Language-based Machine Learning Models for the Annotation of Clinical Radiology Reports. *Radiology*, 287(2), 570-580.
23. The Royal College of Radiologists. (2020). Clinical Radiology UK Workforce Census 2019 Report. https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/clinical-radiology-uk-workforce-census-2019-report.pdf
24. Lotter, W., Diab, A.R., Haslam, B., Kim, J.G., Grisot, G., Wu, E., Wu, K., Onieva, J.O., Boyer, Y., & Boxerman, J.L. (2021). Robust breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis using an annotation-efficient deep learning approach. *Nature Medicine*, 27(2), 244–249.
25. McKinney, S.M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafian, H., Back, T., Chesus, M., Corrado, G.S., Darzi, A., Etemadi, M., Garcia-Vicente, F., Gilbert, F.J., Halling-Brown, M., Hassabis, D., Jansen, S., Karthikesalingam, A., Kelly, C.J., King, D., Ledsam, J.R., Melnick, D., Mostofi, H., Peng, L., Reicher, J.J., Romera-Paredes, B., Sidebottom, R., Suleyman, M., Tse, D., Young, K.C., De Fauw, J., & Shetty, S. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89-94.
26. Qian, X., Pei, J., Zheng, H., Xie, X., Yan, L., Zhang, H., Han, C., Gao, X., Zhang, H., Zheng W, Sun Q, Lu L & Shung K.K . (2021). Prospective

assessment of breast cancer risk from multimodal multiview ultrasound images via clinically applicable deep learning. *Nature Biomedical Engineering*, 5, 522–532.

27. Wu, N., Phang, J., Park, J., Shen, Y., Huang, Z., Zorin, M., Jastrzebski, S., Fevry, T., Katsnelson, J., Kim, E., Wolfson, S., Parikh, U., Gaddam, S., Lin, L.L.Y., Ho, K., Weinstein, J.D., Reig, B., Gao, Y., Toth, H., Pysarenko, K., Lewin, A., Lee, J., Airola, K., Mema, E., Chung, S., Hwang, E., Samreen, N., Kim, S.G., Heacock, L., Moy, L., Cho, K., & Geras, K.J. (2020). Deep Neural Networks Improve Radiologists' Performance in Breast Cancer Screening. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 39(4), 1184–1194.
28. Shen, Y., Shamout, F.E., Oliver, J.R., Witowski, J., Kannan, K., Park, J., Wu, N., Huddleston, C., Wolfson, S., Millet, A., Ehrenpreis, R., Awal, D., Tyma, C., Samreen, N., Gao, Y., Chhor, C., Gandhi, S., Lee, C., Kumari-Subaiya, S., Leonard, C., Mohammed, R., Moczulski, C., Altabet, J., Babb, J., Lewin, A., Reig, B., Moy, L., Heacock, L., & Geras, K.J. (2021). Artificial Intelligence System Reduces False-Positive Findings in the Interpretation of Breast Ultrasound Exams. *Nature Communications*, 12, 5645.
29. Rodriguez-Ruiz, A., Lång, K., Gubern-Merida, A., Broeders, M., Gennaro, G., Clauser, P., Helbich, T.H., Chevalier, M., Tan, T., Mertelmeier, T., Wallis, M.G., Andersson, I., Zackrisson, S., Mann, R.M., & Sechopoulos, I. (2019). Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(9), 916–922.
30. Kim, H.E., Kim, H.H., Han, B.K., Kim, K.H., Han, K., Nam, H., Lee, E.H., & Kim, E.K. (2020). Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: a retrospective, multireader study. *The Lancet Digital Health*, 2(3), e138–e148.
31. van Winkel, S.L., Rodríguez-Ruiz, A., Appelman, L., Gubern-Mérida, A., Karssemeijer, N., Teuwen, J., Wanders, J.T.A., Sechopoulos, I., & Mann, R.M. (2021). Impact of artificial intelligence support on accuracy and reading time in breast tomosynthesis image interpretation: a multi-reader multi-case study. *European Radiology*, 31(11), 8682–8691.
32. Verburg, E., van Gils, C. H., van der Velden, B. H., Bakker, M. F., Pijnappel, R. M., Veldhuis, W. B., & Gilhuijs, K. G. (2022). Deep learning for automated triaging of 4581 breast MRI examinations from the DENSE trial. *Radiology*, 302(1), 29–36.
33. Tran, W. T., Sadeghi-Naini, A., Lu, F. I., Gandhi, S., Meti, N., Brackstone, M., Rakovitch, E., & Curpen, B. (2021). Computational radiology in breast cancer screening and diagnosis using artificial intelligence. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 72(1), 98–108.
34. Cole, E. B., Zhang, Z., Marques, H. S., Hendrick, R. E., Yaffe, M. J., & Pisano, E. D. (2014). Impact of computer-aided detection systems on ra-

- diologist accuracy with digital mammography. *AJR. American journal of roentgenology*, 203(4), 909-916.
35. Lehman, C. D., Wellman, R. D., Buist, D. S., Kerlikowske, K., Tosteson, A. N., Miglioretti, D. L., & Breast Cancer Surveillance Consortium. (2015). Diagnostic accuracy of digital screening mammography with and without computer-aided detection. *JAMA internal medicine*, 175(11), 1828-1837.
 36. Gao, Y., Geras, K. J., Lewin, A. A., & Moy, L. (2019). New frontiers: an update on computer-aided diagnosis for breast imaging in the age of artificial intelligence. *AJR. American journal of roentgenology*, 212(2), 300-307.
 37. Domingo, L., Hofvind, S., Hubbard, R. A., Román, M., Benkeser, D., Sala, M., & Castells, X. (2016). Cross-national comparison of screening mammography accuracy measures in US, Norway, and Spain. *European radiology*, 26(8), 2520-2528.
 38. Geras, K. J., Mann, R. M., & Moy, L. (2019). Artificial intelligence for mammography and digital breast tomosynthesis: current concepts and future perspectives. *Radiology*, 293(2), 246-259.
 39. Lee, R. S., Gimenez, F., Hoogi, A., Miyake, K. K., Gorovoy, M., & Rubin, D. L. (2017). A curated mammography data set for use in computer-aided detection and diagnosis research. *Scientific data*, 4, 170177.
 40. Ribli, D., Horváth, A., Unger, Z., Pollner, P., & Csabai, I. (2018). Detecting and classifying lesions in mammograms with deep learning. *Scientific reports*, 8, 4165.
 41. Chougrad, H., Zouaki, H., & Alheyane, O. (2018). Deep convolutional neural networks for breast cancer screening. *Computer methods and programs in biomedicine*, 157, 19-30.
 42. Rodríguez-Ruiz, A., Krupinski, E., Mordang, J. J., Schilling, K., Heywang-Köbrunner, S. H., Sechopoulos, I., & Mann, R. M. (2019). Detection of breast cancer with mammography: effect of an artificial intelligence support system. *Radiology*, 290(2), 305-314.
 43. Bitencourt, A., Naranjo, I. D., Gullo, R. L., Saccarelli, C. R., & Pinker, K. (2021). AI-enhanced breast imaging: Where are we and where are we heading?. *European journal of radiology*, 142, 109882.
 44. Kyono, T., Gilbert, F. J., & van der Schaar, M. (2020). Improving workflow efficiency for mammography using machine learning. *Journal of the American College of Radiology*, 17(1), 56-63.
 45. Raya-Povedano, J. L., Romero-Martín, S., Elías-Cabot, E., Gubern-Mérida, A., Rodríguez-Ruiz, A., & Álvarez-Benito, M. (2021). AI-based strategies to reduce workload in breast cancer screening with mammography and tomosynthesis: a retrospective evaluation. *Radiology*, 300(1), 57-65.
 46. Vourtsis, A., & Berg, W. A. (2019). Breast density implications and supplemental screening. *European radiology*, 29(4), 1762-1777.

47. Sartor, H., Lång, K., Rosso, A., Borgquist, S., Zackrisson, S., & Timberg, P. (2016). Measuring mammographic density: comparing a fully automated volumetric assessment versus European radiologists' qualitative classification. *European radiology*, 26(12), 4354-4360.
48. Sprague, B. L., Conant, E. F., Onega, T., Garcia, M. P., Beaber, E. F., Herschorn, S. D., Lehman C.D., Tosteson, A.N.A., Lacson, R., Schnall, M.D., Kontos, D., Haas, J.S., Weaver, W.E., Barlow, W.E., & PROSPR Consortium*. (2016). Variation in mammographic breast density assessments among radiologists in clinical practice: a multicenter observational study. *Annals of internal medicine*, 165(7), 457-464.
49. Yala, A., Lehman, C., Schuster, T., Portnoi, T., & Barzilay, R. (2019). A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology*, 292(1), 60-66.
50. Yala, A., Schuster, T., Miles, R., Barzilay, R., & Lehman, C. (2019). A deep learning model to triage screening mammograms: a simulation study. *Radiology*, 293(1), 38-46.
51. Yousefi, M., Krzyżak, A., & Suen, C. Y. (2018). Mass detection in digital breast tomosynthesis data using convolutional neural networks and multiple instance learning. *Computers in biology and medicine*, 96, 283-293.
52. Tan, K. P., Rumaisa, M. P., MR, S. A. M., Radhika, S., Nurismah, M. I., Norlia, A., & Zulfiqar, M. A. (2014). The comparative accuracy of ultrasound and mammography in the detection of breast cancer. *The Medical journal of Malaysia*, 69(2), 79-85.
53. Shen, W. C., Chang, R. F., Moon, W. K., Chou, Y. H., & Huang, C. S. (2007). Breast ultrasound computer-aided diagnosis using BI-RADS features. *Academic radiology*, 14(8), 928-939.
54. Niu, S., Huang, J., Li, J., Liu, X., Wang, D., Zhang, R., Wang, Y., Shen, H., Qi, M., Xiao, Y., Guan, M., Liu, H., Li, D., Liu, F., Wang, X., Xiong, Y., Gao, S., Wang, X., & Zhu, J. (2020). Application of ultrasound artificial intelligence in the differential diagnosis between benign and malignant breast lesions of BI-RADS 4A. *BMC cancer*, 20, 959.
55. Han, S., Kang, H. K., Jeong, J. Y., Park, M. H., Kim, W., Bang, W. C., & Seong, Y. K. (2017). A deep learning framework for supporting the classification of breast lesions in ultrasound images. *Physics in Medicine & Biology*, 62(19), 7714-7728.
56. Barr, R. G. (2019). Future of breast elastography. *Ultrasonography*, 38(2), 93-105.
57. Zhang, Q., Xiao, Y., Dai, W., Suo, J., Wang, C., Shi, J., & Zheng, H. (2016). Deep learning based classification of breast tumors with shear-wave elastography. *Ultrasonics*, 72, 150-157.
58. Zhang, Q., Suo, J., Chang, W., Shi, J., & Chen, M. (2017). Dual-modal computer-assisted evaluation of axillary lymph node metastasis in breast can-

- cer patients on both real-time elastography and B-mode ultrasound. *European Journal of Radiology*, 95, 66-74.
59. Mann, R. M., Cho, N., & Moy, L. (2019). Breast MRI: state of the art. *Radiology*, 292(3), 520-536.
 60. Pinker, K., Helbich, T. H., & Morris, E. A. (2017). The potential of multiparametric MRI of the breast. *The British journal of radiology*, 90(1069), 20160715.
 61. Galati, F., Trimboli, R. M., & Pediconi, F. (2021). Special Issue "Advances in Breast MRI". *Diagnostics*, 11(12), 2297.
 62. Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2016). Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 278(2), 563-577.
 63. Codari, M., Schiaffino, S., Sardanelli, F., & Trimboli, R. M. (2019). Artificial intelligence for breast MRI in 2008–2018: a systematic mapping review. *American Journal of Roentgenology*, 212(2), 280-292.
 64. Pinker, K., Chin, J., Melsaether, A. N., Morris, E. A., & Moy, L. (2018). Precision medicine and radiogenomics in breast cancer: new approaches toward diagnosis and treatment. *Radiology*, 287(3), 732-747.
 65. Meyer-Bäse, A., Morra, L., Meyer-Bäse, U., & Pinker, K. (2020). Current Status and Future Perspectives of Artificial Intelligence in Magnetic Resonance Breast Imaging. *Contrast media & molecular imaging*, 2020, 6805710.
 66. Jiang, Y., Edwards, A. V., & Newstead, G. M. (2021). Artificial intelligence applied to breast MRI for improved diagnosis. *Radiology*, 298(1), 38-46.
 67. Dalmis, M. U., Gubern-Mérida, A., Vreemann, S., Bult, P., Karssemeijer, N., Mann, R., & Teuwen, J. (2019). Artificial intelligence–based classification of breast lesions imaged with a multiparametric breast mri protocol with ultrafast DCE-MRI, T2, and DWI. *Investigative radiology*, 54(6), 325-332.
 68. Meyer-Base, A., Morra, L., Tahmassebi, A., Lobbes, M., Meyer-Base, U., & Pinker, K. (2021). AI-Enhanced Diagnosis of Challenging Lesions in Breast MRI: A Methodology and Application Primer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 54(3), 686-702.
 69. Lo Gullo, R., Daimiel, I., Rossi Saccarelli, C., Bitencourt, A., Gibbs, P., Fox, M. J., Thakur, S.B., Martinez, D.F., Jochelson, M.S., Morris, E.A., & Pinker, K. (2020). Improved characterization of sub-centimeter enhancing breast masses on MRI with radiomics and machine learning in BRCA mutation carriers. *European radiology*, 30(12), 6721-6731.
 70. Leithner, D., Horvat, J. V., Marino, M. A., Bernard-Davila, B., Jochelson, M. S., Ochoa-Albiztegui, R. E., Martinez, D.F., Morris, E.A., Thakur, S., & Pinker, K. (2019). Radiomic signatures with contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the assessment of breast cancer receptor status and molecular subtypes: initial results. *Breast Cancer Research*, 21, 106.

71. Sutton, E. J., Dashevsky, B. Z., Oh, J. H., Veeraraghavan, H., Apte, A. P., Thakur, S. B., Morris, E.A., & Deasy, J. O. (2016). Breast cancer molecular subtype classifier that incorporates MRI features. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 44(1), 122-129.
72. Wu, J., Sun, X., Wang, J., Cui, Y., Kato, F., Shirato, H., Ikeda, D.M., & Li, R. (2017). Identifying relations between imaging phenotypes and molecular subtypes of breast cancer: model discovery and external validation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 46(4), 1017-1027.
73. Fan, M., Li, H., Wang, S., Zheng, B., Zhang, J., & Li, L. (2017). Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *PloS one*, 12(2), e0171683.
74. Holli-Helenius, K., Salminen, A., Rinta-Kiikka, I., Koskivuo, I., Brück, N., Boström, P., & Parkkola, R. (2017). MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes-a feasibility study. *BMC Medical Imaging*, 17,69.
75. Mazurowski, M. A., Zhang, J., Grimm, L. J., Yoon, S. C., & Silber, J. I. (2014). Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging. *Radio-logy*, 273(2), 365-372.
76. Grimm, L. J., Zhang, J., & Mazurowski, M. A. (2015). Computational approach to radiogenomics of breast cancer: luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(4), 902-907.
77. Wang, Q., Mao, N., Liu, M., Shi, Y., Ma, H., Dong, J., Zhang, X., Duan, S., Wang, B., & Xie, H. (2021). Radiomic analysis on magnetic resonance diffusion weighted image in distinguishing triple-negative breast cancer from other subtypes: a feasibility study. *Clinical Imaging*, 72, 136-141.
78. Sun, X., He, B., Luo, X., Li, Y., Cao, J., Wang, J., Dong, J., Sun, X., & Zhang, G. (2018). Preliminary study on molecular subtypes of breast cancer based on magnetic resonance imaging texture analysis. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 42(4), 531-535.
79. Xie, T., Zhao, Q., Fu, C., Bai, Q., Zhou, X., Li, L., Grimm, R., Liu, L., Gu, Y., & Peng, W. (2019). Differentiation of triple-negative breast cancer from other subtypes through whole-tumor histogram analysis on multiparametric MR imaging. *European radiology*, 29(5), 2535-2544.
80. Ha, R., Chin, C., Karcich, J., Liu, M.Z., Chang, P., Mutasa, S., Pascual Van Sant, E., Wynn, R.T., Connolly, E., & Jambawalikar, S. (2019). Prior to Initiation of Chemotherapy, Can We Predict Breast Tumor Response? Deep Learning Convolutional Neural Networks Approach Using a Breast MRI Tumor Dataset. *Journal of Digital Imaging*, 32(5), 693-701.
81. Gullo, R. L., Eskreis-Winkler, S., Morris, E. A., & Pinker, K. (2020). Machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the

breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *The Breast*, 49, 115-122.

82. Tahmassebi, A., Wengert, G. J., Helbich, T. H., Bago-Horvath, Z., Alaei, S., Bartsch, R., Dubsky, P., Baltzer, P., Clauser, P., Kapetas, B., Morris, E.A., Meyer-Baese, A., & Pinker, K. (2019). Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients. *Investigative radiology*, 54(2), 110-117.
83. Hickman, S. E., Baxter, G. C., & Gilbert, F. J. (2021). Adoption of artificial intelligence in breast imaging: evaluation, ethical constraints and limitations. *British Journal of Cancer*, 125(1), 15-22.
84. Morgan, M. B., & Mates, J. L. (2021). Applications of artificial intelligence in breast imaging. *Radiologic Clinics*, 59(1), 139-148.
85. Mohamed, A. A., Luo, Y., Peng, H., Jankowitz, R. C., & Wu, S. (2018). Understanding clinical mammographic breast density assessment: a deep learning perspective. *Journal of digital imaging*, 31(4), 387-392.
86. Hupse, R., Samulski, M., Lobbes, M. B., Mann, R. M., Mus, R., den Heeten, G. J., Beijerinck, D., Pijnappel, R.M., Boetes, C., & Karssemeijer, N. (2013). Computer-aided detection of masses at mammography: interactive decision support versus prompts. *Radiology*, 266(1), 123-129.
87. Quellec, G., Lamard, M., Cozic, M., Coatrieux, G., & Cazuguel, G. (2016). Multiple-instance learning for anomaly detection in digital mammography. *Ieee transactions on medical imaging*, 35(7), 1604-1614.
88. Qi, X., Zhang, L., Chen, Y., Pi, Y., Chen, Y., Lv, Q., & Yi, Z. (2019). Automated diagnosis of breast ultrasonography images using deep neural networks. *Medical image analysis*, 52, 185-198.
89. Kooi, T., Litjens, G., Van Ginneken, B., Gubern-Mérida, A., Sánchez, C. I., Mann, R., den Heeten, A., & Karssemeijer, N. (2017). Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Medical image analysis*, 35, 303-312.
90. Kim, J., Kim, H. J., Kim, C., & Kim, W. H. (2021). Artificial intelligence in breast ultrasonography. *Ultrasonography*, 40(2), 183-190.
91. Lei, Y.M., Yin, M., Yu, M.H., Yu, J., Zeng, S.E., Lv, W.Z., Li, J., Ye, H.R., Cui, X.W., & Dietrich, C.F. (2021). Artificial Intelligence in Medical Imaging of the Breast. *Frontiers in Oncology*, 11, 600557.
92. Houssami, N., Kirkpatrick-Jones, G., Noguchi, N., & Lee, C. I. (2019). Artificial Intelligence (AI) for the early detection of breast cancer: a scoping review to assess AI's potential in breast screening practice. *Expert review of medical devices*, 16(5), 351-362.



BÖLÜM 11

VİTAL PULPA TEDAVİLERİ

Nezif ÇELİK¹, Ahmet AKAY², Tolga Han EDEBAL³

1 Harran Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD dtnezifcelik@gmail.com

2 Harran Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD ahmetakay@harran.edu.tr

3 Harran Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD edebal@harran.edu.tr

Vital Pulpa Tedavisinin Tarihçesi Ve Yapılan Çalışmalar

Endodontinin tarihi, 1746'da Pierre Fauchard "Le chirurgien dentiste" adlı ders kitabında pulpa dokusunu ve aynı zaman hastalıklı pulpa dokusunun uzaklaştırmasını tanımlayarak başlamıştır.(Bresciani, 1993; Schröder, 1985). Daha sonra 1756'da Phillip Pfaff pulpa kaplamasını altın ve kurşun kullanarak yapan ilk kişi oldu. Bu uygulamadan sonra çeşitli ajanlar önerilmiştir. Ancak bu ajanlar daha çok pulpal dokuyu koterize ederek kullanılmıştır.(Dammaschke, 2008). Daha sonra 1850'de Codman, kuafajın amacının dentin köprüsü oluşumu olduğunu belirtmiştir(Thorpe, 1909). 18. yy. sonlarına doğru anestezinin ve radyografilerin kullanılması tıp ve diş hekimliğindeki ilerlemelerden bazılarıdır (Castellucci, 2004). Dätwyler, farklı pulpa kaplama materyallerini karşılaştıran ilk klinik bilimsel çalışmasında çinko oksit öjenolün en iyi sonuçları gösterdiğini göstermiştir (Fuks, Peretz, & Teeth, 2016). Kalsiyum hidroksit 1920'de Hermann tarafından kök dolgu maddesi olarak tanıtılmasından bu yana çeşitli çalışmalar yapılmış ve pulpa kaplamasında kullanıldığında biyouyumlu bir malzeme olduğu sonucuna varılmıştır (Hermann, 1920).

Genel Bilgiler

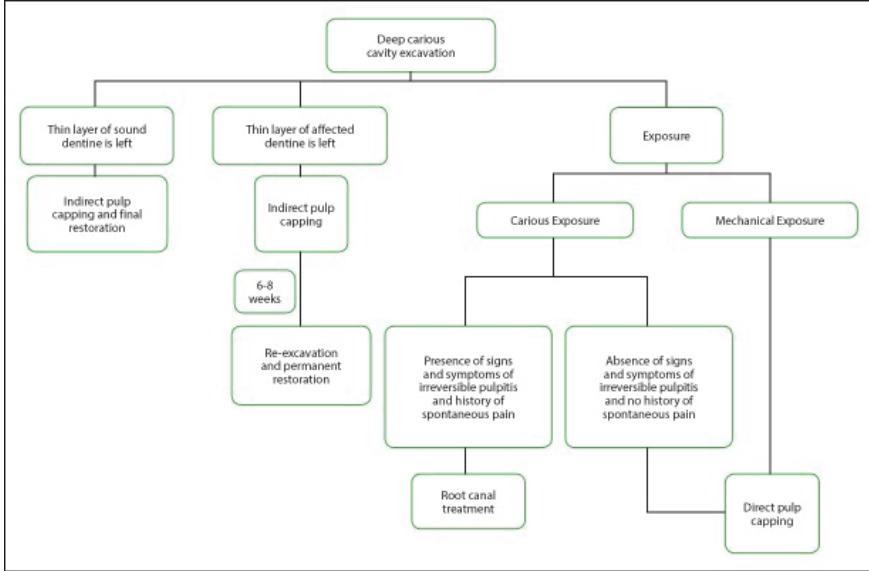
Çürük fermente edilebilir karbonhidratların bakteriler tarafından işlenmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. Retansiyon alanlarında biyofilmin çürük potansiyeli asidojenik bakterilerin bu alana tutunması ve bunların yan ürünleri ile yükselir. Asidojenik bakteriler uzun süre asit üretmeye devam ederse önce mine daha sonra da dentinde demineralizasyon meydana gelir. Dentin tübülleri açığa çıktığı zaman bakterilerin dentin tübüllerine girişi kolaylaşacak ve demineralisasyon daha da hızlanacak ve nihayetinde kavitasyon meydana gelecektir. Diş çürükleri ile ilgili son epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen veriler bu hastalık oranının yüksek olduğunu göstermektedir (Bjørndal, Simon, Tomson, & Duncan, 2019). Burada dişlerin kavitasyon derecesine, klinik ve radyolojik bulgulara göre tedavinin ya vital pulpa tedavisi veya kanal tedavisi yapılmasına karar verilir. (Bjørndal et al., 2019).

Kanal tedavisi olarak da bilinen endodontik tedavi, diş kliniklerinde en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Endodontik tedavi, enfekte veya yaralanmış pulpa dokusunun çıkarılması, ve oluşturulan boşluğun gelecekteki kontaminasyonu ortadan kaldırmak için sentetik malzeme ile kapatılması esasına dayanan bir tedavi prosedürüdür. Antibiyotik bulunması, diş materyalleri ve endodontik teknolojiye gelişmeler ile endodontik tedavinin başarı oranı son on yılda çarpıcı biçimde artmıştır (Weibo Zhang & Pamela C. Yelick, 2010).

Vital pulpa tedavisi, çürük, travma, restoratif veya iatrojenik nedenlerden dolayı açıkta kalmış pulpanın canlılığını devam etmesi için

uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerinin genel adıdır(McDonald, 1956). Zhang ve Yelick ise bu tanıma ilave olarak “diş pulpa kompleksini yeniden oluşturmak ve kalan pulpa dokusunu korumak” diye tanımladılar (Weibo Zhang & Pamela C Yelick, 2010).

Vital pulpa tedavileri indirekt pulpa kaplaması, direkt pulpa kaplaması kısmi pulpotomi ve tam pulpotomi olarak sınıflandırılmaktadır (Okamoto et al., 2020). Bu tedaviler de tam iyileşme olabilmesi için kalan pulpa dokusunun sağlıklı veya reversibl pulpitis safhasında olması gerekir. Pulpaya doğru ilerlemiş bir enfeksiyon vital pulpa tedavisi için bir risk teşkil etmektedir. Radyografik olarak değerlendirildiğinde periapikal bölgede herhangi bir enfeksiyon belirtisinin olmaması gerekmektedir. Klinik muayenede ise dişin uzamış bir ağrı öyküsü olmamalı, termal ve elektrikli pulpal testlere normal sınırlarda cevap vermelidir (by: et al., 2019). Vital pulpa tedavilerinin prensipleri yıllar içinde pulpanın savunma ve onarıcı cevaplarının tam anlaşılması ile daha sağlam bir zemine oturtuldu.



(Hanna, Alfayate, & Prichard, 2020)

Vital pulpa tedavilerinde teşhis ve tedavi planlamasının da dikkat edilmesi gerekenler :

- Dişte lokalize şişlik perküsyon palpasyon olmamalı,
- Pulpada kalsifikasyon olmamalı,
- İnternal ve eksternal rezorpsiyon olmamalı,
- Periapikal ve furkasyon bölgesinde radyolusent alan olmamalı,
- Dişe post core gerekliliği olmamalı,

- İrreversible pulpitis olmamalı,
- Perforasyon bölgesinin sızdırmaz bir şekilde restorasyonun yapı-
lıp yapılmayacağı dikkatle incelendikten sonra tedaviye karar verilmelidir.

İndirekt Pulpa Kuafajı

Çürük pulpaya ulaşmadan daha pulpaya komşu dentinde iken yapılan tedavi indirekt kuafaj olarak adlandırılır. Bu yöntemde tek seansta tüm çürük dokular uzaklaştırıldıktan sonra görünür hale gelen pulpa dokusu üzerine kalsiyum hidroksit uyguladıktan sonra daimi dolgusu yapılır. Bu tedavi ile tersiyer dentin oluşumu uyarılarak pulpanın canlılığı korunmuş olur. Aynı zamanda indirekt pulpa kuafajı, pulpaya en yakın çürük dentinin, pulpanın açığa çıkmasını önlemek için bırakıldığı ve biyouyumlu bir materyal ile kaplandığı bir prosedür olarak da ifade edildi (subcommittee,2009). Bu tedavi yöntemi, primer odontoblastları korumayı ve pulpa-dentin birleşiminde reaksiyoner dentin oluşumunu teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Biyoaktif dentin tamir materyalinin en önemli işlevi, odontoblastları tamir dentini oluşturması için uyarmak ve mevcut dentinin remineralizasyonunu teşvik ederek dentin-pulpa kompleksini sağlığına kavuşturmasıdır (Hilton, 2009). Geleneksel olarak Kalsiyum hidroksit (Hermann) , yüksek pH'sı ve pulpo-dentin remineralizasyonunu uyaran, biyouyumlu özellikleri nedeniyle indirekt pulpa kuafajında daha çok tercih edilen malzeme olmuştur. Bununla birlikte, uzun vadeli çözünürlüğü ve dentine yapışma eksikliği gibi bazı dezavantajlarından dolayı bazı araştırmacılar dişe yapışma özelliği gösteren rezin modifiye edilmiş cam iyonomer simanları (Hermann) gibi bazı adeziv malzemeler de önerilmiştir (Cox, Hafez, Akimoto, Otsuki, & Mills, 1999).

Direkt Pulpa Kuafajı

Pulpanın canlılığını bir bütün halinde korumak için açığa çıkmış ve iyileşme yeteneği olan enfekte olmamaş pulpa dokusunun üzerine direkt kaplama materyali uygulanarak yapılan bir tedavidir. Pulpanın açığa çıkan bölgesinde primer odontoblastlar hasar gördüğü ve inflamasyon başladığı için, tamir dentini üretmek için alttaki enfekte olmamış vital pulpadaki progenitör/kök hücrelerin primer odontoblastlara farklılaşması gerekir (Tziafas, 2004). Kalsiyum hidroksit ve mineral trioksit agregate(MTA) gibi pulpa kaplama malzemeleri, dentin matrisinden büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Dentin matrisinden salınan dönüştürücü büyüme faktörü ailesi ve hücre dışı matris molekülleri gibi büyüme faktörleri, progenitör/kök hücrelerin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını indükleyebilir (Begue-Kirn et al., 1994). Direkt pulpa kuafajını daha çok yakın zamanda açığa çıkmış veya perfore olmuş dişlerde daha çok önerilmiştir.

Direkt pulpa kuafajında mikroorganizmalar kilit rol oynamaktadır. Tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasının nedeni, ya daha önceden pulpada var olan mikroorganizmalardır veya sonradan sızıntı ile pulpa odasına girmiş mikroorganizmalardan kaynaklanır. Bu nedenle, her koşulda rubber dam kullanımı ve aseptik tedavi koşullarının sağlanmasının yanı sıra, kavite sızdırmaz bir restorasyon ile derhal restore edilmelidir (Al-Hiyasat, Barrieshi-Nusair, & Al-Omari, 2006).

Parsiyel Pulpotomi

Kısmi veya Cvek ampütasyon olarak da adlandırılan parsiyel pulpotomi perfore olmuş koronal kısımdaki pulpa dokusunun bir kısmı uzaklaştırıldıktan sonra uygun kuafaj materyali uygulanır. Enfekte doku, sağlıklı koronal pulpa dokusu seviyesine kadar çıkarılır. Pulpanın kısmi olarak uzaklaştırılması esnasında pulpada ısı artışlarını ve kontaminasyona dikkat edilmeli. Oluşan kanama sodyum hipoklorit(NaOCl) ile kontrol altına alınır. Kanamanın 10 dakikada kontrol altına alınması lazım. Aksi taktirde pulpanın enfekte olduğu düşünülerek alternatif tedaviler yapılmalı. Mutlaka rubber-dam ile izolasyon sağlanmalıdır. Koronal pulpa dokusunun canlılığını koruduğu için birçok parsiyel pulpotomi vakasında dışın elektrik pulpa testlerine yanıt verdiği bildirilmiştir (Barrieshi-Nusair & Qudeimat, 2006).

Parsiyel pulpotomi/Cvek ampütasyonun avantajları;

- Hücreden zengin pulpa dokusu korunur,
- Servikalde sekonder dentin yapımı devam eder,
- Vitalite testleri yapılabılır,
- Daha estetik sonuçlar elde edilir,
- Koronalde kalan pulpa dokusu ile doğal renk kaybolmaz.

Total Ampütasyon;

Kök bölgesinde var olan pulpa dokusunun canlılığını koruyabilmesi için koronal bölgedeki pulpa dokusunu tümüyle uzaklaştırılıp kaplama materyali uygulanarak yapılan bir tedavi yöntemidir(by: et al., 2019). Bu tedavi yaklaşımı, pulpa dokusunun iltihabının koronal pulpanın derin seviyelerine yayıldığı tahmin edildiğinde uygulanan bir yaklaşımdır. Koronal bölgedeki pulpa çıkarıldıktan sonra kanama kontrolü sağlanarak gerekli kuafaj materyali uygulanmalıdır. Kanama kontrolü sağlanamazsa tedavi büyük ihtimalle başarısızlıkla sonuçlanacaktır (Smith et al., 2003)

Vital pulpa tedavisinin başarı oranları, materyallerdeki ilerlemeler ve çalışmalarda kullanılan farklı metodolojik hususlar nedeniyle literatürde bazı farklılıklar göstermiştir (Dammaschke, 2012). Pulpa

iltihabının durumu, tedavi öncesi spontan ağrının olup olmadığı, pulpanın perforasyonun mekanik mi yoksa çürük ile olduğu, perforasyonun boyutu, dişin yaşı, koronal restorasyon sızdırmazlığı ve süresi gibi birçok faktörün başarı oranlarını etkilemektedir (Ghoddusi, Forghani, & Parisay, 2014). Honegger ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ortalama 4 yıl süreyle direkt pulpa kuafajı yapılmış 123 diş incelenmiştir. Direkt pulpa kuafajının %17'lik bir başarısızlık oranına sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca diş yaşının tedavinin sonucunu etkilemediği, ancak titiz aseptik prosedürler ve sızdırmazlık başarı için ön koşullar olduğu ifade etmişler (Honegger, Holz, & Baume, 1979). 1981'de Baume ve Holz tarafından yapılan başka bir çalışmada, tedaviden önce pulpanın enfekte olması başarısızlık oranının arttığını ve yaşın hiçbir etkisi olmadığı konusunda önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde etmişler. Ancak aynı çalışmada, tedaviyi yapan diş hekiminin beceri ve bilgi düzeyine bağlı olarak başarı oranları %80 ile %90 arasında değişmektedir (Baume & Holz, 1981).

Vital Pulpa Tedavisinde Kullanılan Materyaller

Vital pulpa tedavisinde kullanılan materyaller tarih boyunca değişiklikler gösterse de sahip olması gereken özellikler şöyle olmalıdır:

- Tamir dentini oluşumunu uyarmalı
- Pulpanın canlılığını koruyabilmeli
- Bakterisidal veya bakteriyostatik olmalı
- Dentin ve diğer restoratif materyallere bağlanabilmeli
- Daimi restorasyon ve çiğneme kuvvetlerine direnç gösterebilmeli
- Serbest florür salınımı yapabilmeli
- steril olmalı
- Radyopak olmalı ve
- Sızdırmaz olmalıdır

.1. Kalsiyum Hidrokside(KH)

İlk olarak 1920'de Hermann tarafından diş hekimliğinde tanıtılan ve literatürdeki yerini alan kalsiyum hidroksit, halen vital pulpa tedavilerinde altın standart pulpa kaplama materyali olarak kabul edilmektedir (Hermann, 1920). Kalsiyum hidroksit, çözültide kalsiyum ve hidroksil iyonlarına ayrılan, yüksek alkali (pH = 11), beyaz, kristal, az çözünür bir bazik tuzdur. Schröder Kalsiyum hidroksitin ilk etkisini, hidroksil iyonlarının neden olduğu kimyasal hasardan kaynaklanan üç katmanlı yüzeysel nekrozun meydana getirdiğini savunmaktadır. Schröder ayrıca, nekroz alanının,

pulpanın tahriş edilmesinden ve savunma mekanizmasını uyarmasından ve onarımından sorumlu olduğunu açıkladı. Tahriş edici ajanı ortadan kaldırmak için vasküler ve inflamatuvar hücre göçü ve çoğalması ile onarım süreci başlar bu adımı daha sonra mezenkimal ve endotelial pulpa hücrelerinin göçü ve çoğalması ve kollajen oluşumu izler. Daha sonra odontoblast farklılaşması meydana gelerek koruyucu ajanın altında tersiyer dentin oluşumu gerçekleşir (Schröder, 1985). Kalsiyum hidroksit güçlü antibakteriyel özelliğe sahiptir. Bu özelliği sayesinde bakteri penetrasyonunu engellediği ve bakterilerin pulpa dokusuna verebileceği olası zararları ortadan kaldırdığı için vital pulpa tedavilerinde başarılı bir şekilde kullanılmasının en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. (Poggio et al., 2014).

Bütün bu avantajlara rağmen kalsiyum hidroksitin; yüzeyel pulpa iltihabı ve nekrozu, yeni oluşan dentinde defektlerinin varlığı, yeterli bir sızdırmazlık sağlayamaması, oral sıvılarda yüksek çözünürlük ve adezyon eksikliği gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır (Li, Cao, Fan, & Xu, 2015).

2.Rezin modifiye cam İyonomer siman (RMCIS)

RMCIS'lar, geleneksel cam iyonomer simanlara bir rezin monomerinin eklenmesiyle modifiye edilen kısmen asit/baz reaksiyonu ve kısmen de fotokimyasal polimerizasyon yoluyla SERTLEŞEN cam iyonomerler olarak tanımlanır (KAYA & TİRALİ, 2013) . RMCIS sadece bir asit/baz reaksiyonu yoluyla sertleşen önceki nesil Cam İyonomerlerde görülen su dengesindeki olumsuzluğun üstesinden gelmek için tanıtıldı. RMCIS'ler, minimum kalan dentin kalınlığına sahip kaviteelerde dolaylı pulpa kaplama ajanı olarak başarılı olmuştur. Bunun nedeni dentine bağlanma kapasiteleri ve antimikrobiyal etkileri olabilir (Duque, Negrini, Hebling, & Spolidorio, 2005). Rezin modifiye cam iyonomerler (RMCI'ler) ile indirekt pulpa kuafajında başarılı sonuçları bulunmasına rağmen, pulpa dokusu ile doğrudan temas ettiği zaman, inflamasyon ve nekroz meydana gelirken ve zamanda dentin köprüsü oluşumu eksikliği gözlenmiştir. Bu nedenle, RMCIS'lerin doğrudan pulpa dokusu üzerinde kullanılması tavsiye edilmez (Ghoddusi et al., 2014).

3. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

Mineral trioksit agregat, trikalsiyum silikat, trikalsiyum oksit, trikalsiyum alüminat, silikat oksit ve radyopasite için eklenen bizmut oksitlerden oluşur. MTA'nın hidrasyon reaksiyonunda trikalsiyum silikat hidrat ve kalsiyum hidroksit oluşur ve bu sayede yüksek alkali pH elde edilir. MTA, pulpa kaplaması, pulpotomiler, perfore olmuş kök rezorbsiyonları defektleri, cerrahi kök ucu dolgusu (retrograd dolgu), kök ve pulpa odası perforasyonları ve revaskülarizasyon tedavisi gören önerilmektedir (Casella & Ferlito, 2006).

MTA santral pulpadaki projenitör hücrelerin yaralanma bölgesine göçünü çoğalmasını ve odontoblast hücrelere faklılaşmasını pulpa da kalsiyum hidrokside göre daha az nekroz yaparak yaptığı tespit edilmiştir (Jabbarifar, Razavi, & Ahmadi, 2008). MTA kalsiyum hidrokside göre daha hızlı daha kalın ve daha az gözenekli bir dentin köprüsü oluşturmıştır. Bunun sonucu olarak daha iyi bir tıkama yaptığı ve çığneme kuvvetlerine daha dayanıklı olduğu tespit edilmiştir (Aeinehchi, Eslami, Ghanbariha, & Saffar, 2003).

4. Biyoseramik

Ağırlıklı olarak farklı kalsiyum bileşiklerinden oluşan, biyoseramik olarak adlandırılan yeni bir endodontik siman EndoSequence Kök Onarım Malzemesi (ERRM, Brassler, Savannah, GA, ABD), BioAggregate (Verio Dental Co, Vancouver, Kanada), Biodentin (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses, Fransa) ve diğer birçok biyoseramik bazlı ürün geliştirildi. Biyoseramik tozunun ana bileşenleri CaO , SO_3 , SiO_2 , P_2O_5 'dir. Diğer küçük bileşenler biyoaktif kalsiyum ve fosfat sağlayan gerekli bileşenler olarak Al_2O_3 , Na_2O , MgO ve Cl 'dir (Asgary et al., 2009; Shi et al., 2016). Bu materyalden salınan kalsiyum ve fosfat iyonları, MTA gibi sadece simüle edilmiş vücut doku sıvısında değil, aynı zamanda normal tuzlu suda da hidroksiapatit oluşturur (Asgary, Parirokh, Eghbal, & Ghoddusi, 2006). Biyoseramikler MTA ile kıyaslandığında özellikleri benzer bazıları ise daha üstün gösterilmiştir. Örneğin, benzer pH, daha kısa sertleşme süresi, iyi kullanım özellikleri, üstün film kalınlığı olduğu gösterilmiştir. Biyoseramiklerin antibakteriyel etkisi kalsiyum hidrokside benzer fakat MTA'dan daha üstündür. (Asgary, Eghbal, & Parirokh, 2008; Elshamy, Singh, Elraih, Gupta, & Idris, 2016).

5. Adesive Sistem

Kompozit rezinler vital pulpa tedavilerinde denenmiştir. Ancak kompozit rezinlerin pulpaya direkt teması olduğu için pulpa hücreleri için sitotoksiktir. Bu teknikle uzun vadeli başarısı tespit edilmemiş ve çelişkili bulgular mevcuttur. Etkilenmiş pulpanın adesiv yapıştırma tekniği ile doğrudan kapatılmasından altmış gün sonra, herhangi bir pulpa onarımı olmadan kalıcı bir inflamatuvar reaksiyon tespit edilmiştir. Bu da pulpadan gelen sıvıdan dolayı kompozitin perforasyon çeperine tam olarak yapışmadığı ve mikro sızıntı meydana geldiğini tespit etmişler (Schuurs, Gruythuysen, & Wesselink, 2000). Buna ilave olarak, adeziv tekniğinin potansiyel sitotoksitesi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının indüklenmesi gibi olumsuz etkileri bir çok çalışmada bildirilmiştir (Paranjpe, Bordador, Wang, Hume, & Jewett, 2005).

6. Biodentine

Biodentine (BD; Septodont, Saint- Maur-des-Fosses, Fransa) Septodont firması tarafından geliştirilen yeni bir malzemedir. Kalsiyum silikat bazlı bir diğer adı Portland çimentosudur. Biyoaktif ve biyouyumlu bir materyaldir. Direkt pulpa kuafajında, furkasyon perforasyonlarda, retrograd dolgu olarak kullanımı uygundur. Biodentinin toz içeriği trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, kalsiyum karbonat ve radyoopasite sağlayan zirkonyum oksitten oluşmaktadır. Trikalsiyum silikat ana içeriktir, dikalsiyum silikat ise ikinci bileşendir. Tozla birleşen sıvı içeriği olarak sertleşme süresini kısaltan kalsiyum klorid ve suda çözünen bir polimerden oluşmaktadır. Likit kısma kalsiyum klorid ilavesi erken dönem ve nihai sertleşme süresini kısalttığı gibi erken dönemdeki yapısal dayanıklılığa da katkıda bulunmaktadır (Bachoo, Seymour, & Brunton, 2013). Biodentine klasik kalsiyum silikat simanlardan ayıran en önemli fark üretim aşamasında metalik artıkların elimine edilmesine olanak sağlayan biyo-mühendislik teknolojisinin kullanılmasıdır. MTA ile kıyaslandığında daha az çözünürlük gösterdiği, yapısal dayanıklılığının daha iyi olduğu ve daha iyi bir örtücülük sağlandığı görülmüştür (Bhat, Hegde, Adhikari, & Bhat, 2014). Kalsiyum silikat, hücresel farklılaşmayı ve büyümeyi stimüle ederek vücut sıvılarıyla karşılaştığında materyal yüzeyinde hidroksiapatit formasyonu oluşmaktadır. Biodentinin, kalsiyum silikat bazlı diğer materyaller gibi vücut sıvılarıyla teması halinde kalsiyum silikat bazlı bir jel ve KH'e ayrıştığı, KH'in ise fosfat iyonlarıyla teması halinde hidroksiapatit benzeri bir yapı oluşturduğu belirtilmiştir (Singh, Kaur, Markan, & Kapoor, 2014). Vital pulpa tedavisi vakalarında kullanılan Biodentine ile MTA değerlendirildiği yakın tarihli bir prospektif randomize klinik çalışmada, her iki materyal arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Her iki materyalin ortalama başarı oranı 6 aylık takipte %93,3, 1 yılda %96,2, iki yılda %100 ve son olarak 3 yıllık takipte %93,8 idi (Awawdeh, Al-Qudah, Hamouri, & Chakra, 2018).

7. Proteinler ve peptitler

Fibrin

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilen trombositten zengin fibrin (PRF), bir tür doğal biyolojik lif iskelesidir. PRF'nin trombositler, lökositler ve çeşitli büyüme faktörleri açısından zengin olduğu hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmede önemli bir rol aldığı bilinmektedir. PRF ayrıca osteojenik sitokinler ve lif tutucular içerir. Osteojenik sitokinler ve lif tutucular, üç boyutlu ağ gibi davranarak göç eden hücreleri yakalayan ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımını indükleyen doğala yakın bir polimer oluşturur (Qian et al., 2017). Sharma ve ark. Rejeneratif endodontide, özellikle nekrotik olgunlaşmamış

daimi dişlerde apeksogenezi indüklemek için farklı doğal ve yapay yapı iskelelerini karşılaştırmışlar. Kullanılan dört farklı iskelet içerisinde (kan pıhtısı, PRF, kollajen ve PLGA) PRF, test edilen tüm kategorilerde en iyi sonuçları sergiledi. Yazarlar bu başarıyı, PRF'nin sahip olduğu güçlü esnek özelliklere, hücresel farklılaşmasına ve anjiyogenez için gerekli büyüme faktörlerinin zenginliğine bağladılar (Tabatabayi, Tavakoli, & Ameghani, 2017).

Kendiliğinden Birleşen Peptit Nanofiberler

Peptid, potansiyel biyolojik aktivitelere sahip olan kısa amino asit protein dizilerinden oluşmaktadır. Peptidlerin biyolojik, fiziksel ve kimyasal özellikleri özelleştirilerek katı peptit sentezi olarak üretilebildiği için yapı iskelesine büyük katkı sağlamaktadır. Kendiliğinden birleşen peptit matrisinin, nano ölçekli boyutları ile yapısal olarak hücre dışı matrisin gerçek bir taklidi gibi büyük avantajlar sağlamıştır.(Xu, Jha, Duncan, & Jia, 2011). Yoshima ve ark. kemik defektlerinin rejeneratif tedavi ile iyileşmesinde köpek mezenkimal kök hücreleri (dMSC'ler) ve/veya trombositten zengin plazma (PRP) ile birleştirerek oluşan Puramatirx'in (kendi kendine oluşan peptit nanomateriyal) kalitesini incelemişler. Puramatrix grupları, kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha iyi sonuçlar gösterdi (Yoshimi et al., 2009).

Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri (GF), hücre reseptörlerine bağlanan ve hücresel çoğalma ve farklılaşmayı tetikleyen protein gruplarıdır Vital pulpa tedavilerinde ve rejeneratif endodontide biyolojik olarak aktif moleküller olan büyüme faktörlerinin önemi son yıllarda iyice artmıştır. Büyüme faktörleri yeni kemik oluşumu ve rezorpsiyon gibi vücudun sert doku iyileşmesinde etkilidir (Murray, Garcia-Godoy, & Hargreaves, 2007).

Sert doku rejenerasyonu için potansiyel terapötik ajanlar olarak birkaç büyüme faktörü gösterilmiştir. Bunları birbirinden farklı kılan kökenleri ve işlevleridir. Bunlardan bazıları,

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF- α ve TGF- β)

Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)

Kemik Morfojenik Proteinleri (BMP)

Koloni Uyarıcı Faktörler (CSF)

Bunlardan özellikle transforme edici büyüme faktörü tip β dişin bütün gelişim dönemlerinden ve rejenerasyona kadar geniş çapta etkilidir (Saber, 2009).

Hücre Dışı Matris

1.Kollajen

Kollajen, hücre dışı matrislerde en bol bulunan kollajen bileşiklerden biri olarak kabul edilir. Diş hekimliği ve ortopedide doku mühendisliği ve rekonstrüktif ameliyatlarda kullanılmaktadır. Tip I kollajen mükemmel biyouyumluluk ve biyoaktiviteye sahip olduğu kanıtlanmış allojenik bir kollajendir. Kollajen iç mekanik özelliklerinin diş rejenerasyonunda kullanımı için yeterli mukavemette olduğu kanıtlanmıştır (Lee & Mooney, 2001).

2. Hiyalüronik Asit

Hyaluronik asit, kıkırdakta bol miktarda bulunan bir Lineer polisakkarittir. İki farklı üniteden oluşur, b-1,4-D-glukuronik asit ve b-1,3-N asetil-D-glukozamin. Biyoaktivite ve büyüme faktörleri deposu gibi olumlu özellikleri yanı sıra hyaluronik asit bununla birlikte dezavantajları arasında yapısal karmaşıklık, düşük mekanik dayanıklılık ve olası immünojenisite sahip olabilir (Alsanea et al., 2011).

Sonuç

Son yıllarda vital pulpa tedavileri ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Daha önceki yıllarda pulpanın kendi kendini boğduğu kavramı son yıllarda daha çok araştırmaların yapılmasıyla değişmiştir. Yapılan çalışmalarda pulpitis sırasında basınç artışının tüm pulpayı etkisi altına almadığı enfekte bölgeden uzak alanlarda daha düşük bir basıncın olabileceğini gösterilmiştir (Tønder & Kvinnsland, 1983). Buna göre vazodilatasyon ve artmış damar geçirgenliğine rağmen pulpitis sırasında pulpa hacmi göreceli olarak sabit kalarak doku basıncının damar kompresyonuna ve total nekroza neden olacak bir seviyeye yükselmemesi sağlanır. Böylece koronal pulpitis kök pulpasına yayılmadan kalabilir, ancak şiddetli irreversibl pulpitis durumunda artan doku basıncı apikal yönde de yayılarak bütün pulpa nekrozuna sebep olabilir. Birçok histolojik çalışmada, çürük lezyonunun süresine ve ciddiyetine bağlı olarak, açığa çıkan pulpanın her zaman tamamen enfekte olmadığını göstermiştir (Al-Hiyasat et al., 2006; Ghoddusi et al., 2014).

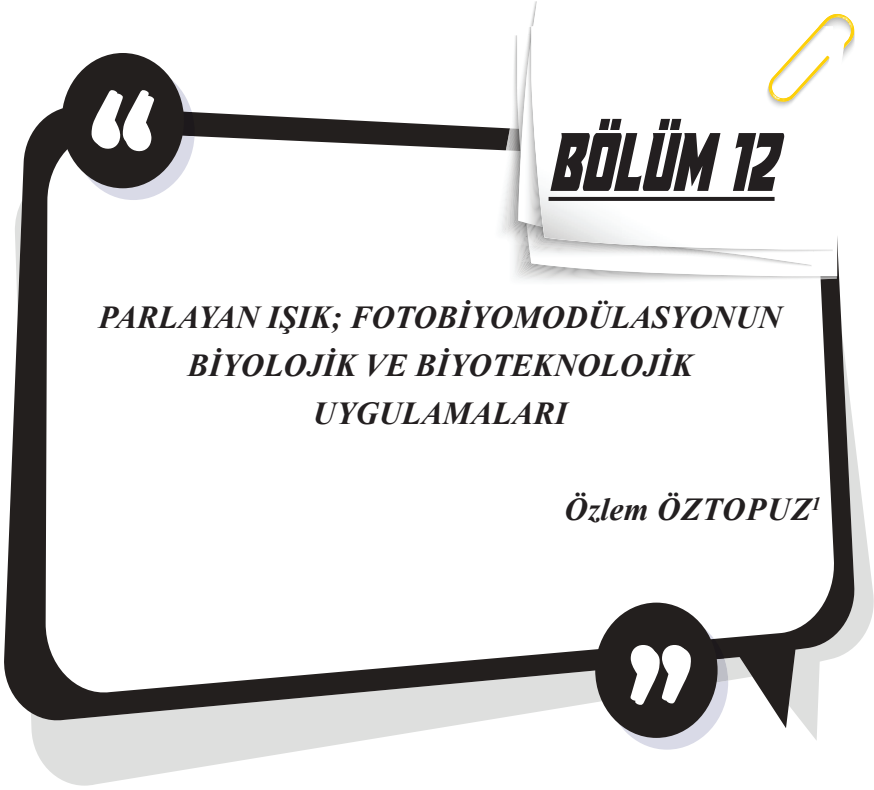
Kaynakça

- Aeinehchi, M., Eslami, B., Ghanbariha, M., & Saffar, A. (2003). Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report. *Int Endod J.* 36(3), 225-235.
- Al-Hiyasat, A. S., Barrieshi-Nusair, K. M., & Al-Omari, M. A. (2006). The radiographic outcomes of direct pulp-capping procedures performed by dental students: a retrospective study. *J Am Dent Assoc.* 137(12), 1699-1705.
- Alsanea, R., Ravindran, S., Fayad, M. I., Johnson, B. R., Wenckus, C. S., Hao, J., & George, A. (2011). Biomimetic approach to perforation repair using dental pulp stem cells and dentin matrix protein 1. *J Endod.* 37(8), 1092-1097.
- Asgary, S., Eghbal, M. J., & Parirokh, M. (2008). Sealing ability of a novel endodontic cement as a root-end filling material. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 87(3), 706-709.
- Asgary, S., Eghbal, M. J., Parirokh, M., Ghoddusi, J., Kheirieh, S., & Brink, F. (2009). Comparison of mineral trioxide aggregate's composition with Portland cements and a new endodontic cement. *J Endod.* 35(2), 243-250.
- Asgary, S., Parirokh, M., Eghbal, M. J., & Ghoddusi, J. (2006). SEM evaluation of pulp reaction to different pulp capping materials in dog's teeth. *Iran Endod J.* 1(4), 117.
- Awawdeh, L., Al-Qudah, A., Hamouri, H., & Chakra, R. J. (2018). Outcomes of vital pulp therapy using mineral trioxide aggregate or Biodentine: a prospective randomized clinical trial. *J Endod.* 44(11), 1603-1609.
- Bachoo, I., Seymour, D., & Brunton, P. (2013). A biocompatible and bioactive replacement for dentine: is this a reality? The properties and uses of a novel calcium-based cement. *Br Dent J.* 214(2), E5-E5.
- Barrieshi-Nusair, K. M., & Qudeimat, M. A. (2006). A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth. *J Endod.* 32(8), 731-735.
- Baume, L. J., & Holz, J. (1981). Long term clinical assessment of direct pulp capping. *Int Endod J.* 31(4), 251-260.
- Begue-Kirn, C., Smith, A. J., Lorient, M., Kupferle, C., Ruch, J., & Lesot, H. (1994). Comparative analysis of TGF β s, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 38, 405-405.
- Bhat, S. S., Hegde, S. K., Adhikari, F., & Bhat, V. S. (2014). Direct pulp capping in an immature incisor using a new bioactive material. *J Contemp Dent Pract* 5(3), 393.

- Bjørndal, L., Simon, S., Tomson, P., & Duncan, H. (2019). Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J.* 52(7), 949-973.
- Bresciani, S. (1993). La scoperta della polpa dentale. *Odontoiatria & dintorni*, 1, 7-9.
- by:, E. S. o. E. d., Duncan, H., Galler, K., Tomson, P., Simon, S., El-Karim, I., . . . Fransson, H. (2019). European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J.* 52(7), 923-934.
- Casella, G., & Ferlito, S. (2006). The use of mineral trioxide aggregate in endodontics. *Minerva Stomatologica*, 55(3), 123-143.
- Castellucci, A. (2004). A brief history of endodontics. *Italy: Endodontics Prato*, 2-5.
- Cox, C., Hafez, A., Akimoto, N., Otsuki, M., & Mills, J. (1999). Biological basis for clinical success: pulp protection and the tooth-restoration interface. *Pract Periodontics Aesthet Dent. PPAD*, 11(7), 819-826; quiz 827.
- Dammaschke, T. (2008). The history of direct pulp capping. *J Hist Den.* 56(1), 9-23.
- Dammaschke, T. (2012). A new bioactive cement for direct pulp capping. *Int Dent.* 7, 52-58.
- Duque, C., Negrini, T. d. C., Hebling, J., & Spolidorio, D. M. P. (2005). Inhibitory activity of glass-ionomer cements on cariogenic bacteria. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-*, 30(5), 636.
- Elshamy, F.M., Singh, G., Elraih, H., Gupta, I., & Idris, F.A. (2016). Antibacterial Effect of New Bioceramic Pulp Capping Material on the Main Cariogenic Bacteria. *J Contemp Dent Pract.* 17(5), 349-353.
- Fuks, A. B., Peretz, B., & Teeth, Y. P. (2016). Pediatric Endodontics. *Current Concepts in Pulp Therapy for Primary and Young Permanent Teeth. Ed. Israel: Editorial Springer.*
- Ghoddusi, J., Forghani, M., & Parisay, I. (2014). New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth. *Iran Endod J.* 9(1), 15.
- Hanna, S. N., Alfayate, R. P., & Prichard, J. (2020). Vital pulp therapy an insight over the available literature and future expectations. *Int Endod J* 5(1), 46.
- Hermann, B. (1920). Calciumhydroxyd als mittel zum behandein und fullen von zahnwurzelkanalen. *Univ Wurzburg Med Dissertation.*
- Hilton, T.J. (2009). Keystoclinical success with pulp capping: a review of the literature. *Oper Dent.* 34(5), 615-625.
- Honegger, D., Holz, J., & Baume, L. (1979). Long-term clinical supervision of direct pulp capping (performed by the students of the School of Dentistry, Geneva). *Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde= Revue Mensuelle Suisse D'odonto-stomatologie*, 89(10), 1020-1041.

- Jabbarifar, E., Razavi, S. M., & Ahmadi, N. (2008). Histopathologic responses of dog's dental pulp to mineral trioxide aggregate, bio active glass, formocresol, hydroxyapatite. *Dent Res J.* 4(2), 83-87.
- KAYA, D. T., & TİRALİ, Y. D. D. R. E. (2013). Cam iyonomer simanlardaki gelişmeler. Atatürk univ diş hekim fak *derg.* 23.
- Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2001). Hydrogels for tissue engineering. *Chemical reviews*, 101(7), 1869-1880.
- Li, Z., Cao, L., Fan, M., & Xu, Q. (2015). Direct pulp capping with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: a meta-analysis. *J Endod.* 41(9), 1412-1417.
- McDonald, R. E. (1956). Diagnostic aids and vital pulp therapy for deciduous teeth. *J Am Dent Assoc* 53(1), 14-22.
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod.* 33(4), 377-390.
- Okamoto, M., Matsumoto, S., Sugiyama, A., Kanie, K., Watanabe, M., Huang, H., . . . Hirose, Y. (2020). Performance of a biodegradable composite with hydroxyapatite as a scaffold in pulp tissue repair. *Polymers*, 12(4), 937.
- Paranjpe, A., Bordador, L., Wang, M.-y., Hume, W., & Jewett, A. (2005). Resin monomer 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) is a potent inducer of apoptotic cell death in human and mouse cells. *J. Dent. Res* 84(2), 172-177.
- Poggio, C., Arciola, C. R., Beltrami, R., Monaco, A., Dagna, A., Lombardini, M., & Visai, L. (2014). Cytocompatibility and antibacterial properties of capping materials. *Sci. World J.* 2014.
- Qian, Y., Han, Q., Chen, W., Song, J., Zhao, X., Ouyang, Y., . . . Fan, C. (2017). Platelet-rich plasma derived growth factors contribute to stem cell differentiation in musculoskeletal regeneration. *Frontiers in chemistry*, 5, 89.
- Saber, S. E.-D. M. (2009). Tissue engineering in endodontics. *Journal of oral Science*, 51(4), 495-507.
- Schröder, U. (1985). Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation. *J. Dent. Res* 64(4), 541-548.
- Schuurs, A., Gruythuysen, R., & Wesselink, P. (2000). Pulp capping with adhesive resin-based composite vs. calcium hydroxide: a review. *Dent Traumatol: Review article*, 16(6), 240-250.
- Shi, S., Bao, Z., Liu, Y., Zhang, D., Chen, X., Jiang, L., & Zhong, M. (2016). Comparison of in vivo dental pulp responses to capping with iRoot BP Plus and mineral trioxide aggregate. *Int Endod J.* 49(2), 154-160.

- Singh, H., Kaur, M., Markan, S., & Kapoor, P. (2014). Biodentine: A promising dentin substitute. *J Interdiscipl Med Dent Sci*, 2(140), 2.
- Smith, A. J., Cassidy, N., Perry, H., Begue-Kirn, C., Ruch, J.-V., & Lesot, H. (2003). Reactionary dentinogenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 39(1), 273-280.
- subcommittee, A. A. o. P. D. C. A. C.-P. T. (2009). American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs: Guideline on pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Pediatr. Dent.*, 30(7), 170-174.
- Tabatabayi, M. H., Tavakoli, A., & Ameghani, B. A. (2017). Regenerative property of PRF used as capping material in pulpotomy in dogs. *Biomedical Research*, 28(10), 4634-4639.
- Thorpe, B. L. (1909). *History of Dental Surgery: Contributions by Various Authors* (Vol. 2): National art publishing Company.
- Tønder, K. J., & Kvinnsland, I. (1983). Micropuncture measurements of interstitial fluid pressure in normal and inflamed dental pulp in cats. *J Endod.* 9(3), 105-109.
- Tziafas, D. (2004). The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. *Caries research*, 38(3), 314-320.
- Xu, X., Jha, A. K., Duncan, R. L., & Jia, X. (2011). Heparin-decorated, hyaluronic acid-based hydrogel particles for the controlled release of bone morphogenetic protein 2. *Acta biomaterialia*, 7(8), 3050-3059.
- Yoshimi, R., Yamada, Y., Ito, K., Nakamura, S., Abe, A., Nagasaka, T., . . . Ueda, M. (2009). Self-assembling peptide nanofiber scaffolds, platelet-rich plasma, and mesenchymal stem cells for injectable bone regeneration with tissue engineering. *J Craniofac Surg.* 20(5), 1523-1530.
- Zhang, W., & Yelick, P. C. (2010). Vital pulp therapy—current progress of dental pulp regeneration and revascularization. *Int Dent J*, 2010.
- Zhang, W., & Yelick, P. C. (2010). Vital Pulp Therapy—Current Progress of Dental Pulp Regeneration and Revascularization. *Int Dent J*. 2010, 856087. doi:10.1155/2010/856087



BÖLÜM 12

PARLAYAN IŞIK; FOTOBİYOMODÜLASYONUN BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Özlem ÖZTOPUZ¹

¹ Dr Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, ozlemoztopuz@yahoo.com.tr Orcid ID: 0000-0002-1373-6311

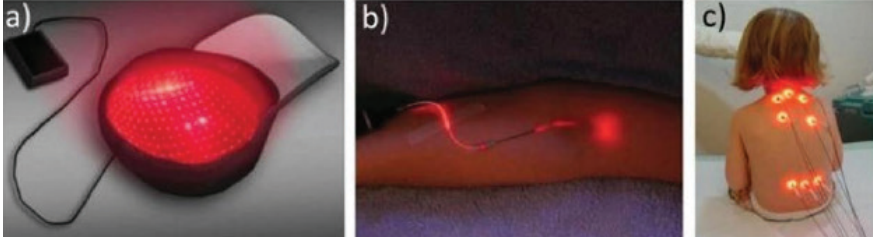
Fotobiyomodülasyonun Keşfi

Canlıların çevresel faktörlere, kimyasallara veya toksik maddelere düşük dozda maruziyeti, hormesis (bifazik doz) olarak adlandırılan canlının adaptasyon kazanma sürecini sağlamaktadır. Düşük dozlarda stres faktörlerinin teröpotik olarak kullanılması hastalığa direnç kazanma veya adaptasyonu hızlandırmakta, yüksek dozlarda fonksiyon kaybı, moleküler hasar veya apoptoz oluşabilmektedir (Kısım ve Uzunoğlu, 2012).

Antik çağlardan beri insan vücudundaki hastalıkları tedavi etmek için ışık kullanılmaktadır. Lazer ışığının biyolojik alanlarda hemen her alanda uygulamaları olmasına rağmen, hücreler, dokular ve hücresel mekanizmalarda düşük yoğunluklu tedaviler için etki mekanizması, hala tartışmalı olmaya devam ediyor. 1960 yılında lazerin icadından hemen sonra Macar bir doktor olan Endre Mester (Mester ve ark., 1971) hayvanları ve insanları ışınlamak için düşük güçte kırmızı (632.8 nm) He-Ne lazer kullandı. İlk çalışmalarında lazerin yara iyileşmesini hızlandırdığını gördü, ancak doğru tedavi parametreleri kullanılmadığı içindaha sonraki uygulamalarda başarı sağlanamadı. Ayrıca lazerin çalışma sistemi bilgisi olmadan, düşük güçlü lazerin verimli bir şekilde nasıl uygulanacağını karar vermek zordu.

Lazerin keşfinden bugüne kadar araştırmacılar düşük güçlü lazer tedavileri ile ilgilenmeye başladı. Lazer tedavisi, düşük doz lazer tedavisi (LLLT), biyostimülasyon, soğuk lazer ve fotobiyomodülasyon olarak isimlendirilerek kullanılmaya başlandı. 2014 yılında Kuzey Amerika Lazer Terapi Derneği, World Association for Laser Therapy (WALT) konferansında, fotobiyomodülasyon (PBM) tercih edilen isim olarak şu tanımla kabul edildi: “Endojen kromoforlar tarafından absorbe edilen ışığın terapötik kullanımı, fotokimyasal veya fotofiziksel olaylar yoluyla termal olmayan, sitotoksik olmayan biyolojik reaksiyonları tetikleyerek fizyolojik değişikliklere yol açar” (WALT/NAALT, 2014).

Lazer tedavisi (LLLT), olarak adlandırılan düşük güçte yada dozda lazer terapötikleri birçok çalışmada miyokard infarktüs yarası iyileşmesini (Oron ve ark., 2001), travma sonrası kas ağrısını (Silveira ve ark., 2013), romatoid artrit yorgunluğunu (Alves ve ark. 2013), ankilozan spondiliti (Aydın ve ark. 2013) oftalmik (Palanker, 2016), nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları (De Taboada ve ark., 2011) tedavi ettiğini ve mezenkimal ve kardiyak proliferasyonu (Tuby ve ark., 2007) uyardığını bildirmiştir. Şekil 1’de farklı tedavi seçenekleri için kullanılan lazer uygulamaları görülmektedir.



Şekil 1. Lazer tedavilerinde kullanılan bazı aletler ve uygulamaları. A) Saç gelişiminde lazer başlığı, B) İntravasküler lazer terapi C) Lazer iğneleri ile tedavi (de Sousa, 2017).

Fotobiyomodülasyon Nedir?

Lazer, uyarılmış radyasyon emisyonu ile ışığın çoğaltılması anlamına gelmektedir. Kızılötesi (IR) olarak da isimlendirilen 780 nm ila 1000 μm arasındaki dalga boylarını içeren bir elektromanyetik radyasyon türüdür. Kızılötesi (Kızılaltı, IR veya Infrared) ışınım, dalga boyu görünür ışıktan uzun fakat mikrodalgalardan daha kısa olan elektromanyetik ışınımıdır. Teknolojide kabul edilen ismi olan infrared Latince de aşağı anlamına gelen infra ve İngilizce kırmızı anlamına gelen red kelimelerinden oluşmaktadır ve kırmızı altı anlamına gelir. Kırmızı görünür ışığın en uzun dalga boyuna sahip rengidir. Kızılötesi ışınımın dalga boyu 750 nanometre ile 1 mikrometre arasındadır (Tsai ve Hamblin, 2017).

IR farklı bantlara ayrılır: ISO 20473:2007 standardında tanımlandığı gibi Yakın Kızılötesi (NIR, 0,78~3,0 μm), Orta Kızılötesi (MIR, 3,0~50,0 μm) ve Uzak Kızılötesi (FIR, 50,0~1000,0 μm) Optik ve fotonik Spektral bantlar (Vatansever et al.,2012).

Lazer, özetle ışık kaynağından çıkan foton enerjisinin emisyon sağlayabilecek, katı, sıvı veya gaz aktif bir ortamdan geçirilmesi esasına dayanır. Oluşturulan bu ortamda atomlardaki elektronların dönüş hızı artırılarak, fotonlardan farklı dalga boyunda, tek doğrultuda hareket eden yeni bir ışın elde edilir. Lazer ışını elde edebilmek için dört temel komponent gereklidir. Bunlar; enerji kaynağı, aktif ortam, elektron hareketlerini hızlandırmak için rezonans ayna ve fiber-optik iletkendir. Aktif ortama karşılıklı yerleştirilen rezonans aynalar sayesinde, atomların foton enerjileri artmış olur. Bu aynalardan birisinin geçirgen olması sayesinde ortaya çıkan enerji; ortamdan çıkarak farklı dalga boyunda, tek doğrultuda ilerleyen, ortama girenden farklı fiziksel özelliklere sahip lazer ışını olarak boşlukta yol alır (Naeser ve ark., 2002).

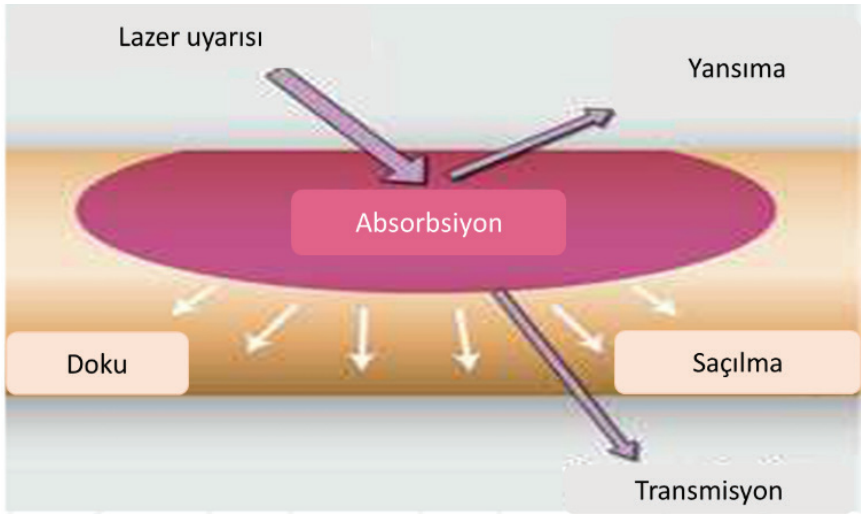
Lazer dokuyu uyardığında neler olur?

Elektromanyetik radyasyon biyolojik dokuya çarptığında, çeşitli fiziksel parametrelerin bir fonksiyonu olarak farklı etkileşimler meydana

gelir. Lazer ışığı doku tarafından absorbe edilebilir, yada bu enerjiyi daha az enerjiye sahip başka bir ışık olarak yayabilir.

Birinci etkisi, Fotobiyolojinin, düşük güçlü görünür ışığın canlı bir biyolojik sistem üzerinde herhangi bir etkiye sahip olması için fotonların bazı moleküler kromoforlara veya fotoalıcılara ait elektronik absorpsiyon bantları tarafından absorbe edilmesi gerektiğini belirtir (Şekil 2) (Hamblin ve Demidova, 2006).

Biyolojik fotoyanıtın dalga boyu, dalga sayısı, frekans veya foton enerjisinin bir fonksiyonu olarak fotoalıcı molekülün absorpsiyon spektrumuna benzemelidir. Bu olayda spektrumunun oluşturulabilmesi, hücrel fotoresptörlerin ve ışıkla uyarılan sinyal yollarının varlığının destekler.



Şekil 2. Lazer dokuyu uyardığında neler olur ? (Fekrazad ve ark., 2011)

İkincil etkisi, dokunun optik özelliklerini içerir. Işığın dokuda hem absorpsiyonu hem de saçılması dalga boyuna bağlıdır, her iki olayda da spektrumun mavi bölgesinde kırmızıdan çok daha yüksektir ve temel doku kromoforu hemogloblin ve melanin, 600 nm'den daha kısa dalga boylarında yüksek absorpsiyon bantlarına sahiptir. Bu nedenlerden dolayı "optik pencere" vardır. Bu nedenle mavi, yeşil ve sarı ışığın optik olarak şeffaf kültür ortamında büyüyen hücreler üzerinde önemli etkileri olmasına rağmen, hayvanlarda ve hastalarda LLLT kullanımı neredeyse sadece kırmızı ve yakın kızılötesi ışığı (600-950-nm) içerir (Hamblin and Demidova, 2006).

Medikal alanda kullanılan düşük doz lazer (LLLT) çeşitleri ve parametreleri

Terapötik amaçlı kullanılan lazerlerin dalga boyu 500 nm ile 1100 nm,

güç çıkış aralığı 1 mW ile 500 mW, enerji yoğunluğu ise 0.05 J/cm² ile 50 J/cm² arasında değişmektedir.

Yaygın olarak bildirilen lazerler arasında helyum-neon (HeNe) gaz lazeri, galyum-arsenid (GaAs), neodimiyum katkılı itriyum alüminyum granat (Nd:YAG), galyum alüminyum arsenid (GaAlAs), indiyum galyum alüminyum fosfit (InGaAlP) diyot lazerler, termal olmayan, ablatif olmayan karbondioksit (CO₂) lazerleri sayılabilir. Bu cihazlarda güç yoğunluğu 5 ila 150 mW/cm² arasında olan 600-1000 nm kırmızı ve NIR dalga boyu aralığında rapor edilmiştir ve tipik olarak nokta başına 30-60 s için uygulanır. Terapötik etki, santimetre kare başına joule cinsinden ölçülen enerji yoğunluğudur.

Lazer ışınlaması yapılan dokular üzerindeki LLLT etkileri hücre tipi, hücrenin redoks durumu, ışınlama parametreleri (dalga boyu, güç yoğunluğu dahil) ve maruz kalma süresine bağlıdır (Bensadoun ve Nair, 2012). Bunlar muhtemelen altta yatan patolojiye (hücre katmanlar ve uygulama yüzeyinden derinlik), mukozal yüzeye ve kişiye özgü olarak değişebilir.

Yeterli dozların belirlenmesi ve her endikasyon için sistematik bir şekilde toplanan kanıtlara göre gerekli diğer parametrelerinin tanımlanması tedavi başarısı için bir ön koşuldur. Işın ölçümünde standardizasyon, doz hesaplaması ve bu parametrelerin doğru raporlanması olmadan, çalışmalar tekrarlanabilir olmayacak ve sonuçlar güvenilir olmayacaktır.

Tablo 1. Klinik ve laboratuvar çalışmalarında kullanılan fotobiyomodülasyon parametreleri (Zecha ve ark.,2016).

Kategori	Parametre	Birim	Açıklama
Işınlama	Dalga boyu	Nanometre (nm)	Işık, parçacıklar ve foton olarak yayılan elektromanyetik enerji paketleri olup kromoforlar tarafından absorbe edilir. Uzun dalga boyuna sahip kırmızı ışık foton başına ~2 elektronvolt (ev) ve kısa dalga boyuna sahip mavi ışık ~3 ev enerjiye sahiptir.
	Güç	Watt (w)	1 saniyede verilen foton sayısı
	Işınlanan alan	Santimetrekare (cm ²)	Saniyede ışınlanan doku
	Diyafram boyutu	Santimetrekare (cm ²)	Işık kaynağının açıklık boyutu
	Dozaj (akış veya enerji yoğunluğu)	Joule/santimetre kare (J/cm ²)	Enerji (J)/ışın alanı (cm ²) veya güç (W)/ışın alanı (cm ²) × zaman (s).
	Çalışma modu	Sürekli dalga ve darbeli	Çıkış huzmesi üretiminin sürekliliği sürekli veya darbeli olabilir.

Fotobiyomodülasyonun teröpotik etkileri ve klinikte kullanım alanları

LLLT'nin terapötik etkilerinin altında yatan biyolojik mekanizmalar

tam olarak aydınlatılamamış ve farklı hücre tipleri ve doku durumları (sağlıklı veya kanser) arasında değişebilse de, çok sayıda laboratuvar ve klinik çalışmalar LLLT'nin inflamasyonu önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (Oron ve ark., 2001; Rizzi ve ark., 2006). Son yıllarda, bu terapötik etkileri anlamak için teknik, klinik ve fotobiyolojik ilkelerin kombinasyonu önemli hale geldi. Düşük enerjili lazer tedavisi, ışınlama yoğunluklarında o kadar düşük gerçekleşir ki, meydana gelen herhangi bir biyolojik etki, ısıtmanın sonucu değil, radyasyonun doğrudan etkilerinden kaynaklanır. Işınlamanın neden olduğu sıcaklık yükselmelerinin minimum, belki de 0,1-0,5 °C'den fazla olmaması gerektiği anlamına gelir. Tüm pratik amaçlar için bu sınırlama, tedavi enerjilerini birkaç J/cm² ile ve lazer güçlerini 50 mW veya daha azıyla sınırlar. Bunlarla bile kısıtlamalar şaşırtıcı çeşitlilikte tedavi programları, lazerler (HeNe, GaAlAs, GaAs, Ruby, Argon, sürekli, darbeli, vb.) ve teknikler ile yapılabilmektedir (Basford, 1989).

Düşük enerjili lazer araştırmaları genellikle üç alana ayrılmıştır:

I-hücre kültürü, II-hayvan çalışmaları ve III-insan denemeleri.

Tüm bu alanlardaki ilk çalışmalar genellikle eksik metodoloji ve açıklama, kontrol içermeyen çalışmalardan oluşmaktaydı. Uygulama ve dozlama parametrelerindeki farklılıklara rağmen, LLLT'nin farklı tedavi seçenekleri sunarak yara onarımını ve doku rejenerasyonunu geliştirdiği gösterilmiştir,

Bunlar ana başlıklar olarak gösterilmek gerekirse;

(i) Hasar bölgesinde doku bağışıklık hücrelerinin göç ettiği inflamatuvar faz,

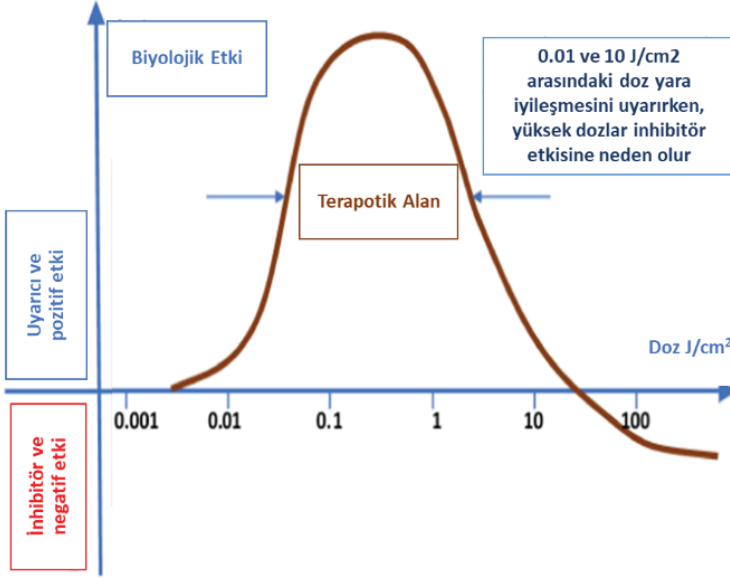
(ii) Fibroblastların ve makrofajların yanı sıra diğer onarımla ilişkili moleküllerin stimülasyonunu içeren proliferatif faz ve

(iii) Doku da kollajen birikimi ve hücre dışı matrisin yeniden oluşturulmasından oluşan yeniden şekillenme fazı (Hawkins ve Abrahamse, 2005).

Önceki klinik çalışmalar, LLLT'nin herhangi bir ciddi yan etkisi olmaksızın çeşitli hastalıklar, farklı tıbbi endikasyonlar üzerinde çeşitli faydaları olduğunu göstermiştir. Ancak LLLT tedavisi için yeterli dozimetri önemlidir; Daha büyük dozlarda ışığın daha küçük dozlardan daha az etkili olduğu “bifazik doz yanıtı” olarak adlandırılan temel bir prensip ortaya çıkmıştır (Huang ve ark., 2011).

Ardnt-Schulz yasasına göre düşük düzeyli lazerler kullanılarak yapılan uyarı bir etki yapmazken artan doz ile etki artmaktadır. Düşük düzeyli lazer uygulamalarında terapötik aralık 0.01 ve 10 J/cm² arasında

yapılan tedavilerden fayda sağlanabilmektedir (Şekil 3) (Evangelista ve ark.,2019).



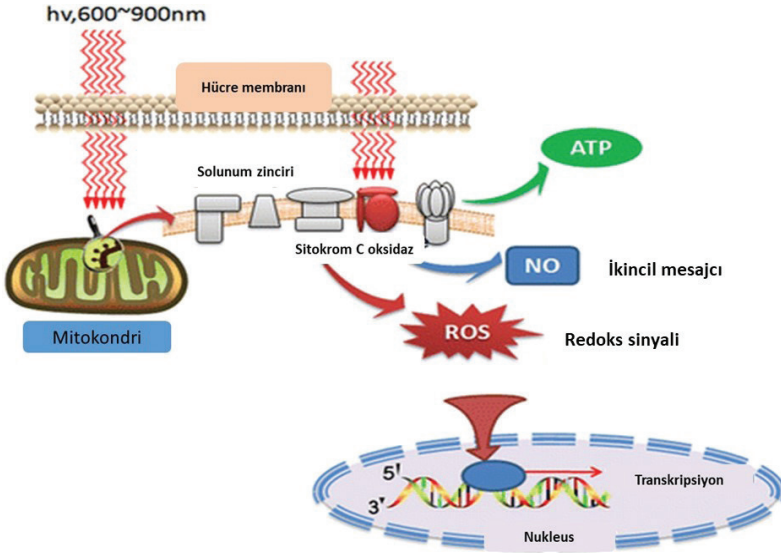
Şekil 3. Lazerterapi için Arndt ve Schulz yasası (Evangelista ve ark. 2019).

LLLT'nin birincil etkilerinin fototermalden ziyade fotobiyolojik olduğu kabul edilir. Güneşten yayılan kızılötesi radyasyon yere ulaşırken, atmosferdeki çevresel gaz veya su molekülleri tarafından emilir. İnsan vücudunun %70'i sudan oluştuğu için, su moleküllerinin aracılık ettiği güneş ışığından gelen IR radyasyonunun güçlü rezonans absorpsiyonuyla biyolojik süreçleri modüle edebilecek büyük miktarda enerji biriktirebilir. Tüm fotobiyolojik tepkiler, ışık ışıması sırasında fotoreseptör moleküller (kromoforlar) tarafından enerjinin emilmesiyle belirlenir. Hücrede fotoreseptör moleküller Sitokrom C oksidaz ve H_2O 'dur. ATP ise, tüm biyolojik reaksiyonlar için gerekli olan canlı hücrelerde enerji kaynağıdır ve ATP seviyelerindeki küçük bir artış bile, hücresel metabolizmanın artışına biyoyarar sağlamaktadır.

Fotoreseptör molekülleri tanımlayarak doku ile ışık etkileşimlerinin moleküler mekanizmasını anlamak önemlidir. Lazerin neden olduğu biyolojik etkilerin, bu iki fotoreseptöre (sitokrom c oksidaz ve hücre içi su) bağlı olduğu düşünülmektedir (Tsai ve Hamblin, 2017). Işınlanan hücrede fotonun absorpsiyonu, ışığı biyolojik süreçleri uyarabilen sinyallere dönüştürür. Elde edilen raporlar, LLLT'nin elektron taşıma zincirinin son enzimi olan sitokrom c oksidaz (CcO) üzerinde elektron taşınmasını kolaylaştırdığını, sonuçta ATP üretimini indükleyerek proton

artışına neden olduğunu göstermektedir (Karu,2010). Ayrıca infrared ışığın absorpsiyonu, oksidatif strese reaktif oksijen türlerinin (ROS) kısa süreli artışına neden olabilir. Bu durumun radyasyona bağlı hasarı olumlu şekilde azalttığı ve doku hasarını azaltan N-asetil sistein ve süperoksit dismutaz gibi moleküler ajanların aktivitesini taklit ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, Cox gibi enzimlerin fotoaktivasyonu, lazer ışınımından sonra gözlemlenen çeşitli biyolojik kaskadın aktivasyonunda hayati bir rol oynar.

Pollack ve ark. hücreler içinde suyun diğer moleküllere göre daha kimyasal/biyolojik olarak aktif bir molekül olduğunu belirtmişlerdir (Pollack ve ark., 2006) Çoğu hücre içi su dinamiktir ve biyolojik sistemlerdeki yaşam süreçlerini desteklemek için düzenli bir yapıya sahiptir. Suyun elektromanyetik absorpsiyon spektrumu esas olarak IR bölgesinde olduğundan, foton absorpsiyonu hücre içi sıcaklıkta hızlı bir artışa neden olabilir bu durumda pH, ozmoz ve ATP üretiminde istenmeyen fizyolojik değişiklikleri teşvik edebilir (Tsai ve Hamblin 2017).



Şekil 4. LLLT tarafından uyarılan hücresel sinyal yollarının şematik gösterimi.

Fotonlar mitokondrideki kromoforlar tarafından absorbe edildikten sonra solunum ve ATP artar, ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) gibi sinyal molekülleri de üretilir (Huang ve ark.,2011).

Tablo 2. *LLLT'nin klinikte kullanıldığı bazı alanlar (Rola ve ark.,2014'den yeniden düzenleme)*

Alan	Amaç
Rejeneratif tıp	yaraları ve ülserleri iyileştirmek
Plastik cerrahi	yara izlerinin görünümünü iyileştirmek
Diş hekimliği	implantların iyileşmesini hızlandırmak
Fizyoterapi	kronik ağrı sendromlarını azaltmak
Ortopedi	kemik iyileşmesi
Kardiyoloji	perkütan koroner müdahaleden sonra restenozun önlenmesi
Oftalmoloji	retina tedavisi
Onkoloji	kanser hücre tedavisi
Psikiyatri	depresyon tedavisi

Fotobiyomodülasyonda moleküler izler

LLLT'nin genel hücre redoks potansiyeline oksidasyonu artırma yönünde bir reaksiyon ürettiği bildirilmiştir (Karu, 1999). Bu modülasyon hücrenin sinyal yollarını aktive edebilir ve gen ekspresyon değişimlerine neden olabilir, bunun dışında nükleik asit sentezini, enzim aktivasyonu ve hücre döngüsü dahil birçok anahtar düzenlemeleri indükleyebilir. Ayrıca LLLT, hipoksik veya stresli hücrelerde, hücresel süreçleri aktive etmek için dokulara yeterince nüfuz edebilir. Bu, kanser tedavisinin neden olduğu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için endikasyonların aralığını genişletebilir. Hipoksik veya stresli hücrelerde mitokondri oksijenin yerini alan ve CcO'ya bağlanan nitrik oksit (mtNO) üretir, bu durum hücresel solunumun inhibisyonu, ATP üretiminin azalması ve oksidatif stresin artması ile sonuçlanır ve NF-kB, p53 gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri dahil hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açabilir. Bu transkripsiyon faktörleri, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin (IL-1 ve IL-6), siklooksijenaz (COX)-2 ve prostaglandin E2 (PGE-2), ayrıca anti-inflamatuar araçlar TGF-beta, IL-10'un aşağı yönde düzenlenmesine neden olur (Assis ve ark., 2012).

LLLT'nin, stresli hücelere uygun parametrelerle uygulandığında, NO'nun CcO'ya bağlanmasından ayrıldığını, ATP üretiminin arttığını ve prooksidan ve antioksidan mediyatörler arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak oksidatif stresin azalmasıyla sonuçlandığını gösteren kanıtlar da vardır (Şekil 4) (Karu ve ark., 2004; Zecha ve ark.,2016). Silveira ve ark. (2004), travmatik doku hasarının bir hayvan modelinde fotobiyomodülasyonun ROS'u azalttığını bildirirken, bir akut akciğer iltihabı modelinde yapılan bir çalışmada, TNF- α oluşumunu azalttığını ve IL-10'u artırdığını buldu (Lima ve ark, 2011). Ek olarak, NO güçlü bir vazodilatördür ve ışıqla aydınlatılan dokuya kan akışını artırabilir. Fotobiyomodülasyon aracılı vasküler düzenleme, doku oksijenasyonunu artırır ve ayrıca, yara onarımı ve rejenerasyonunun desteklenmesine katkıda bulunabilecek olan

bağışıklık hücrelerinin daha kolay hareket etmesini sağlar (Chung ve ark. 2012). Birçok araştırmacı, kısa bir kızılötesi radyasyon kaynaklı ROS artışının foto gençleştirme için faydalı olabileceğini bulmuştur. Şiçanlarda cilt yarası iyileşmesinde büyüme faktörü ve anti-inflamatuar sitokin dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$) salınımında bir artış göstermiştir, bu da yaraların daha iyi iyileşmesi için fibroblastların aktivasyonu sağladığı anlaşılmıştır (Toyokava ve ark., 2003). Ayrıca hücre içi su tarafından IR radyasyonunun absorpsiyonu, moleküler titreşim enerjisinde ek değişiklikler üretebilir ve enzimlerin, iyon kanallarının ve diğer proteinlerin üçüncül konformasyonunu etkileyebilir. Protein yapısındaki bu nispeten küçük değişiklikler, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve gen ekspresyonundaki değişiklikler ile sonuçlanan sinyal yollarını aktive edebilir (Pollack, 2015). Barolet ve ark., (2016) Kızılötesi ve cilt: dost mu düşman mı? başlıklı bir makalesinde IR'nin cilt üzerindeki belirgin iki fazlı doz etkilerini vurgulamıştır. Düşük dozlarda IR'nin cilt üzerindeki faydalı etkileri, UV kaynaklı hasara karşı koruma, gençleştirme, pigmentli lezyonların azalması ve daha az ince çizgi ve kırışıklığı içeriyordu. Bu nedenle, bir bütün olarak kanıtlar, LLLT özellikle deride ve diğer organ sistemlerinde farklı uygulamaları için optimal ışık parametrelerinin kritik olduğunu göstermektedir. IR ışınlaması sırasında cilt sıcaklığı 39 °C'yi aştığında, ciltte enzim indüksiyonunun neden olduğu yapısal bütünlükteki değişiklikler yoluyla ROS üretimine ve patolojik etkilere neden olabilir. Aquaporin 3 ekspresyonunun düzenlenmesi, 560 nm'de yoğun darbeli ışığın fonksiyonel mekanizmalarında yer alır ve bu, atıkların ve küçük moleküllü çözünen maddelerin taşınması için cilt homeostazında önemli bir rol oynar (Wu ve ark., 2015).

Laserin medikal yaklaşımlarda tercih edilmesinin en büyük nedenlerinden biride hastaların bu yöntemi kolaylıkla benimsemesidir. Nitekim Wigdor (1997), yaptığı araştırma ile hastaların özellikle dişhekimliği alanında geleneksel dental aletler ve yaklaşımlar yerine laser uygulamasını tercih ettiklerini rapor etmiş, bu farkı yaratan etkenlerinde temelde daha ağrısız ve kısa süreli bir tedavi yöntemi olmasına dayandığını bildirmiştir.

Biyoteknolojik Alanlarda Uygulamaları

Intranazal Fotobiyomodülasyon

Biyoteknolojideki yenilikler ile burun boşluğunun içinde titreşen belirli ışık frekansları oluşturulup, beyindeki dorsal alana doğrudan yol alması sağlanmıştır. Bu, beynin bölümlerinin önemli ölçüde uyarılmasını neden olur. Bu terapi, bilişsel gerileme yaşayanlar ve sadece beyin sağlığını artırmak veya çok çeşitli nörolojik ve psikolojik durumlar için iyi bir seçenek olabilir (Salehpour ve ark.,2018).

Kızıl Ötesi Yayan Malzemeler

Özellikle sporcu performansını artırmak, konforunu sağlamak amacıyla çeşitli giysiler üretilmiştir. Farklı alanlarda spor yapan sporcular için üretilen bu malzemeler, sporcunun soğuk ortamda sıcak kalmasını, sıcak ortamlarda teri hızlıca uzaklaştırarak serin kalmasını sağlamaktadır.

Genel olarak IR ışıyan malzemelerin özelliği, vücuttan gelen ısı enerjisini 3 ila 20 μm arasındaki IR dalga boyu aralığında radyasyona dönüştürerek, radyasyonunun deride daha alt tabakalara nüfuz etmesi sağlamak ve su molekülünün absorpsiyonu artırarak homeostazı ve fotobiyomodülasyonu indüklemektir (Hale ve Querry,1973).Futbol oyuncularının yoğun antremandan 48 saat sonra üç gün süresince yaklaşık 10 saat giydikleri FIR yayan pijamalar (5–20 μm dalga boyunda), kas ağrılarının giderilmesini sağlamıştır (Loturco ve ark., 2016).

Diz osteoartritinin terapötik tedavisi için bir uzak-kızılötesi yayan alçı uygulanmış, In vitro ve in vivo çalışmalarda kullanılmak üzere seramik tozundan üretilen biyoseramik preparat (Bioenergy Development Ltd., Taoyuan, Tayvan) tavşan diz eklemlerindeki inflamasyonlu arthriti giderdiği PET taraması ile gösterilmiştir (Leung ve ark., 2012).

Kızılötesi Işın kullanılan Saunalar

Osteoartrit veya kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalar için Waon tedavisi denilen, vücudun bir IR odasında 60 °C’de 15 dakika boyunca uyarılması ve daha sonra termal battaniyelere sarılması şeklinde bir yardımcı tedavi şeklidir. IR sauna ile günlük 15 dakika tedavi edilen kardiyomiyopati modeli oluşturulmuş hamsterlarda vasküler endotelial disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Kikuchi ve ark. 2014; Ikeda ve ark., 2005).

Sonuç

Fotobiyomodülasyonun tüm mekanizmaları tam olarak açıklanamasa da, terapötik etkilerine dayanarak, doza bağlı olarak birçok hastalık tedavisinde herhangi bir termal hasar olmaksızın biyostimülatör etkiler göstererek kullanılabileceği açıktır. Yeterli dozların standardize edilmesi ve her endikasyon için parametrelerinin tanımlanması bu tekniğin başarılı bir şekilde kullanılması için bir ön koşuldur. LLLT’de standardizasyon, doz hesaplaması ve bu parametrelerin doğru raporlanması olmadan, çalışmalar tekrarlanabilir olmayacak ve sonuçlar tutarlı olmayacaktır. Fotobiyomodülasyonun normal hücreler üzerinde kanserojen etkileri olası görünmemektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, farklı tür sağlıklı ve tümör hücrelerinin fotobiyomodülasyon parametrelerine ve dozlarına farklı

tepkiler verdiğini göstermektedir. Bu terapide hücrel sinyal iletim yollarını etkilediği gösterilmiş olduğundan, bu farklılıklar kısmen hücrel mikroçevredeki varyasyonlarla da açıklanabilir. Tümör hücreleri in vitro ortamda farklı gelişim değişiklikleri gösterebilir ve hayvan modellerinde farklılıklar olabilir. Bununla birlikte, fotobiyomodülasyon kanser tedavisi sonuçları ve sağkalım üzerindeki olası olumlu ve olumsuz etkilerini saptamak için çok çeşitli araştırmalar yapmak elzemdir. Bu yöntemin invaziv, ağrısız ve anestezi gerektirmemesi hastalar için tercih edilme sebebidir. Fotobiyomodülasyon tedavisinin, önümüzdeki yıllarda nörorehabilitasyon için evde kullanımının en umut verici stratejilerden biri olacağı beklenmektedir.

Ayrıca IR yayan malzemelerden yapılmış giysilerin kan dolaşımını artırabileceği, sporcuların konforunu sağlayarak yorgunluğunu giderebileceği ve rehabilitasyon amaçlı kullanılabileceği gösterilmiştir.

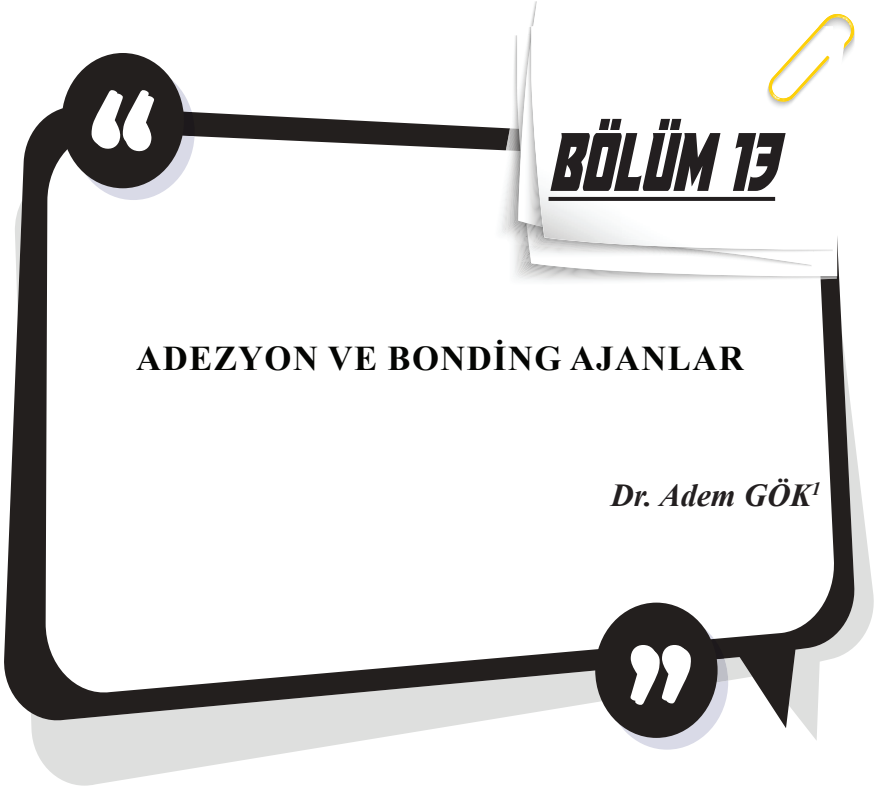
Kaynaklar

- Kıslım, A., & Uzunoğlu, S. (2012). Hormesis: Toksik ajanların düşük dozlarına uyum sağlamada öncül fenomen. *J Forensic Med*, 26(3), 180-190. doi: 10.5505/adlitip.2012.96720
- Mester, E., Spiry, T., Szende, B., & Tota, J. G. (1971). Effect of laser rays on wound healing. *The American Journal of Surgery*, 122(4), 532-535.
- WALT/NAALT. (2014). Photobiomodulation: mainstream medicine and beyond. September 9–12 2014; WALT Biennial Congress and NAALT Annual Conference; Arlington Virginia USA.
- Oron, U., Yaakobi, T., Oron, A., Mordechovitz, D., Shofti, R., Hayam, G., Dror, U., Gepstein, L., Wolf, T., Haudenschild, C., Haim, S.B. (2001). Low-energy laser irradiation reduces formation of scar tissue after myocardial infarction in rats and dogs. *Circulation*, 103(2), 296-301.
- Silveira, P. C. L., da Silva, L. A., Pinho, C. A., De Souza, P. S., Ronsani, M. M., da Luz Scheffer, D., & Pinho, R. A. (2013). Effects of low-level laser therapy (GaAs) in an animal model of muscular damage induced by trauma. *Lasers in medical Science*, 28(2), 431-436. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1075-6>
- Alves, A. C., de Carvalho, P. T., Parente, M., Xavier, M., Frigo, L., Aimbire, F., Leal Junior, E. C., & Albertini, R. (2013). Low-level laser therapy in different stages of rheumatoid arthritis: a histological study. *Lasers in medical science*, 28(2), 529–536. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1102-7>
- Aydin, E., Gündüz, O. H., Akcan, E., & Akyüz, G. (2013). Effectiveness of Low Level Laser Therapy on Pain and Functional Status in Ankylosing Spondylitis. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 59(4). DOI: 10.4274/tftr.23255
- Palanker D. (2016). Evolution of Concepts and Technologies in Ophthalmic Laser Therapy. *Annual review of vision science*, 2, 295–319. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114358>
- De Taboada, L., Yu, J., El-Amouri, S., Gattoni-Celli, S., Richieri, S., McCarthy, T., et al. (2011). Transcranial laser therapy attenuates amyloid- β peptide neuropathology in amyloid- β protein precursor transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.* 23, 521–535. doi: 10.3233/JAD-2010-100894
- Tuby, H., Maltz, L., & Oron, U. (2007). Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture. *Lasers in surgery and medicine*, 39(4), 373–378. <https://doi.org/10.1002/lsm.20492>
- Rola, P., Doroszko, A., & Derkacz, A. (2014). The Use of Low-Level Energy Laser Radiation in Basic and Clinical Research. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 23(5), 835–842. <https://doi.org/10.17219/acem/37263>

- de Sousa MVP. (2017). History of Low-Level Laser (Light) Therapy. In: Hamblin MR, de Sousa MVP, Agrawal T, editors. *Handbook of Low-Level Laser Therap*. What is Low-Level Laser (Light) Therapy? Singapore: Pan Stanford Publishing; 2017.
- Tsai, S. R., & Hamblin, M. R. (2017). Biological effects and medical applications of infrared radiation. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 170, 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014>
- Vatansever, F., & Hamblin, M. R. (2012). Far infrared radiation (FIR): its biological effects and medical applications. *Photonics & lasers in medicine*, 4, 255–266. <https://doi.org/10.1515/plm-2012-0034>
- Naeser, M. A., Hahn, K.-A. K., Lieberman, B. E., & Branco, K. F. (2002). Carpal tunnel syndrome pain treated with low-level laser and microamperes transcutaneous electric nerve stimulation: A controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(7), 978–988. doi:10.1053/apmr.2002.33096
- Hamblin, M. R., & Demidova, T. N. (2006). Mechanisms of low level light therapy. In Mechanisms for low-light therapy (International Society for Optics and Photonics. 6140, p.614001. <https://doi.org/10.1117/12.646294>
- Fekrazad R, Katayoun KAM, Ahrari F, Tadayon N: Laser in orthodontics. Principles in Contemporary Orthodontics. Edited by: Silvano N. (2011), Rijeka: InTech, 129-180. doi:10.5772/20204).
- Bensadoun, R. J., & Nair, R. G. (2012). Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Current opinion in oncology*, 24(4), 363–370. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328352eaa3>
- Zechar, J. A., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Sonis, S. T., Elad, S., Hamblin, M. R., Barasch, A., Migliorati, C. A., Milstein, D. M., Genot, M. T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, I., van Diessen, J., de Lange, J., Smeele, L. E., Schubert, M. M., ... Bensadoun, R. J. (2016). Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(6), 2781–2792. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>
- Rizzi, C. F., Mauriz, J. L., Freitas Corrêa, D. S., Moreira, A. J., Zettler, C. G., Filippin, L. I., Marroni, N. P., & González-Gallego, J. (2006). Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle. *Lasers in surgery and medicine*, 38(7), 704–713. <https://doi.org/10.1002/lsm.20371>
- Basford J. R. (1989). Low-energy laser therapy: controversies and new research findings. *Lasers in surgery and medicine*, 9(1), 1–5. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900090103>

- Hawkins, D., & Abrahamse, H. (2005). Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. *Photomedicine and laser surgery*, 23(3), 251–259. <https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.251>
- Huang, Y. Y., Sharma, S. K., Carroll, J., & Hamblin, M. R. (2011). Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose-response: a publication of International Hormesis Society*, 9(4), 602–618. <https://doi.org/10.2203/dose-response.11-009>.
- Evangelista, L., De Meo, B., Bernabei, G., Belloni, G., D'Angelo, G., Vanzini, M., Calzà, L., & Gallamini, M. (2019). Ultra-Low-Level Laser Therapy and Acupuncture Libralux: What Is so Special?. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(1), 40. <https://doi.org/10.3390/medicines6010040>.
- Karu T. I. (2010). Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB life*, 62(8), 607–610. <https://doi.org/10.1002/iub.359>
- Pollack, G. H., Cameron, I. L., & Wheatley, D. N. (Eds.). (2006). *Water and the Cell* (Vol. 27). Dordrecht, The Netherlands: Springer.
- Karu T. (1999). Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 49(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(98\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(98)00219-X).
- Assis, L., Moretti, A. I., Abrahão, T. B., Cury, V., Souza, H. P., Hamblin, M. R., & Parizotto, N. A. (2012). Low-level laser therapy (808 nm) reduces inflammatory response and oxidative stress in rat tibialis anterior muscle after cryolesion. *Lasers in surgery and medicine*, 44(9), 726–735. <https://doi.org/10.1002/lsm.22077>.
- Karu, T. I., Pyatibrat, L. V., & Kalendo, G. S. (2004). Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 3(2), 211–216. <https://doi.org/10.1039/b306126d>
- de Lima, F. M., Villaverde, A. B., Albertini, R., Corrêa, J. C., Carvalho, R. L., Munin, E., Araújo, T., Silva, J. A., & Aimbire, F. (2011). Dual Effect of low-level laser therapy (LLLT) on the acute lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion: Action on anti- and pro-inflammatory cytokines. *Lasers in surgery and medicine*, 43(5), 410–420. <https://doi.org/10.1002/lsm.21053>
- Chung, H., Dai, T., Sharma, S. K., Huang, Y. Y., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*, 40(2), 516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- Toyokawa, H., Matsui, Y., Uhara, J., Tsuchiya, H., Teshima, S., Nakanishi, H., Kwon, A. H., Azuma, Y., Nagaoka, T., Ogawa, T., & Kamiyama, Y. (2003).

- Promotive effects of far-infrared ray on full-thickness skin wound healing in rats. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 228(6), 724–729. <https://doi.org/10.1177/153537020322800612>.
- Pollack G. H. (2015). Cell electrical properties: reconsidering the origin of the electrical potential. *Cell biology international*, 39(3), 237–242. <https://doi.org/10.1002/cbin.10382>
- Barolet, D., Christiaens, F., & Hamblin, M. R. (2016). Infrared and skin: Friend or foe. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 155, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.12.014>
- Wu, C. J., Chen, C. C., Shih, H. S., Chang, L. R., Liu, C. H., Liu, Y. T., Lin, P. H., Huang, W. S., Jeng, S. F., & Feng, G. M. (2015). Effect of intense pulsed light on the expression of aquaporin 3 in rat skin. *Lasers in medical science*, 30(7), 1959–1965. <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1788-4>
- Wigdor H. (1997). Patients' perception of lasers in dentistry. *Lasers in surgery and medicine*, 20(1), 47–50. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9101\(1997\)20:1<47::aid-lsm7>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9101(1997)20:1<47::aid-lsm7>3.0.co;2-z)
- Salehpour, F., Mahmoudi, J., Kamari, F., Sadigh-Eteghad, S., Rasta, S. H., & Hamblin, M. R. (2018). Brain photobiomodulation therapy: a narrative review. *Molecular neurobiology*, 55(8), 6601–6636.
- Hale GM, Query MR. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region. *Appl Opt*. 1973 Mar 1;12(3):555-63. doi: 10.1364/AO.12.000555. PMID: 20125343.
- Loturco I, Abad C, Nakamura FY, Ramos SP, Kobal R, Gil S, Pereira LA, Burini F, Roschel H, Ugrinowitsch C, Tricoli V. Effects of far infrared rays emitting clothing on recovery after an intense plyometric exercise bout applied to elite soccer players: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Biol Sport*. 2016 Sep;33(3):277-83. doi: 10.5604/20831862.1208479. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27601783; PMCID: PMC4993144.
- Leung, T. K., Chen, C. H., Lai, C. H., Lee, C. M., Chen, C. C., Yang, J. C., ... & Chao, J. S. (2012). Bone and joint protection ability of ceramic material with biological effects. *Chin J Physiol*, 55(1), 47-54.
- Kikuchi H, Shiozawa N, Takata S, Ashida K, Mitsunobu F. Effect of repeated Waon therapy on exercise tolerance and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot controlled clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:9-15. doi: 10.2147/COPD.S50860. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24363555; PMCID: PMC3865971.
- Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y, Yoshifuku S, Eto H, Orihara K, Yu B, Kihara T, Miyata M, Hamasaki S, Otsuji Y, Minagoe S, Tei C. Repeated sauna therapy increases arterial endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in cardiomyopathic hamsters. *Circ J*. 2005 Jun;69(6):722-9. doi: 10.1253/circj.69.722. PMID: 15914953.



1 Dr.Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD Elazığ/TÜRKİYE Orcid id: 0000-0001-6453-6259
Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi ABD Elazığ/TÜRKİYE

Operatif diş hekimliğinde 80'lerde ve 90'larda yeni adeziv sistemler ve tekniklerin geliştirilmesi ile büyük bir sıçrama gerçekleşmiştir. Bu bölümde adezyon, adeziv sistemler ve bonding ajanlarda meydana gelen gelişmelerden bahsedilecektir.

Adezyon ve Temel Kavramlar

Adezyon, Amerika Test ve Materyal Birliği'nin D907 nolu tanımlamasına göre; iki yüzeyin kimyasal kuvvetlerden/bağlardan, birbirine kenetlenme etkisinden veya her ikisinden de oluşabilen kuvvetler tarafından bir arada tutulduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Adeziv ise yüzeylere tutunarak materyalleri bir arada tutan malzeme olarak tanımlanmaktadır (Materials, 2004). Diş hekimliğinde adeziv, materyal uygulanacak yüzeyi ve uygulanacak materyali bir arada tutan genellikle akışkan sıvı olarak tanımlanabilir. Adherent ya da substrat ise adezivin uygulandığı materyal/dokudur (Latta & Barkmeier, 1998; Perdigao, Walter, Miguez, & Swift, 2019). Adezyon gücü ya da yapışma gücü ise bir bağlantının yük taşıma kapasitesini ifade eder. Dört farklı adezyon mekanizması tanımlanmıştır. Bunlar (Kinloch, 1987):

1- Mekanik Adezyon: Adezivin, adherent ya da substrat üzerindeki düzensizliklere mekanik olarak kilitlenmesi ya da kenetlenmesi olarak ifade edilir. Mekanik adezyonun oluşması için yüzeylerin belli bir işleminden geçmesi(mekanik ya da kimyasal) yüzey pürüzlülüklerinin oluşturulması gerekmektedir.

2- Adsorpsiyon Adezyonu: Adeziv ve adherent arasında yüzeylerdeki atomlar ve moleküller arasında kurulan kimyasal bağlardır. Kimyasal adsorpsiyonda birincil bağlar iyonik, kovalent veya metalik arayüzey bağlarıdır. En yaygın olan van der Waals ve hidrojen bağları ikincil bağlardır. Birincil ve ikincil bağ terimleri; bağların göreceli olarak gücünü ifade etmektedir. Adsorpsiyon için yüzeylerin birbirine yeteri kadar yakın olması ve moleküler temas sağlanması gerekmektedir.

3- Difüzyon Adezyonu: Polimerin adeziv ve substrat makromoleküllerinin veya polimer zincirlerinin arayüzü boyunca karşılıklı difüzyonundan(interdifüzyon) meydana gelen kenetlenmelerdir. Makromoleküller veya zincir bölümlerin yeterli hareketliliğe ve karşılıklı çözünürlüğe sahip olması gerekmektedir.

4- Elektrostatik Adezyon: Adeziv ve adherent farklı elektrostatik yüzey yapısına sahipse yüzeyde bir miktar çift tabakalı elektriksel yük oluşur ve yüzeyler birbirine çekilir.

Diş hekimliğinde adezyon mekanizmalarına baktığımızda (Söderholm, 1991):

a. Mekanik: Adezivın dış yüzeyindeki düzensizliklere penetrasyonu ve resin tag oluşturmaları. Amalgamın dış yüzeyindeki undercut alanlara kenetlenmesi gibi durumlar örnek verilebilir.

b. Adsorpsiyon: Dişin yapısındaki organik(kollogen) ve inorganik(-hidroksiapatit) yapısına olan kimyasal bağlanmadır.

c. Difüzyon: Adezivın mekanik ve kimyasal olarak bağlanacağı dış yüzeyindeki maddelerin çökmesi ile oluşur.

d. Kombinasyon: Yukarıdaki üç adezyon mekanizmasının kombinasyonu şeklinde oluşur.

Adezyonu Etkileyen Faktörler (Garg & Garg, 2015; Van Meerbeek, Lambrechts, Inokoshi, Braem, & Vanherle, 1992)

İslanabilirlik

Sıvının katı yüzeyinde kolayca yayılmasına ıslatma denir. İslanabilirlik adherentin yüzey enerjisinden ve yüzey temizliğinden etkilenmektedir. Temiz yüzey ve yüzey enerjisinin yüksek olması adezyonu artırır. İslanabilirlik değme açısı ile ölçülür.

Kontak/Temas Açısı

Yüzeyindeki sıvının yüzey ile yaptığı açıya denir. Adeziv ve adherent arasında oluşan açıdır. Bu temas açısı ne kadar düşükse o kadar iyi ıslatma ve adhezyon gerçekleşir.

Yüzey Enerjisi

Bir materyalin diğer materyalleri atomik ve moleküler düzeyde çekme gücüdür.

Yüzey Temizliği

Adezyon sağlanacak yüzey nem, kir ve tozdan temizlenmelidir. Bu sayede hem yüzey enerjisi hem de ıslanabilirlik başarılı bir şekilde oluşur.

İyi bir adezyonun oluşması bir takım şartlara bağlıdır. Adeziv ve adherent arasındaki temas mümkün olduğu kadar yakın olmalıdır. Adezivın yüzey gerilimi adherent/substratın yüzey enerjisinden daha düşük olmalıdır.

Adeziv bağlantılarda başarısızlıklar üç bölgede oluşmaktadır. Birincisi substratta meydana gelen koheziv kopmalar, ikincisi adezivde meydana gelen koheziv kopmalar ve üçüncüsü substrat adeziv arayüzünde meydana gelen adeziv başarısızlıktır. Bu başarısızlıklar tek başlarına ya da kombine şekilde gerçekleşebilmektedir (Perdigao et al., 2019). Adeziv dış bağlanmasında meydana gelen en büyük problemlerden birisi de metakrilat bazlı rezinlerin polimerizasyon esnasında büzülmesidir. (Rueggeberg, 1991). Bu olumsuz etkiye dayanabilmek için dental adezivlerin güçlü bir başlangıç bağlanma değerlerine sahip olması gerekmektedir.

Adeziv Materyallerin Kullanım Alanları

Restoratif işlemler için dişlerin preparasyon ilkeleri ilk olarak 20.yy'ın başında Black tarafından tanımlanmıştır (Black, 1917). Mineye adeziv bağlanmanın tanıtılması, restoratif ve minimal invaziv girişimlere talebin artması ve flor içerikli materyallere ulaşımın kolaylaşması operatif diş hekimliğinin gelişimini hızlandırmıştır (Van Meerbeek, Perdigao, Lambrechts, & Vanherle, 1998). Bunun sonucunda mekanik retansiyona olan ihtiyaç azalmış, kalan diş dokusunun korunmasının önemi anlaşılmış ve desteksiz mine dokusunun uzaklaştırılmasına gerek kalmamıştır.

Diş hekimliğinde kullanılan adezivlerin temelde üç önemli rolü vardır. Birincisi adherent/substrat ve restoratif/yapıştırılan materyalin birbirinden ayrılmasını engellemek. İkincisi oluşan stres ve gerilimleri bağlı yüzeylere dağıtmak. Üçüncüsü mine yada dentin yüzeyine yapıştırılan materyal ile arada sızdırmaz bir arayüz oluşturmak. Bu sayede mikrosızıntı, postoperatif hassasiyet ve sekonder çürüklere karşı dayanıklılık artmış olur (Rawls, Wang, & Teixeira, 2012). Kısacası, adezivlerin başarısı bir tarafta diş dokusuna diğer tarafta ise restoratif materyale iyi bir şekilde bağlanmasına bağlıdır.

Çürüğün etyolojisi ve tedavisi hakkında yapılan araştırmalar, adeziv restoratif materyallerin gelişimi adeziv materyallerin kullanım alanını yalnız ön dişlerle kısıtlı kalmaktan çıkarıp birçok adeziv tekniklerde uygulanabilmesini sağlamıştır.

Adeziv materyallerin kullanım yerleri:

- 1- Sınıf 1,2,3,4,5 ve 6 çürük lezyonları
- 2- Dental travmalar/diş kırıkları
- 3- Dişlerin renk ve formunun değiştirilmesi
- 4- Seramik restorasyonların simantasyonu
- 5- Ortodontik braket ve bantların yapıştırılması
- 6- Periodontal splintler
- 7- Eski restorasyonların tamiri
- 8- Çürüksüz servikal lezyonlar
- 9- Post simantasyonu
- 10- Pit ve fissür örtücüler
- 11- Kanal tedavisinde kök kanllarının doldurulması

Mineye Adezyon

Fosforik asitin yüksek konsantrasyonda(%85) endüstride kullanımından etkilenen Buonocore dişteki pit ve fissürlerin örtülmesi için mineyi

pürüzlendirmeyi düşünmüştür (M. G. Buonocore, 1955). Sonrasında araştırmacılar asit uygulama tekniğini geliştirerek diş dokusu ve resin materyal arasında daha dayanıklı ve uzun ömürlü adezyon sağlamayı amaçlamıştır.

Minenin pürüzlendirilmesinde farklı konsantrasyonlarda fosforik asit kullanılmıştır. Yaygın olarak %30-40 aralığında en yaygın ise %37 lik konsantrasyonda kullanılmıştır (Beech & Hardwick, 1978; Gottlieb, Retief, & Jamison, 1982). Asit uygulama süresi başlangıçta 60sn olarak tavsiye edilmiştir. Ancak sonrasında yapılan bağlanma dayanımı çalışmaları sonucunda da 15-60 sn asit uygulamasının benzer sonuçlar verdiği görülmüştür (Crim & Shay, 1987; Nordenvall, Brännström, & Malmgren, 1980). Günümüzde en yaygın uygulama %37'lik fosforik asittin mine dokusu için 30sn dentin dokusu için ise 15 sn uygulanmasıdır.

Mineye adezyonda; asit uygulaması mine yüzeyini pürüzsüz bir halden, pürüzlü ve düzensiz bir yüzeye dönüştürür. Yüzey enerjisini artırır. Adeziv materyel mineye uygulandığında kapiller etkiden dolayı düzensizliklere sızar, penetre olur ve polimerize edildiğinde mikortaglar oluşturarak kenetlenir.

Dentine Adezyon

Dentine adezyon mekanik, kimyasal yada kombine şekilde olabilmektedir. Dentine adezyon birincil olarak adeziv monomerlerin asit uygulaması sonucu açığa çıkan kollojen fibril ağına penetre olmasına dayanır. Ancak asitleme gerektirmeyen fosfat bazlı self-etch adezivler ve cam iyonomer simanların bağlanması, polikarboksilik ya da fosfat monomerler ve hidroksiapatit arasındaki bağlanma sonucu oluşur (Fukuda et al., 2003; Yoshida et al., 2000).

Dentine Bağlanmada Zorluklar

Substrat

Dentin dinamik ve canlı bir dokudur. Bu da onu adezyon için zorlu bir substrat yapar. Dentinin geçirgen bir yapıda oluşu, pulpal basıncın varlığı, kan damarlarının ve dolaşımın etkisi ve tübüllerin çapı ve uzunluğu dentini kompleks hale getirir (Opdam, Feilzer, Roeters, & Smale, 1998; David H Pashley, 1989).

Mineye bağlanma dentine bağlanmadan nispeten daha kolaydır. Dentin dokusu mineden daha az inorganik olmasına karşın yapısında daha fazla organik yapı ve su bulunmaktadır. Minede hacimce %88 inorganik madde, %10 su ve %2 organik madde bulunmaktadır. Dentinde ise hacimce %50 mineral madde, %25 su ve %25 organik madde bulunmaktadır. Bu durumda dentinde adezyonu mineye oranla daha zor ve kompleks hale getirmektedir.

Dentin nemli bir dokudur. Pulpadan mine dentin sınırına doğru düşük ancak devamlı bir sıvı hareketi mevcuttur . Pulpal basınç 25-30 mm Hg ya da 34-40 cm H₂O civarındadır. Dentin tübülleri pulpa ile ilişkide olan dontoblastik uzantıları çevrelerler. Tübüller mine dentin sınırının %1'ini oluştururken, pulpa yüzeyinin %22'sini oluşturmaktadır. Tübüllerin çapı pulpa çevresinde 2,37 µm civarında iken mine sınırında 0,63 µm civarındadır (Marchetti, Piacentini, & Menghini, 1992; David H Pashley, 1989). Preparasyon sonrası kalan dentin kalınlığı bağlanmayı etkilmektedir. Bağlanma dayanımı yüzeyel dentinde, pulpaya yakın olan kısımlardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca derin dentin bölgesinde bulunan kollojenler yüzeyel dentinden daha fazla bozunmaya uğramıştır (Sattabanasuk, Shimada, & Tagami, 2004; Zhang et al., 2014).

Kavite preparasyonunda dentin dokuları aşındırılırken dokudaki organik ve inorganik bileşenler smear tabakasını oluşturur. Bu tabakada temel olarak hidroksiapatit ve bozunmuş kollojen bulunur. Smear tabakası dentin tübüllerinin ağzında smear tıkaçları oluşturur. Smear tabakası dentinin geçirgenliğini %90 oranında azaltır (Ishioka & Caputo, 1989; David H Pashley, 1989). Smear tabakası düşük oranda da olsa dentin sıvısının geçişine izin verir. Smear tabakası asit etkisi ile uzaklaştırılırsa açıkta kalan dentin yüzeyinde sıvı artışı olur. Ancak bu adezyonu olumsuz etkiler. Hidrofobik resinler dentin tübüllerinde uzantılar oluştursalar bile bağlanma gerçekleşmez (Torney, 1978; Van Meerbeek et al., 1998).

Bonding Ajanların İçerikleri

- 1- Asit: %37 fosforik asit
- 2- Primer: HEMA, hidrofilik monomer.
- 3- Çözücü: Su, etanol veya aseton ya da karışımları.
- 4- Adeziv: bis-GMA, TEGDMA veya UDMA gibi hidrofobik monomerler
- 5- Başlatıcılar: Işıkla aktive olanlarda kamforokinon, self-cure ise tersiyer amin
- 6- Doldurucu: Silika
- 7- Diğerleri: Gluteraldehit, flor, paraben, klorheksidin gibi hassasiyet giderici, dezenfekte edici maddeler

Bonding Ajanların Gelişimi

Araştırmacılar 1950'lerde gliserofosforik asit dimetakrilat (GPDM) içerikli bir rezinin hidroklorik asit ile pürüzlendirilen mineye tutunabildiğini belirtmişlerdir. Ancak bu bağlanma suyun varlığında hızlı bir şekilde azalmaktadır (M. Buonocore, Wileman, & Brudevold, 1956). 1982'de

Nakabayashi demineralize dentin yüzeyine ve tübüllerine bonding ajanların sızması ve sonrasında polimerize edilmesi sonucu oluşan yapıyı “hibrit tabaka” olarak tanımlamıştır (Nakabayashi, Kojima, & Masuhara, 1982). Doksanlarda üç aşamalı total-etch sistemler tanıtılmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Bu süreçten sonra bonding ajanların ve uygulama tekniklerinin kullanımının kolaylaştırılmasına, uygulama süresinin azaltılmasına çalışılmaktadır (Sofan et al., 2017). Bonding ajanların başarısısonucunda operatif diş hekimliğinde geçmişten günümüze bir çok bonding ajan geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Araştırmacılar ve klinisyenler için uygun bonding ajanı ve tekniği seçmek zorlaşmaktadır. Formüllerde ve bonding ajanların uygulama tekniklerinde yapılan değişiklikler ve geliştirmeler sonucunda bonding ajanlar jenerasyon olarak sınıflandırılmıştır.

Birinci Jenerasyon

Birinci jenerasyon bonding ajanlara örnek olarak N-fenilglisin glisidil metakrilat(NPG-GMA)komonomeri verilmektedir. Bumonomerdentindeki kalsiyum ile bağ kurarak suya dayanıklı bir şelat oluşturabiliyordu. Ancak in vitro bağlanma dayanımı 2-3 MPA civarındaydı. Bu nedenle mekanik tutuculuğu olmadan kullanımı başarılı sonuçlar vermemiştir (Albers, 1990; M. Buonocore et al., 1956; Jendresen, 1978).

İkinci Jenerasyon

İkinci jenerasyon bonding ajanlarından ilki yapısındaki fosfat grupları ile dentinin ya da smearın yapısındaki kalsiyum iyonları arasında bağ kuran Clearfil Bond System F’tir. 1970’lerin sonunda üretilen bu ajanın yapısında Fenil-P ve Hidroksietil metakrilat(HEMA) bulunmaktaydı. 3M tarafında üretilen Scotchbond ve Kerr tarafından üretilen Bondlite ikinci jenerasyon bonding ajanı olarak geliştirilmiştir. Ancak bağlanma dayanımları 1-5MPA arasındadır. Smear tabakasının varlığı ve bağlanmanın düşük oluşu klinik olarak kullanımını azaltmıştır. Klinik olarak başarı süresi 6 ay ile 2 yıl arasında idi (Asmussen & Munksgaard, 1988; Retief & Denys, 1989; Tyas et al., 1989).

Üçüncü Jenerasyon

Dentin dokusu Fusayama ve ark. tarafından 1979’da diğer araştırmacıların tüm çekincelerine ve pulpada enflamasyona neden olabileceği düşüncesine rağmen asitlendi (Fusayama, Nakamura, Kurosaki, & Iwaku, 1979). Ancak hidrofobik bonding ajanından ötürü istenilen bağlanma sağlanmadı. Clearfil New Bond 1984’te Hidroksietil metakrilat (HEMA) ve 10-Metakriloksi desil dihidrojen fosfat(10-MDP) içeriğiyle birlikte tanıtıldı. Yapısına hem hidrofilik hem de hidrofobik bir monomer katılmış oldu. Bağlanma dayanımı artsa da tatmin edici klinik sonuçlara ulaşamamıştır (Retief, Austin, & Fatti, 1974; Van Meerbeek et al., 1994).

Güncel Teknik ve Jenerasyonlar

Dördüncü Jenerasyon/Üç Aşamalı Total-Etch

Smear tabakasının bir difüzyon bariyeri gibi davranmasından dolayı, bonding ajanının dentin yüzeyine temas edebilmesi için smear tabakasının ya kaldırılması ya da modifiye edilmesi gerektiği düşünülmüştür (Mine et al., 2010; David Henry Pashley, Livingston, & Greenhill, 1978; Yoshihara et al., 2011). Smear tabakasının uzaklaştırılması sonucu dentinde bağlanma dayanımının arttığı görülmüştür. Mine ve dentin dokusunun birlikte asitlendiği bu tekniğe “total-etch ya da etch-and-rinse” adı verilmiştir (Eliades, 1994; Kanca III, 1992).

Asit uygulaması sonucu dentin üzerindeki smear tabakası ya tamamen ya da kısmen ortadan kalkar. Dentin dokusu demineralize olur. Asit intertübüler ve peritübüler dentini demineralize eder. Dentin tübülleri açılır. Mikroporozite artar. Dentin dokusu asit uygulama süresi, asit konsantrasyonu ve uygulanan asite göre değişmekle birlikte 7,5 mikron civarında demineralize olur (Perdigão et al., 1996; Van Meerbeek, Inokoshi, Braem, Lambrechts, & Vanherle, 1992).

All-Bond 2, All-Bond 3 (Bisco), OptiBond FL (Kerr), ve Scotchbond Multi-Purpose (3M) adeziv sistemleri geliştirilmiş ve bu adeziv sistemler dördüncü jenerasyon bonding ajanları ya da üç aşamalı total-etch adezivler olarak tanımlanmıştır. Birinci aşama fosforik asit uygulanması ve yıkanmasıdır. İkinci aşama etanol, aseton ya da su içerisinde çözünmüş hidrofilik monomer uygulanmasıdır. Üçüncü aşama ise çözünmemiş dolduruculu ya da doldurucusuz resin bonding ajanının uygulanmasıdır. Bazı araştırmacılar hidrofobik Bis-GMA ve hidrofilik HEMA içerikli bu üçüncü aşamayı adeziv olarak tanımlamaktadır (Perdigao et al., 2019).

Dentin üzerine asit uygulaması yalnızca smearı çözmekle kalmaz. Dentin dokusunun yüzey enerjisini de değiştirir. Asit etkisi ile dentinde bulunan yüksek yüzey enerjili hidroksiapatit de çözünür. Geriye düşük yüzey enerjili kollojenler kalır. Üç aşamalı sistemdeki primerin esas işlevi dentin dokusunun yüzey enerjisini artırıp bağlanma gücünü artırmaktır (Eliades, 1994; Rosales-Leal, Osorio, Holgado-Terriza, Cabrerizo-Vílchez, & Toledano, 2001).

Primer ve adeziv asitlenmiş dentine penetre olur. Açık dentin tübüllerine sızarak rezin uzantıları(rezin tag) oluştururlar. İntertübüler dentine penetre olarak hibrit tabaka ya da interdifüzyon zonu oluşur (Perdigao et al., 2019).

Beşinci Jenerasyon/İki Aşamalı Total-Etch

Araştırmacılar ve üreticiler üç aşamalı total-etch tekniğinin gelişiminden sonra bonding protokolünü basitleştirmeyi amaçlamışlardır. Bu nedenle piyasaya iki aşamalı total-etch ya da beşinci jenerasyon

bonding sistemler sürülmüştür. Bu sistemde asit uygulama aşaması yine vardır. Ancak ayrı bir primer ve bonding uygulaması yerine primer ve bond tek şişe/aşamada uygulanmaktadır. Hidrofilik primer, hidrofobik bonding ajan ve çözücüler karıştırılmıştır.

Altıncı Jenerasyon/İki Aşamalı Self-Etch

Alternatif bir bonding ajanı olarak iki aşamalı self-etch adeziv sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerde primer görevi gören asidik monomer ve hidrofobik çözücüsüz bonding ajan bulunur. Asidik primer fosfat veya karboksil içeriğe sahiptir. Bu sayede hem mine ve dentin dokusu asitler hem de primer görevi görür. Altıncı jenerasyon sistemler mine ve dentin aynı anda asidik etki ile pürüzlendirilip rezin taglar içerisine ulaşan smear tıkaçlarının oluşturulmasına dayanır (Perdigão et al., 1997; Watanabe, Nakabayashi, & Pashley, 1994).

Adeziv tekniğin basitleştirilmesinde yıkama ve kurutma basamaklarının çıkarılması dentine bağlanma dayanımını olumsuz etkileyen aşırı kurutma ve aşırı nemli bırakma ihtimalini de ortadan kaldırmıştır. Su monomerlerin iyonize olması ve diş dokularının çözünmesi için asidik primerin bir bileşenidir. Ancak bu durum yapıyı hidrolitik bozunmaya daha açık hale getirmektedir (Fukuoka et al., 2011; Tay & Pashley, 2003).

Self-etch bonding ajanlar ph derecelerine göre güçlü ($\text{pH} < 1$), orta derecede güçlü ($\text{pH} \approx 1.5$), hafif ($\text{pH} \approx 2$) ve ultra hafif ($\text{pH} \geq 2.5$) olarak sınıflandırılmaktadır. Mine dokusunu yeterince pürüzlendiremedikleri, çok iyi bağlanamadıkları için ph' yüksek olan adezivler başarısız olabilmektedir. Ancak bu adezivler dentinde diğerlerine göre daha başarılı olabilmektedir (De Munck, 2004; Peumans, De Munck, Van Landuyt, & Van Meerbeek, 2015; Tay & Pashley, 2001).

Yedinci Jenerasyon/Tek Aşamalı Self-Etch

Adeziv sistemlerin uygulanmasını kolaylaştırmak için yapılan geliştirmeler sonucu tek aşama sistemler geliştirilmiştir. Tek aşama sistemler asitleme, primer uygulaması ve bonding ajan tek şişede birleştirilmiştir. Tek aşama self-etch sistemlerin ph'ı klinik başarısını etkileyen önemli faktörlerdendir (Tay, Pashley, Yiu, Sanare, & Wei, 2003). Ayrıca birkaç tabaka şeklinde uygulanması dentindeki bağlanma dayanımını artırır, mikrosızıntıyı azaltır (Ito et al., 2005). Bu sistemlerde geleneksel adezivlerden farklı olarak polimerize edilmemiş monomerler buunmakta ve direkt olarak kompozitlerle temas etmektedir.

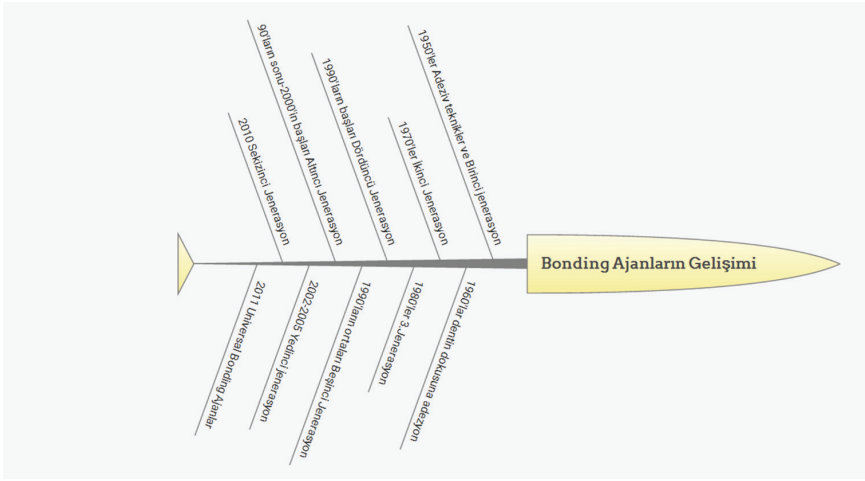
Sekizinci Jenerasyon/Tek Aşamalı Self-Etch

Hem ışıkla hem de kimyasal olarak polimerize olabilen ve Futurabond DC (Voco) örneğindeki gibi nano boyutlu doldurucularla güçlendirilmiş bonding ajanlardır. Bu sayede ışığın az ualtı bölgelerde daha iyi

polimerizasyon sağlanabilmektedir. Doldurucuları sayesinde daha kalın bir film tabakası oluşturarak kompozit polimerizasyon streslerine dayanabilmekte ve mekanik özelliklerini artırabilmektedir (Joseph, Yadav, Satheesh, & Rahna, 2013; Mishra, Koul, Upadhyay, & Abdullah, 2020).

Üniversal Adezivler

Diş hekimleri adezivleri tavsiye edilen tekniklere uygun olarak kullanmaktaydı. Universal adezivlerin geliştirilmesi sonucunda aynı bonding ajanı farklı adezyon yöntemlerinde/stratejilerinde kullanmaya başladılar. Üniversal adezivlerde yedinci jenerasyonlar gibi tek şişe olarak kullanılmaktadır. Üniversal adezivlerin yedinci jenerasyonlardan en büyük farkı hidroksiapatit ile iyonik bağ yapabilen 10-MDP ve diğer monomerleri içermesidir (Hanabusa et al., 2012; Tian et al., 2016; Yoshihara et al., 2011).



Şekil 1: Bonding Ajanların Gelişimi

Tablo 1: Günümüzde Kullanılan Bonding Ajanların Uygulama Basamakları ve Ürünler

<i>Total-Etch Sistemler</i>		<i>Self-Etch Sistemler</i>	
<i>Üç Aşamalı Total-Etch</i>	<i>İki Aşamalı Total-Etch</i>	<i>İki Aşamalı Self-Etch</i>	<i>Tek Aşamalı Self-Etch</i>
1-Asit a) Mine asitlenir ve 15 sn beklenir. b) Ardından dentin asitlenir ve 15 sn beklinir. c) Mine ve dentin 15 sn yıkanır. d) Dentin nemli kalacak şekilde 3-5 sn kurutulur.	1-Asit a) Mine asitlenir ve 15 sn beklenir. b) Ardından dentin asitlenir ve 15 sn beklinir. c) Mine ve dentin 15 sn yıkanır. d) Dentin nemli kalacak şekilde 3-5 sn kurutulur.	1-Asidik Primer a) Mine ve dentin yüzeyine 20 sn hafif sürtme hareketi ile uygulanır. b) Hafif hava ile 3-5 sn inceltilir.	1-Asit,Primer ve Bond a) Mine ve dentin yüzeyine 15 sn hafif sürtme hareketi ile uygulanır. (birkaç tabaka uygulanabilir) b) Hava ile 3-5 sn kurutulur c) Işıklı 10 sn polimerize edilir.
2-Primer a) Asitlenmiş mine ve dentin yüzeyine 15 sn hafif sürtme hareketi ile uygulanır. b) 3-5sn boyunca hafif hava ile kurutulur.	2-Primer ve Bond a) Asitlenmiş mine ve dentin yüzeyine 15 sn hafif sürtme hareketi ile uygulanır. b) Hafif hava ile 3-5 sn inceltilir. c) Işıklı 10 sn polimerize edilir.	2-Bond a) Mine ve dentin yüzeyine 20 sn hafif sürtme hareketi ile uygulanır. b) Hafif hava ile 3-5 sn kurutulur. c) Işıklı 10 sn polimerize edilir.	
3-Bond a) Primer uygulanmış mine ve dentin yüzeyine 15 sn hafif sürtme hareketi ile uygulanır. b) Hafif hava ile 3-5 sn inceltilir. c) Işıklı 10 sn polimerize edilir.			
Optibond FL(Kerr) Adper Scotchbond Multi-Purpose (3M ESPE)	Single Bond (3M ESPE) Prime & Bond NT (Dentsply)	Adper Prompt (3M SPE) Clearfil SE Bond (Kuraray)	Clearfil S3 Bond (Kuraray) Futurabond DC (VOCO) Adper Easy Bond Self Etch (3M ESPE)

Kaynakça

- Albers, H. (1990). Dentin-resin bonding. *Adept Report*, 1, 33-34.
- Asmussen, E., & Munksgaard, E. (1988). Bonding of restorative resins to dentine: status of dentine adhesives and impact on cavity design and filling techniques. *International dental journal*, 38(2), 97-104.
- Beech, D., & Hardwick, J. (1978). Mechanism of adhesion of polymers to acid-etched enamel: Effect of acid concentration and washing on bond strength. *Journal of Oral Rehabilitation*, 5(1), 69-80.
- Black, G. V. (1917). *A Work on operative dentistry v. 2 (Vol. 2): Medico-dental publishing Company*.
- Buonocore, M., Wileman, W., & Brudevold, F. (1956). A report on a resin composition capable of bonding to human dentin surfaces. *Journal of dental research*, 35(6), 846-851.
- Buonocore, M. G. (1955). A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *Journal of dental research*, 34(6), 849-853.
- Crim, G., & Shay, J. (1987). Effect of etchant time on microleakage. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 54(5), 339-340.
- De Munck, J. (2004). An in vitro and in vivo study on the durability of biomaterial-tooth bonds. PhD dissertation, Katholieke Universiteit Leuven.
- Eliades, G. (1994). Clinical relevance of the formulation and testing of dentine bonding systems. *Journal of dentistry*, 22(2), 73-81.
- Fukuda, R., Yoshida, Y., Nakayama, Y., Okazaki, M., Inoue, S., Sano, H., . . . Van Meerbeek, B. (2003). Bonding efficacy of polyalkenoic acids to hydroxylapatite, enamel and dentin. *Biomaterials*, 24(11), 1861-1867.
- Fukuoka, A., Koshiro, K., Inoue, S., Yoshida, Y., Tanaka, T., Ikeda, T., . . . Van Meerbeek, B. (2011). Hydrolytic stability of one-step self-etching adhesives bonded to dentin. *Journal of Adhesive Dentistry*, 13(3), 243.
- Fusayama, T., Nakamura, M., Kurosaki, N., & Iwaku, M. (1979). Non-pressure adhesion of a new adhesive restorative resin. *Journal of dental research*, 58(4), 1364-1370.
- Garg, N., & Garg, A. (2015). Bonding Agents and Techniques. In N. Garg & A. Garg (Eds.), *Textbook of operative dentistry* (3 ed., pp. 233-251). New Delhi 110 002, India: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Gottlieb, E., Retief, D., & Jamison, H. (1982). An optimal concentration of phosphoric acid as an etching agent. Part I: Tensile bond strength studies. *The Journal of prosthetic dentistry*, 48(1), 48-51.
- Hanabusa, M., Mine, A., Kuboki, T., Momoi, Y., Van Ende, A., Van Meerbeek, B., & De Munck, J. (2012). Bonding effectiveness of a new 'multi-mode' adhesive to enamel and dentine. *Journal of dentistry*, 40(6), 475-484.

- Ishioka, S., & Caputo, A. (1989). Interaction between the dentinal smear layer and composite bond strength. *The Journal of prosthetic dentistry*, 61(2), 180-185.
- Ito, S., Hashimoto, M., Wadgaonkar, B., Svizero, N., Carvalho, R. M., Yiu, C., . . . Nishitani, Y. (2005). Effects of resin hydrophilicity on water sorption and changes in modulus of elasticity. *Biomaterials*, 26(33), 6449-6459.
- Jendresen, M. (1978). Clinical Performance Of A New Composite Resin For Class-V Erosion. Paper Presented At The Journal Of Dental Research.
- Joseph, P., Yadav, C., Satheesh, K., & Rahna, R. (2013). Comparative evaluation of the bonding efficacy of sixth, seventh and eighth generation bonding agents: An in vitro study. *Int Res J Pharm*, 4(9), 143-147.
- Kanca III, J. (1992). Resin bonding to wet substrate. I. Bonding to dentin. *Quintessence International*, 23(1).
- Kinloch, A. (1987). Mechanisms of adhesion. In *Adhesion and Adhesives* (pp. 56-100): Springer.
- Latta, M. A., & Barkmeier, W. W. (1998). Dental adhesives in contemporary restorative dentistry. *Dental Clinics of North America*, 42(4), 567-577.
- Marchetti, C., Piacentini, C., & Menghini, P. (1992). Morphometric computerized analysis on the dentinal tubules and the collagen fibers in the dentine of human permanent teeth. *Bulletin du GIRSO*, 35(3-4), 125-129.
- Materials, T. A. S. f. T. a. (2004). Standard Terminology of Adhesives. In (pp. 1-12). West Conshohocken, United States: The American Society for Testing and Materials.
- Mine, A., De Munck, J., Cardoso, M. V., Van Landuyt, K., Poitevin, A., Kuboki, T., . . . Van Meerbeek, B. (2010). Enamel-smear compromises bonding by mild self-etch adhesives. *Journal of dental research*, 89(12), 1505-1509.
- Mishra, A., Koul, M., Upadhyay, V. K., & Abdullah, A. (2020). A comparative evaluation of shear bond strength of seventh-and eighth-generation self-etch dentin bonding agents in primary teeth: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 13(3), 225.
- Nakabayashi, N., Kojima, K., & Masuhara, E. (1982). The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *Journal of biomedical materials research*, 16(3), 265-273.
- Nordenvall, K., Brännström, M., & Malmgren, O. (1980). Etching of deciduous teeth and young and old permanent teeth: a comparison between 15 and 60 seconds of etching. *American journal of orthodontics*, 78(1), 99-108.
- Opdam, N., Feilzer, A., Roeters, J., & Smale, I. (1998). Class I occlusal composite resin restorations: in vivo post-operative sensitivity, wall adaptation, and microleakage. *American journal of dentistry*, 11(5), 229-234.
- Pashley, D. H. (1989). Dentin: a dynamic substrate-a review. *Scanning microscopy*, 3(1), 19.

- Pashley, D. H., Livingston, M., & Greenhill, J. (1978). Regional resistances to fluid flow in human dentine in vitro. *Archives of Oral Biology*, 23(9), 807-810.
- Perdigão, J., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B., Tomé, Â. R., Vanherle, G., & Lopes, A. B. (1996). Morphological field emission-SEM study of the effect of six phosphoric acid etching agents on human dentin. *Dental Materials*, 12(4), 262-271.
- Perdigão, J., Lopes, L., Lambrechts, P., Leitão, J., Van Meerbeek, B., & Vanherle, G. (1997). Effects of a self-etching primer on enamel shear bond strengths and SEM morphology. *American journal of dentistry*, 10(3), 141-146.
- Perdigao, J., Walter, R., Miguez, P., & Swift, E. (2019). Fundamental concepts of enamel and dentin adhesion. In *Sturdevant's art and science of operative dentistry* (pp. 136-169). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Peumans, M., De Munck, J., Van Landuyt, K., & Van Meerbeek, B. (2015). Thirteen-year randomized controlled clinical trial of a two-step self-etch adhesive in non-carious cervical lesions. *Dental Materials*, 31(3), 308-314.
- Rawls, H. R., Wang, Q., & Teixeira, E. (2012). Bonding and Bonding Agents. In K. J. Anusavice, C. Shen, & H. R. Rawls (Eds.), *Phillips' science of dental materials* (12 ed., pp. 257-274). United States: Elsevier Health Sciences.
- Retief, D., Austin, J., & Fatti, L. (1974). Pulpal response to phosphoric acid. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 3(3), 114-122.
- Retief, D., & Denys, F. (1989). Adhesion to enamel and dentin. *American journal of dentistry*, 2, 133-144.
- Rosales-Leal, J. I., Osorio, R., Holgado-Terriza, J. A., Cabrerizo-Vílchez, M. A., & Toledano, M. (2001). Dentin wetting by four adhesive systems. *Dental Materials*, 17(6), 526-532.
- Rueggeberg, F. (1991). Substrate for adhesion testing to tooth structure—Review of the literature: A report of the ASC MD156 Task Group on Test methods for the adhesion of restorative materials Accredited standards committee MD156 for dental materials and devices. *Dental Materials*, 7(1), 2-10.
- Sattabanasuk, V., Shimada, Y., & Tagami, J. (2004). The bond of resin to different dentin surface characteristics. *Operative Dentistry-University Of Washington*, 29, 333-341.
- Sofan, E., Sofan, A., Palaia, G., Tenore, G., Romeo, U., & Migliau, G. (2017). Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di stomatologia*, 8(1), 1.
- Söderholm, K.-J. (1991). Correlation of in vivo and in vitro performance of adhesive restorative materials: a report of the ASC MD156 Task Group on Test Methods for the Adhesion of Restorative Materials. *Dental Materials*, 7(2), 74-83.

- Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2001). Aggressiveness of contemporary self-etching systems: I: Depth of penetration beyond dentin smear layers. *Dental Materials*, 17(4), 296-308.
- Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2003). Have dentin adhesives become too hydrophilic? *Journal-Canadian Dental Association*, 69(11), 726-732.
- Tay, F. R., Pashley, D. H., Yiu, C. K., Sanares, A. M. E., & Wei, S. H. (2003). Factors Contributing to the Incompatibility Between Simplified-step Adhesives and Chemically-cured or Dual cured Composites. Part I. Single-step Self-etching Adhesive. *Journal of Adhesive Dentistry*, 5(1).
- Tian, F., Zhou, L., Zhang, Z., Niu, L., Zhang, L., Chen, C., Fu, B. (2016). Paucity of nanolayering in resin-dentin interfaces of MDP-based adhesives. *Journal of dental research*, 95(4), 380-387.
- Torney, D. L. (1978). The retentive ability of acid-etched dentin. *The Journal of prosthetic dentistry*, 39(2), 169-172.
- Tyas, M., Burns, G., Byrne, P., Cunningham, P., Dobson, B., & Widdop, F. (1989). Clinical evaluation of Scotchbond™ three-year results. *Australian Dental Journal*, 34(3), 277-279.
- Van Meerbeek, B., Inokoshi, S., Braem, M., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1992). Morphological aspects of the resin-dentin interdiffusion zone with different dentin adhesive systems. *Journal of dental research*, 71(8), 1530-1540.
- Van Meerbeek, B., Lambrechts, P., Inokoshi, S., Braem, M., & Vanherle, G. (1992). Factors affecting adhesion to mineralized tissues. *Operative dentistry*, 111-124.
- Van Meerbeek, B., Perdigao, J., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1998). The clinical performance of adhesives. *Journal of dentistry*, 26(1), 1-20.
- Van Meerbeek, B., Peumans, M., Verschueren, M., Gladys, S., Braem, M., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1994). Clinical status of ten dentin adhesive systems. *Journal of dental research*, 73(11), 1690-1702.
- Watanabe, I., Nakabayashi, N., & Pashley, D. H. (1994). Bonding to ground dentin by a phenyl-P self-etching primer. *Journal of dental research*, 73(6), 1212-1220.
- Yoshida, Y., Van Meerbeek, B., Nakayama, Y., Snauwaert, J., Hellemans, L., Lambrechts, P., Wakasa, K. (2000). Evidence of chemical bonding at bio-material-hard tissue interfaces. *Journal of dental research*, 79(2), 709-714.
- Yoshihara, K., Yoshida, Y., Hayakawa, S., Nagaoka, N., Irie, M., Ogawa, T., . . . Minagi, S. (2011). Nanolayering of phosphoric acid ester monomer on enamel and dentin. *Acta Biomaterialia*, 7(8), 3187-3195.
- Zhang, L., Wang, D.-y., Fan, J., Li, F., Chen, Y.-j., & Chen, J.-h. (2014). Stability of bonds made to superficial vs. deep dentin, before and after thermocycling. *Dental Materials*, 30(11), 1245-1251.



1 Veteriner Hekim, ORCID ID: 0000-0001-6570-2538

2 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi A.D., ORCID ID: 0000-0002-3712-

ETİK VE AHLAK

1.1 Etik

Etik kelimesi yunanca “ethos” sözcüğüne dayanmaktadır. Bu sözcük insanın esas yeri, memleketi, geçmişten gelen birikimi, hep gittiği, sığındığı yer anlamındadır (Mahmutoğlu 2009). Batı dillerinde ethos “karakter” anlamında yani kişiye özgü demektir. Platon ethos’ a “alışkanlık” demiş, Aristoteles ise benzer şekilde “huy” olarak nitelendirmiştir. Felsefenin bir dalı olan etik sözcüğünün asıl anlamı ise “kişi ile ilgili olandır” (İyi ve Tepe 2019).

İnsan yeryüzünde kendini bilme sorumluluğu verilen tek canlıdır ve bu durum onu bilgi arayışına götürmektedir. Bu arayış ise etiğe olan ihtiyacı doğurmaktadır. “Etik bilgiyi” göz ardı ederek kurulan insan ilişkileri ile şekillenen günümüz dünyasında, pek çok “Etik sorun” mevcuttur. Sokrates’in “Kendini bil!” sloganı “İnsan için bilginin önemine” ve “Her bilginin önce kendini bilmekten geçtiğine” vurgu yapmaktadır. Bu kendini bilme hali “Doğru” ve “İyi” olanın nasıl yaşanacağı ile ilgilidir. Kısacası etiğin bu kadar gerekli olmasının en önemli sebebi insanı insan yapan, onu diğer canlılardan ayıran özelliği ile ilgileniyor olmasıdır (İyi ve Tepe 2019).

Etik kavramı belirli bir yer ve zamanın ötesinde olan, evrensel, sorgulayıcı bir kavramdır (Tepe 2003). Yaşam ile ilgili her konuda düşünen, yapılması ve yapılmaması gerekeni, doğru ve yanlış ayıran “bilgisel” bir disiplindir (Mahmutoğlu 2009). Etiğin bilgisel bir disiplin olma nedeni bu normları bilgi süzgecinden geçirmesidir. “Doğru ve dürüst ol!” değer yargısı ile “Bu durumda ne yapmak doğrudur?” aynı ifadeler değildir. İlk cümle talep edilen, nesnesi olmayan genel bir normdur. İkinci ise belirli bir zamanda, belirli bir kişiye özel, cevabı eşsiz olan, bir normu bilgi ile destekleyerek gerçekleştirilecek olan bir eylemdir (Tepe 2003).

Etik bilgiyi mi hedefler eylemi mi? Bu sorunun cevabı hem bilgi hem eylemdir. Etik yaşam ile ilgili bir kavramdır. Bilginin eylemden bir farkı yoktur. Bir “Bilme” etkinliğidir (Tepe 2003). Fakat bilmek tek başına yeterli değildir. Sadece “Adaletli olmak gereklidir.” bilgisine sahip olmakla adaletli olunmamaktadır bunun için eyleme de geçmek gerekmektedir (Tepe 2016). Etik ne tamamen bilgi ne de tamamen eylemdir. Amacı, eyleme yönelik teorik bilgiler ortaya koymaktır (Tepe 2003).

İnsanın görevi sadece hayatta kalma mücadelesi değildir. Aristoteles’in de dediği gibi insanı diğer canlılardan farklı kılan “kendine özgü bir yaşam”, “eylem yaşamı” sürdürmesidir. Bu durum onun etik bir varlık olduğunu göstermektedir. Dünya var oldukça, insan ilişkileri, sayısız soru ve sorunlarda var olacaktır. Etik kavramı da bu düzende varlığını koruyacak ve bu ortamda olan bitenin bilgisini aramaya devam edecektir (İyi ve Tepe 2019).

1.2 Ahlak

Kişi içine doğduğu toplumun ahlakının bir parçası olmaktadır. İnsanın refahı için iyi ve doğru tutumları buyruklar, yasaklar, uyarılar, çağrılar şeklinde açıklayan kavramdır. Ahlaklılık kavramı ise kişinin iyi, doğru olma istediğidir. Ahlaki yetkinliğe sahip kişiler tutum ve davranışlarını sadece kendini değil toplumu, diğer insanları da düşünerek sergilemektedir. Ahlaki değerlendirmelerde etik değerlendirmeler gibi vicdan ve sorumluluk kavramını esas almaktadırlar. (Mahmutoğlu 2009).

Özgürlük, dürüstlük, adaletli olmak gibi bazı temel değerler dışında ahlak kavramı toplumlara, dönemlere göre farklılık gösteren değer yargılarıdır. Ahlak daha yerel bir kavram olmasına rağmen evrensel kuralların ilk adımı sayılmaktadır (Mahmutoğlu 2009).

1.3 Etik ve Ahlak

Etik ve ahlak benzerlikleri ve farklılıkları olan kavramlardır. Genel anlamda özetlersek etik usul, biçim ile ahlak ise esas ve içerik ile ilgilenmektedir (Mahmutoğlu 2009). Ahlak “Onurlu olmak” gibi değer yargılarını belirlerken, etik “Onur” tanımının bilgisini araştırmaktadır. Ahlak yere, zamana göre değişen olgulardır. Hatta toplumdan topluma, kişiden kişiye bile değişiklik göstermektedir. Etik yer ve zamanın ötesinde, sorgulayıcı, bilgi arayıcıdır (İyi ve Tepe 2019).

Ahlak yerel, etik evrensel bir kavramdır (Mahmutoğlu 2009). Yalan söylemek kötüdür denildiği zaman ahlaki bir yargıdan bahsedilir, etik ise bu yargının her zaman her yerde doğru olup olmadığı bilgisine ulaşmaya çalışmaktadır (İyi ve Tepe 2019). Peki yalan söylemek her zaman kötü müdür? Bir değer bilgisine ulaşmak gereklidir. Etik, bizim içine doğduğumuz bu değer yargılarının düşünce süzgecinden geçmesini sağlamaktadır (Kuçuradi 1988).

İnsan sürekli karar vermesi gereken, yaşamda karşılaşılan sorunlara çözüm arayan, sorgulayan bir canlıdır. Etik ve ahlak bu arayışlara ışık tutan iki kavramdır. Etiksiz ahlak, ahlak olmadan da etik düşünülemez (Mahmutoğlu 2009).

2.GIDA ETİĞİ

2.1 Gıda Etiği Nedir?

İnsan hayatındaki yeri ve önemi sebebi ile Tablo 2.1’ de gösterildiği gibi bir dizi özellik, gıda endüstrilerini diğer endüstrilerden ayırmaktadır. Bu durum gıda etiğinin ayrı ve tutarlı bir akademik disiplin haline gelmesini haklı çıkarmaktadır.

Tablo 2.1. Gıda ile ilgili etik kaygılar (Mepham 2000)

Gıdanın Önemi	Gıda insan yaşamının devamlılığını sağlamada en temel ihtiyaçtır.
	Gıda üretimi canlı kaynakların sömürülmesine dayanan organik bir süreçtir.
	Sürdürülebilir gıda sağlanması besinlerin geri dönüşümüne ve ekolojik dengeye bağlıdır.
Gıda İle İlgili Etik Kaygılar	Mevcut gıda kaynaklarının insan ihtiyaçlarını karşılayamaması
	Tarım ticaretinin kırsal istihdam üzerine etkisi.
	Modern tarımın ve biyoteknolojilerin hem insan hem de hayvan refahına olan etkileri.
	Yoğun üretimin sürdürülebilirliğe olan etkisi
	Gelişen teknolojiye bağlı olarak insanların gıda estetiğine önem vermesi

Gıda Etiği küreselleşen dünyamızın vazgeçilmez bir parçasıdır (Ingensiep ve Meinhardt 2010). Günlük konuşmada gıda ile ilgili uyarılar, tavsiyeler, yasaklar ve “bu doğal bir üründür” gibi daha az etik bilgiler yer almaktadır. Fakat insanlar bu kişisel etik problemler haricinde küresel açlık, hayvan istismarı, adil olmayan ticaret, obezite gibi daha birçok problemle karşı karşıya kalmaktadırlar. Gıda üretimi ve gıda ürünleri ile ilgili konular dün, bugün ve yarın devam edecektir. Özellikle günümüzde üretici ve tüketici arasındaki iletişimin azalması sebebiyle, gıda etiğinin önemi her zamankinden daha fazladır. Akademik olarak gıda etiği, gıda üretimi, tüketimi ilgili karmaşık sorunlara eleştirel analizler getirmek ve insanların bu durumlarla baş etmesine yardımcı olmak için vardır. Bunun yanı sıra akademik bir disiplin olan gıda etiği basit şekilde “İyi gıda nedir?” sorusunun cevabını arar. Bu sorunun cevabı zordur çünkü gıda her şeyden biraz demektir. Gıda, doğaya ve kültürlerle aittir, hem el emeği hem ileri teknoloji içerir, kimileri için geçim kaynağıdır, kimileri için sağlık ve zevk anlamına gelir. Bu sebeple çok çeşitli etik kaygılara yol açmaktadır (Korthals 2015). Gıda sistemlerinin etik ifadesi altında incelenmesi bu sistemleri, insanların birikmiş ahlaki standartlarına, doğru davranışa, sosyal adalete ve sürdürülebilirlik prosedürlerine uygun hale getirmek demektir (Thompson 2016).

2.2 Gıda Etiğinin Doğuşu

Gıda tüketimi ile ilgili yaşanan ahlaki endişe, ahlakın varlığı kadar eskiye dayanmaktadır. Bununla birlikte gıda tüketimi ve üretim süreçleri tarih boyunca eleştirilmektedir. Malthus’a göre, insanlardaki yeme eğilimi elindekilerinin ötesine geçme arzusu şeklindedir. İnsanların gıda tüketimine belirli sınırlar getirmemesi, artan nüfus ile gıda üretimi arasında uyumsuzluğa sebep olmaktadır. Bu yüzden gıda etiği, etik için bir model sağlamaktadır. (Zwart 2000).

Gıda etiğini destekleyen toplumsal hareketler son yıllarda varlığını göstermiş olsa da gıda etiği sorunları çok daha eskiye dayanmaktadır. 1962’de yayınlanmış olan *Sessiz Bahar* kitabı çevre bilincinin başlangıcı niteliğinde kabul edilmektedir. Bu kitap kimyasal ilaçların gıda üretiminde kullanımına ilişkin problemleri gündeme getirmektedir. Harrison tarafından 1964’te *Hayvan Makineleri* kitabı, yeni nesil hayvan üretim sistemlerinde, hayvanların gördüğü muameleyi eleştirmektedir (Thompson 2016).

Günümüzde de , kaliteli gıdaya olan ilginin arttığı açıkça görülmektedir. Yemek yeme eyleminden gelir elde eden kısımda azımsanmayacak derecededir. Bu durumda, adil, doğru, sürdürülebilir bir üretim ve tüketim sistemi için “Gıda Etiği” kaçınılmazdır (Thompson 2016).

3.GIDA ETİĞİ NEDEN GEREKLİDİR?

“Bilmediğin gıdayı tüketme!” “Helal sertifikalı gıda tüket!” “Sebze tercih etmelisin!” “Et yemelisin!” Bu örneklerde görüldüğü gibi farklı tercihleri ve farklı tüketim seçenekleri ile insan ne yerse odur (Thompson 2015). Gıda insan varlığının en temel yapısıdır ve etik ile herhangi bir ilişkisinin olmaması düşünülemez (Mephram 2000). Hatta bir açıdan “Gıda Etiği” etiğin kendisinden bile daha fazla felsefi öneme sahiptir (Thompson 2015).

Tüketici olarak lezzetli yiyecekler yemek, doğru diyeti uygulamak tek amacımız değildir. Mesela almayı düşündüğünüz bir gıdanın üretiminde çocuk işçilerin çalıştığını öğrendiğimizde yine de o gıdayı alır mıyız? (Costa 2018). İnsanlar bilinçlendikçe tükettikleri gıdaya sadece bir yiyecek gözüyle bakmamaya başlamakta ve gıdanın geçtiği süreçleri sorgulamaktadır. Bu tüketici profili “Etik Tüketici” olarak adlandırılmaktadır. Etik tüketici ile etik ürüne olan talep artmış ve buna cevap olarak “Etik Ticaret” “Adil Ticaret” kavramı ortaya çıkmıştır. (Hekimci 2010).

Tüketiciler ve üreticiler doğru-yanlış ayrımı yapması gereken birçok etik yargı ile karşılaşmaktadır. Ayrıca teknolojinin gelişmesi ile beraber sürekli yeni etik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Tüketici sorumlulukları bireyin kendisini ve yakın çevresini etkilerken, üreticilerin eylemleri milyonları etkilemektedir. Bu sebeple gıda çalışmalarında etik öğretimi, toplumun yararına olacaktır (Costa 2018).

4.GIDA ETİĞİ KONULARI

Küreselleşen dünyamızda teknolojik imkanlar sürekli gelişim göstermektedir. Buna paralel olarak tüketici bilinci artmakta, tercihleri ve beklentisi değişmektedir. Gelişen teknoloji ve değişen dünya düzeni, insanın temel ihtiyacı olan gıda endüstrisini de etkilemekte dolayısıyla avantajları ile birlikte birçok etik konu ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda gıda etiği konuları üretim ve tüketim ile ilgili konular, bireysel konular, sosyolojik konular ve diğer konular olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır.

4.1 Üretim ve Tüketimle İlgili Konular

4.1.1. Sürdürülebilirlik ve etik

Dünyanın, herkes için belirli bir gıda sağlama kapasitesinin olması, kaynakların kullanım sınırı ve iyi yaşam sunma kabiliyetinin sağlanması açısından sürdürülebilirlik çok önemlidir. (McElhatton 2018). Sürdürülebilirliğin amaçları doğanın kurallarını yıkmamak, geri dönüşümlü ve bilgi verici ambalaj, çiftlikten sofraya kadar kontrollü enerji kullanımı, tüketicinin bilinçlendirilmesi, güvenli gıda, gıda israfının önüne geçilmesi şeklindedir. (Lazarides ve Goula 2018). Sanayileşmiş dünya düzeninde, insanlar paylarına düşenden çok daha fazlasını tüketmektedir. Esas soru bunun gerekli olup olmadığıdır (McElhatton 2018).

4.1.2. Tüketim etiği

Tüketim etiğine uyulmaması insan ve çevre sağlığı açısından bazı olumsuzluklara neden olmaktadır. Tüketimde aşırıya kaçılması ile ortaya çıkan obezite, diyabet, gibi hastalıklar halk sağlığını tehdit ederken, tüketilen gıdaların ambalajları ve üretiminde harcananlar ise çevreyi kirletmektedir. Aşırı tüketim hali kaynak yetersizliğine sebep olduğu için sürdürülebilir bir gıda sistemini engellemektedir (Lazarides ve Goula 2018). Her tüketicinin diğer insanlara ve topluma karşı sorumluluğu olduğunu düşünürsek, bu tüketim şekli daha aç olan insanlar için de duyarsızlık örneği olmaktadır (McElhatton 2018).

4.1.3. İyi tüketme özgürlüğü

Günümüzde insanlar geleneksel gıda alışkanlıklarını bırakmakta, gıdalar beslenme dışındaki amaçlara da hizmet etmektedir. Tüketiciler, sağlıklı gıdaları, lezzetli gıdalara tercih etme konusunda daha bilinçlidirler. Bu tüketiciler sayesinde, daha iyi ve sağlıklı gıda elde edilmesi için gıda endüstrisine etiketleme gibi yeni sistemler gelmekte, bu sistemlerin doğru ve sistematik ilerlemesi sağlanmaktadır (McElhatton 2018).

4.1.4. Etiketleme

Gıdaların etiketlenmesi, risklerin azaltılması ve tüketicinin bilgilendirilmesi için iyi bir iletişim aracıdır (Yavuz-Duzgun ve ark 2018). Ancak bir gıdanın içerisinde bulunan tüm bileşenlerin birebir yazılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle etiketleme sistemi, ekonomik sebeplerden dolayı sadece tercihleri benzer olan büyük gruplara hitap etmekte buda etik kaygıya sebep olmaktadır. (Brom 2000). Bir diğer sorun etiketlerin yanıltıcı olma ihtimalidir. Örneğin, tüketici etikette az yağlı olduğu belirtilen ürünü tercih ederek sağlıklı bir seçim yaptığını düşünmektedir. Fakat yağ oranı düşük tutulurken şeker miktarı fazla olabilmekte ve bu durum ürünü sağlıksız kılabilir. Etiketleme sisteminde yaşanan problemler “Tüketicinin etikete olan güveni kötüye kullanılıyor mu ?” sorusunu akla getirmektedir (Schrempf-Stirling 2018).

4.1.5. Gıda katkı Maddeleri

Gıda katkı maddeleri son yıllarda gıda endüstrisinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Doğal veya yapay olan bu katkı maddeleri gıdanın görüntüsü, lezzeti, işlenmesi vb. amaçlara hizmet ederken yalnızca %5 gibi bir kısmı tüketicilerin zehirlenmesini önlemek için güvenlik amacı ile kullanılmaktadır . Bu maddeler sadece teknolojik gereksinimlerde, sağlık açısından zararlı değilse ve tüketici etiketlerde şeffaf bir şekilde bilgilendiriliyorsa tercih edilmelidir (Mephram 2019).

4.1.6. Gıda endüstrisinin çevresel ayak izi

Dünya üzerindeki arazinin % 40'ı insanlara gıda sağlamak için kullanılmaktadır. İnsanların gıda talebinin çevreye büyük maliyetleri vardır ve gıda üretiminin her aşaması ekosistemi olumsuz etkilemektedir. (Schrempf-Stirling 2018). Etik temelli bir gıda sistemi için tarımda zararlılar ile mücadele ve kaynak yönetimi birlikte yürütülmelidir. Bu şekilde gıdalar, belirli miktarda kaynak kullanarak üretilecek, çevreye zarar azalacak ve gıdalar toplumun her kesimi için daha ulaşılabilir maliyetlerde olacaktır (FAO 2001).

4.1.7. Yeni biyoteknolojiler

Uzun yıllardır en basit halinden en gelişmiş haline kadar gıda sistemlerinde ve tarımda biyoteknolojiye yer verilmektedir . Bu teknolojiler büyük umutların beraberinde önemli endişeler de getirmektedir (FAO 2001). Biyogüçlendirme kavramı yeni biyoteknolojik gelişmelere örnek gösterilebilir . Bu kavram ıslah yöntemi ile mikro besin içeriği yüksek gıda maddeleri üretilmesini amaçlamaktadır. Bu şekildeki ilk ürün ise “Altın pirinç” tir. Biyogüçlendirme gibi teknolojik gelişmeler toplumun her kesiminin kolay ulaşabileceği gıdalar üzerine yapılmakta ve yeni biyoteknolojilerin “umut” olan tarafını ifade etmektedir (Stein 2015).

Gıda üretiminde biyoteknolojik gelişmeler bir grup tarafından desteklenirken bazıları da doğaya müdahale olduğunu savundukları için bu görüşün karşısında yer almaktadır. Karşıt grup için biyoteknolojik gelişmeler sadece belirli gruplara fayda sağlayacaksa, refah eşitsizliklerini meydana getirecekse, sürdürülebilirliği olumsuz etkileyecekse bu teknoloji yeniden değerlendirilmelidir. Karşıt görüşlere göre yeni biyoteknolojilerin sosyolojik maliyetleri de göz ardı edilmemelidir (Mephram 2002).

4.1.8. Genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar (GDO) ve etik kaygılar

II. Dünya Savaşı’ndan sonra önemli bir nüfus artışı ile birlikte kaynak yetersizlikleri meydana gelmiş ve buna çözüm olarak “Yeşil Devrim” ortaya çıkmıştır. Bu devrim ile birlikte tarımda makineleşme ve biyoteknolojik

gelişmeler hız kazanmıştır (Dere 2018). Amacı dar alanda, kimyasal gübre ve bol su kullanımı ile çok sayıda ürün yetiştirmektir. Ancak zamanla artan çevre kirliliği, azalan su kaynakları nedeniyle oluşabilecek sorunlara ve açlık problemlerine karşı çözüm arayışlarına başvurulmuştur. Özellikle gıdalardaki genetik çalışmalar bu problemlerin önlenmesine yönelik olarak başlamıştır (Pamuk 2010). Yeşil devrimin temelini mucize tohumluklar olan yüksek verimli pirinç, buğday ve mısır tohumlukları oluşturmaktadır (Şahinöz 1990).

GDO' lu tohumlar ile mikro besin içeriği yüksek gıdalar elde ederek mikro besin yetersizliğine ve açlığa kalıcı çözümler bulunacağı düşünülmüştür (Dere 2018). Herbisitlere dayanıklı bitkiler, kanatlı beslenmesinde besleyiciliği fazla olan yemler, gıdaların raf ömrünün uzatılması gibi birçok alanda gen teknolojisi kullanılmaktadır (Pamuk 2010). Son zamanlarda yenilebilir aşı ve ilaç çalışmaları yapılmakta, bitkilerde insülin üretimini sağlayarak şeker hastalarının insülini oral olarak alması hedeflenmektedir. Tedavi amaçlı diğer bir örnek laktoz intoleransı olan kişiler için laktozsuz süt üretimidir (Özmert Ergin ve Yaman 2013).

Diğer yandan bu gelişmeler ile doğanın dengesine yapılan radikal müdahaleler tartışmalara sebep olmakta, endişe vermektedir (Hayırlıdağ ve ark 2016). Gıda güvenliği sorunları, ortaya çıkabilecek alerjik ve toksik etkiler, genetiği değiştirilen ürünlerin etiketlerinde bu bilgiye yer verilmemesi ile insan haklarının ihlali gibi birçok sorun bu teknolojiye kaygı ile yaklaşılmasına sebep olmaktadır (Özmert Ergin ve Yaman 2013). “Bu yeni teknolojinin riskleri açlığın risklerinden daha az mıdır, yoksa fazla mıdır?” sorusu akla gelmektedir (Thompson 2015).

Genetiği değiştirilmiş ürünler hakkında etik kaygılar çok fazladır. Bunun temelinde, insanların güvenli olup olmadığından emin olamadığı bir gıdaya şans vermeyi tercih etmemesi yatmaktadır. Bu durumu çörek örneği ile anlatacak olursak; Önümüzde 18 düzine aynı görüntüye sahip çörek olduğunu varsayalım. Birini diğerine tercih etmek için hiçbir nedenimiz bulunmamaktadır. Ancak bir kişinin koşarak geldiğini ve içlerinden bir çöreği işaret ederek “Bunu sakın yemeyin, bu çörek kanser yapıyor!” dediğini düşünelim. Bu kişiye inanmamız için hiçbir nedenimiz olmamakla birlikte riske atmamız içinde bir sebep yoktur. Belki risk almayı seven bir kişiyizdir ve o çöreği deneyebiliriz ancak “O çöreği sevdiğimiz insanlara ikram edebilir miyiz?” (Comstock 2010).

Genetiği değiştirilmiş olan ürünler fayda ve zarar ilişkisi ile tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu sebeple bilimin yeniliklerinin sorgulanması ve insanlık adına en iyisinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Tüm yeniliklerin yaşama hemen geçirilmesi isteği “tam özgürlük” eylemine zemin hazırlamakta ve bu durum bazen teknolojiyi etik dışı

yöne sürükleyebilmektedir. Bazı transgenik çalışmalar faydalı bazıları ise zararlıdır. Genel bir destekleme veya karşı duruştan ziyade her girişim kendi çerçevesinde değerlendirilerek fayda zarar ilişkisi kurulmalıdır (Hayırlıdağ ve ark 2016).

4.2 Bireysel Konular

4.2.1. Estetik değer, sanat ve yemek

Yemek bir sanat eseri olarak değerlendirilebilir mi? Gıda hakkında var olan etik tartışmalar arasında, gıdanın estetik değeri güncel bir konudur. Mutfakların çeşitliliği ile birlikte farklı yemek normları, hazırlıkları bulunmakta bu durum da gıdanın estetik değerini vurgulamaktadır. Ancak çok lezzetli görünen bir ton balığının tüketimi sırasında, kimse orkinos balıklarının nasıl avlandığını düşünmemektedir. Orijinalinde “Cruel food (Acımasız gıda)” olarak adlandırılan bu ve benzeri örneklerde olduğu gibi gıdanın estetik ve etik değeri birbirinden ayrılamamaktadır (Korsmeyer 2019).

4.2.2. Gıda alerjileri

Gıda alerjisi, herhangi bir gıdada bulunan bir bileşene karşı organizmanın verdiği immonolojik tepkidir. Alerjilerin, duyarsızlaşma ve semptomatik tedavi dışında tedavileri bulunmamaktadır.

Gıda alerjileri ile bazı etik kaygılar mevcuttur. Gıda alerjileri hakkında bilgiye kimler erişebilmekte? Bu alerjiler hakkında kimler test ve ilaçlara ulaşabilmektedir? (Nies 2019).

Alerjensiz ürünlerin diğerlerinden daha pahalı olduğu göz önünde bulundurulursa sosyal adaletsizlik kavramı yine gündeme gelmektedir. Ayrıca alerjenlerle ilgili çıkan yasalar sadece paketlenmiş gıda maddelerine yöneliktir. İlaçları bağlamak için kullanılan nişasta, bazı aşılarda kullanılan yumurta bazlı serumlar, restoranlardaki menüler, okul yemekhaneleri bu yasalar kapsamında değildir. Bu da gıda alerjilerinin etiği üzerinde daha fazla durulması gerektiğini göstermektedir (Nies 2019).

4.2.3. Hayvansal gıda tüketim tercihleri

Gıda seçimleri bazı noktalarda seçme hakkı olmayan hayvanları da etkilediği için etik açıdan önemli bir yere sahiptir . Vejetaryen düşünce tarzında, açlık çeken bir grup insan dışında etsiz yaşam tarzı herkes için zorunludur (Thompson 2015). Bu tercih hayvan haklarına saygı duyma temel fikrinden, iklim değişikliği ve sürdürülebilirliğe kadar bağlantısı olduğu düşünülen bir tutumdur (Korthals 2015). Vegan görüşü savunan insanlar ise erkek civcivlerin katledilmesi, süt sığırlarının hayvan refahı gibi pek çok sebepten dolayı et ve dışındaki hayvansal gıdalarında tüketimini tercih etmemektedir. Hayvansal gıdaları tüketen insanların benimsediği

görüş ise doğal, sağlıklı bir tercih olması, ekolojik denge ve ekonomik kalkınma için gerekli olduğudur (Johnson 2002).

Bütün bu görüşlerin temelinde refah temelli hayvancılık sistemlerinin geliştirilmesi fikirleri mevcuttur. Bu standartların belirlenmesi için mevzuatlara ihtiyaç vardır ve küreselleşmiş dünyada bu standartların uluslararası kabul görmesi ve uygulanması gerekmektedir (Johnson 2002).

4.3 Sosyolojik Konular

4.3.1. Küresel açlık

Dünya üzerinde her 4 saniyede 1 insan açlık sebebi ile hayatını kaybetmektedir (Güzeloğlu 2009). Günümüze kadar filozoflar açlık, yoksulluk ve gıdanın adaletli dağıtımı arasındaki ilişkiyi araştırmış fakat “Gıda Etiği” kavramını çok geç kullanmışlardır. Filozof ve iktisatçı olan Amarta Sen’e göre açlığa, gıdaya erişimin olmaması, kaynak dağılımının adaletli yapılmaması sebep olmuştur. Yeni-Kantçılar’a göre orta sınıf geliri olanlar, açlık çeken insanlardan nedensel olarak sorumludurlar. Konfüçyüs’a göre günlük hayatta çok sık duyulan insan yediği şeydir ifadesi sosyal sınıf ve yaşam şekli ile ilgilidir. Faydacılara göre ise daha azına sahip olanlar için tüketimin bir kısmından vazgeçilirse tüketim faaliyeti etik bir verimlilik normuna dönüşecektir (Thompson 2015). Karl Marx’a göre açlık sınıf sömürsünün bir sonucudur (Peerzada 2019). Buradan yola çıkarak sorunun çözümü için gıda kaynaklarının arttırılmasının tek başına yeterli olmadığı görülmektedir (Loo 2019). Açlığın sosyal adaleti sağlayarak çözmenin politik olarak imkansız olduğunu savunan bir grupta gıda üretiminin yeni biyoteknolojiler ile arttırılarak açlığın önüne geçilebileceği fikrini savunmaktadır (McHughen 2015).

4.3.2. Obezite

Tanım olarak “Enerji alımı ve harcanmasındaki dengesizlik” kadar basit görünse de, obeziteye, genetik, çevresel, davranışsal, sosyoekonomik, sosyokültürel olmak üzere pek çok faktör sebep olmakta, bu sebeple “Obezitenin Nedenleri” konusunda hem fikir olunamamaktadır (Womack 2019). Ancak bu konuda tüketici tercihi ve gıda seçimi listenin başında yer almaktadır. Obezitenin bu karmaşık yapısı bir dizi soru akla getirmekte ve onu etik bir konu olarak kabul etmemize neden olmaktadır. Obezite sebep olduğu pek çok hastalık ile kişi ve toplumlara hem maddi hem de halk sağlığı açısından zarar vermektedir. Ayrıca gıdanın ve ekilebilir arazinin israfı söz konusudur bu da adaletsiz tüketimin en büyük göstergesidir (Henschke 2019).

Geleneksel yemeklerden ziyade fast food tercih eden insan sayısı da azımsanmayacak düzeydedir. (Schrempf-Stirling 2018). Yapılan reklamlar ve tüketicinin kolay ulaşabilmesi de gıda tercihi etkilemektedir. Ancak

obezite günümüzde varlıklı insanların problemi olmaktan çıkmakta artık yoksul kesim içinde bir tehdit oluşturmaktadır (Henschke 2019). Onlar için sağlıklı gıdaya erişimin olmaması veya sağlıklı gıda ürünlerinin bazı fast food ve hazır gıdalardan daha maliyetli olması gibi pek çok neden vardır. Bu durum sosyal adalet sorununun göstergesidir. Diğer bir sebep toplumsal sınıf piramidinin altında bulunan tüketiciler gıda tercihlerinin sağlıkları ile olan ilişkisi konusunda daha az bilgi sahibidir. Gıda şirketlerinin pazarlama stratejilerinin bu durumdan faydalanmaya yönelik olduğu düşünülürse küresel sorun olarak değerlendirilen obezitenin bazı kesimler için etik bir sorun olduğu sonucu çıkarılabilir (Schrempf-Stirling 2018).

Obezitenin önüne geçmede tüketicinin karar verme kapasitesine ve tüketime sunulan gıdalara müdahaleler yer almaktadır. Önlem yollarının her biri ayrı bir etik sorun olarak karşımıza çıkmakta bu da obeziteyi daha karmaşık bir hale getirmektedir (Henschke 2019).

4.3.3. Mikro besin yetersizliği

Açlık ve obezitenin yanında mikro besin yetersizliği de dünyadaki yetersiz beslenme sorunlarından birisidir. Mikro besin yetersizliği halk sağlığını ve ülkelerin ekonomisini olumsuz etkileyen ciddi bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2 milyar insanda demir eksikliği sebebi ile anemi görülmektedir. Genel olarak bakıldığında dünyada açlığın yanında göz ardı edilemeyecek kadar mikro besin yetersizliği vakaları da bulunmaktadır. Bu duruma çözüm olarak temel ürünlere besin değeri katmak için biyogüçlendirmeden yararlanılması önerilmektedir. (Stein 2015).

4.3.4. Beslenme hakkı

Gıda hakkı insanların yiyeceğini üreterek veya satın alarak erdemli bir şekilde besleme hakkını savunmaktadır. Birçok insan hakkı ile ilişkili olan bu kavram yeterli, güvenli ve sürdürülebilir gıdaya herkesin ulaşmasını amaçlamaktadır.

Beslenme Hakkını oluşturan 3 temel unsur vardır:

Bulunabilirlik: Gıdanın doğal kaynaklardan veya pazarlardan elde edilebilmesi, gerektiğinde ihtiyaç olan bölgeye nakledilebilmesi demektir.

Erişilebilirlik: Gıda fiyatlarının uygun olması, çocuklar, hastalar, engelliler, yaşlılar gibi gıdaya doğrudan erişemeyen herkes için ulaşılır olmasını savunmaktadır.

Yeterlilik: Güvenli gıdanın, bireylerin yaş, kilo meslek vb. beslenme ihtiyaçlarına göre sağlanmasını amaçlamaktadır (Debucquois 2019).

Gıda hakkı ister toprağa erişimin sağlanması isterse satın alım gücünün artırılması, hangi şekilde sağlanırsa sağlansın her şartta devletlere büyük

sorumluluklar düşmektedir ve gıda hakkı, açlığı devlet desteği ile yasal bir zorunluluk olarak ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır (Debucquois 2019, Hadiprayitno 2019).

4.3.5 Hardin'in cankurtaran sandalı etiği

İklim değişikliği, nüfus artışı, sürdürülebilirliğin azalması gibi sorunlara paylaşımcı etik yerine kendi kaynaklarını koruyucu bir etik tutumun adıdır “Cankurtaran sandalı etiği”. Hardin ülkelerin kaynaklarının sınırlı olması sebebi ile göçmen kabulüne karşıdır. Ona göre her ülkenin kendine yetecek kadar sınırlı kaynağı vardır ve kabul edilen göçmenler ile bu kaynaklar azalmakta yeni nesillere sunulan imkanlar kısıtlanmaktadır. Dolayısıyla da bu durumu etik olarak kabul etmemektedir (Aşar 2016).

4.3.6. Gıda güvencesi

Gıda güvencesi kavramı basit görünmesine rağmen son derece karmaşık bir kavramdır (Hadiprayitno 2019). Her zaman tüm insanların, yeterli ve güvenli gıdaya ulaşması anlamındadır (Gingras ve Duchon 2019). Gıda güvencesinin esas endişesi “Gıda Adaleti” dir. (Henschke 2019).

Gıda güvencesi az üretim sorunu değildir kaynak dağıtım sorundur bu sebeple FAO gibi topluluklara göre dünyada gıda güvencesi ekonomik programlar ile sağlanabilir (Henschke 2019). Gıda güvencesinin sağlandığı toplumlarda gıda hakkından, gıda hakkının sağlandığı toplumlarda ise güvencesinden bahsedilebilmektedir (Peerzada 2019).

4.3.7. Gıda güvencesizliği

Gıda güvencesizliği gıdanın varlığı veya yokluğundan ziyade, insanların yeterli ve sağlıklı gıdaya erişememesi demektir (Hadiprayitno 2019). Gıda güvencesizliği yaşayan haneler gıda ürünlerinin kalitesi yerine miktarına odaklanırlar. Bu da onların, düşük fiyatlı, yağ, şeker oranı yüksek gıdalar ile beslenmesi, dolayısıyla çeşitli sağlık problemleri ile karşılaşması demektir (Caruso 2019).

4.3.8. Gıda güvenliği

Tarladan (çiftlikten) sofraya kadar, çevre ve insan sağlığına zarar vermeyen, üretimin her aşamasında gerekli kontrolleri yapılmış, sağlıklı ve güvenilir ürünlerin temin edilme süreci olarak tanımlanmaktadır (Peerzada 2019). Gıda sistemlerinin sanayileşmesi ile güvenilirliğin arttığı düşünülmektedir ancak büyüyen sistemlerle birlikte gıda tedarik zincirinin bir noktasında oluşabilecek herhangi bir problem binlerce insanı hasta etmeye yetecektir (Henschke 2019). Bu sebeple bazı gıda standartlarının belirlenmesi, gıda izlenebilirliğinin sağlanması, işleme paketlenme kuralları ayrıca olumsuz herhangi bir durumda olayların raporlanması, geri çağırma gibi prosedürler, doğru gıda güvenliği uygulamalarının önemli parçasıdır (Chassy 2015).

4.3.9. Gıda egemenliği

Küçük ölçekli tarımın yerini alan endüstriyel tarıma karşı bir kavram olan gıda egemenliğinin amacı insanların gıda üretimi ve gıda haklarının ticari kaygılardan üstün olduğunu savunmaktır (Peerzada 2019).

4.3.10. Adil ticaret

Küreselleşme ile dünya üzerindeki sınırlar kalkmakta “Tek Pazar” anlayışı ortaya çıkmaktadır. Hammadde ve ürünler ülkeler arası rahatça temin edilebilmekte bu şekilde gelişmiş ülkeler diğer ülkelere karşı üstünlük sağlamaktadır (Erol 2017). “Etik tüketici” emeğin sömürüldüğü, çocukların çalıştırıldığı, çevreye zarar veren, kötü koşullardaki üretim faaliyetlerine karşı bir tepkidir ve “Adil Ticaret” kavramı da etik tüketimin en önemli araçlarından birisidir (Hekimci 2010).

4.3.11. Küreselleşme

21. yüzyılda gıda ile ilgili küreselleşmenin sebep olduğu pek çok sorun ortaya çıkmaktadır. Bir tarafta yaptıklarını meşrulaştıran üreticiler, diğer tarafta devamlı bir tüketim halinde olan tüketiciler, bir de çeşitli nedenlerle gıdaya erişemeyen insanlar bulunmaktadır (McElhatton 2018). Küreselleşme birbirinden uzak ve bağımsız olan bütün insanları tek bir paydada toplamaktadır. Meyve gibi faydalı gıdaların dünya geneline ulaşması olumlu bir tarafı iken olumsuz örnek olarak, kinoayı verebiliriz. Kinoa, Bolivyalılar için yerel ve kolay ulaşılabilir bir gıda kaynağı iken dünya çapında yayılması ile piyasa değeri artmakta artık yerli halk bu ürüne kolay ulaşamamaktadır. Bir diğer etik kaygı ise kültürlerin küreselleşmesi ile “McDonalddlaştırma” teriminin hayatımızdaki etkisidir. Çevre kirliliği, biyolojik çeşitlilikte azalma, iklim değişikliği gibi daha pek çok sorun küreselleşme ile ilişkilendirilmektedir (Maurice 2019).

4.4 Diğer Konular

4.4.1. Alternatif yemek hareketi: slow food

Alternatif gıda hareketleri, gıda endüstrinin standardize olmasına, küreselleşmesine ve etik dışı uygulamalarına karşı ortaya çıkan bir akımdır. Organik tarım, toplum desteği ile tarım, adil ticaret gibi uygulamaları desteklemektedir (Edwards 2019). “Slow food” bunlardan birisidir ve bu hareket sadece “yemek” ile sınırlı kalmayıp, çevreye duyarlı, sürdürülebilir, adaletli bir sosyo-ekonomik düzeni savunmaktadır (Shome 2015). Yavaş gıda hareketi yerel gıdaların birlikte, yavaş tüketiminin yanında “iyi”, “adil” ve “temiz” gıdayı savunmaktadır (Campisi 2019).

5.GIDA ETİĞİ EĞİTİMİ

5.1 Etik İle İlgili Kavramlar

Etik ilke/değer: Bir davranışı belirleyen düşünme sürecinin dayandığı ölçütler.

Etik kural: Etik ilkelerden türetilen ancak daha somut olan düzenlemelerdir.

Etik kod: Bir konu hakkındaki etik kurallar kümesidir.

Etik sorun: Bir davranışın doğru olması ile ilgili şüphelerin olduğu durumdur.

Etik ikilem: Kurala bağlı olmayan durumlarda yaşanan seçim sorunudur.

Etik duyarlılık/kaygı: İnsan ilişkileri çerçevesinde meydana gelen karmaşık süreçlere yönelik bilinçli ilgidir. Duyarlılık önem verme, kaygı ise endişe kısmını ifade etmektedir.

Etik karar verme: İleriye yönelik bir bakış açısı ile uygun eylemin ne olduğunu belirlemektir (Yıldırım ve Kadioğlu 2007).

5.2. Mesleki Eğitimlerde Etik Bilginin Değeri

Verilen eğitimler sonucu, mesleği yapma gücüne sahip olan kişilere meslek insanı denilmektedir. Aristoteles'e göre "Yapma gücümüz olan şeyleri, yapma gücüne sahip olduğumuz ölçüde yapmalıyız." Sorun, verilen eğitim ile uygulama şekli arasında gerçekleşmektedir. Etik, bireylerin ve toplumun öznesidir ve bir mesleği icra eden kişiler olduğu sürece o meslek, etik değerlerden bağımsız düşünülememektedir (Demirdöven 2011). Küreselleşen dünyada kar amaçlı rekabet güç kazanmakta, meslek etiğinin geri planda kalması ile toplumsal dengesizlikler ortaya çıkmaktadır. (İşgüden ve Çabuk 2006).

Kuçuradi'ye göre meslek etiklerinin yaşamımızdaki yeri gerçekten çok önemlidir ancak mesleğimizi etik bir çerçevede yapabilmemiz için normlardan ziyade, insanın değerinin, felsefi bilgisini öğrenmemize ihtiyacımız vardır (Kuçuradi 2003). Çünkü etik meslek normları, bir meslek icra edilirken, insanın değerinin ihlal edilmesi sonucu veya ihlal edilmesini önlemek amacıyla ortaya çıkmaktadır (Yetişken 2005). Meslek hayatı boyunca karşılaşılan, kendi içerisinde biricik olan sorunlara, doğru çözümü sağlamak, normları ezbere tekrar ederek değil, yalnızca her durumu kendi içinde kavrayarak gerçekleşmektedir. Bu da insanın değerinin bilincine sahip olmaktan geçmektedir (Yetişken 2005). Felsefi bir eğitim süreci, insan onurunun hangi durumda tehlikede olduğunu fark eden bir bakış açısı kazanmamıza, etik değerlerin felsefi bilgisini öğrenmemize yardımcı olacaktır (Kuçuradi 2003).

5.3 Gıda Etiği Öğretimi

Gıda ile ilgili yasalar yürürlükte olsa da, profesyonellerin tüm eylemleri bu yasalarla denetlenmemekte, mesleki sorumluluk alınması gereken etik süreçler sürekli varlığını korumakta ve teknolojik imkanlar geliştikçe her zaman yeni etik ikilemler ortaya çıkmaktadır (Costa 2018). Gıda etiği, gıda üretim ve tüketim sırasında doğru olan değerleri araştıran, yediklerimizin insan, hayvan ve çevreye olan etkileri ile ilgilenen disiplinlerarası bir alandır. (Evren ve Ataman 2020). Bu durumda gıda eğitimi veren kurumların yalnızca teknolojik olarak değil, karşılaşılan etik ikilemlere nasıl yaklaşılacağı, etik karar verme, iletişim, grup faaliyetleri, eylemler hakkında yargıda bulunabilme, sorumluluk alabilme kabiliyeti gibi alanlarda da eğitim sunmaları gerekmektedir (Costa 2018).

Bilim ve teknolojinin imkanlarının adil, güvenli, sürdürülebilir, iyi ve kaliteli gıda üretimi için kullanılmasını sağlamak, etik kodlar, ilkeler geliştirmek, insanın değerinin anlaşılması ve farkındalık yaratmak, insan, hayvan ve çevre için çok etkili bir adım olacaktır (Evren ve Ataman 2020). Gıda alanında verilecek etik eğitimi, gıda endüstrisi, üretici, tüketici yani tam anlamıyla toplum için çok gereklidir (Costa 2018).

5.4 Etik Öğretiminin Amacı

Etik eğitimi, ahlaki biliş geliştirmeyi, mesleğin etik kurullarının öğretilmesini, eleştirel düşünce geliştirilmesini, etik duyarlılığın arttırılmasını, iletişim ve etik analiz yeteneklerinin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Eğitimin verilmesi , etik duyarlılığı, bilgiyi, tartışma yeteneğini arttırmaktadır. Etik duyarlılık, etik karar vermek için gereklidir ancak bunu uygulamak ahlaki cesarete bağlıdır. Bu sebeple kişilere etik öğretimi etik olmayı öğretmek anlamına gelmemektedir (Costa 2018).

5.5 Gıda Etiğinin Görevleri

Gıda etiğinin temel görevi, insanların bu alanda karşılaştığı etik ikilemlere tutarlı bir bakış açısı edinmelerine yardımcı olmak ve üretici ile tüketici arasındaki uçurumu aşmaktır. Çelişkili konuların birbiri ile ilişkisini analiz edip, eleştirel bir değerlendirme yapmaya çalışmaktadır. Diğer disiplinlerle bağlantı halinde ve çözümlere her zaman ortak paydadan bakmaktadır. Bir yandan etik ilke, değer ve normları açıklarken diğer yandan yeni ve önemli sorular ortaya çıkarmaktadır (Korthals 2015).

5.6 Etik Karar Verme

Birden fazla olumsuz seçenek arasında karar vermek zorunda kalındığı zaman, karşılaşılan duruma etik ikilem denilmektedir. Gıda söz konusu olduğunda farklı sosyal sınıf ve paydaşların penceresinden çözümler arandığı için durum çok daha karmaşıktır. Doğru karar nedir? Hangisi

insan, hayvan ve çevre için en iyisi olacaktır? Buna kim karar verecektir? Gibi sorular ortaya çıkmaktadır. Gıda ile uğraşan herkes bu karmaşık etik sorularla yüzleşmek zorundadır (Çokuysal 2020).

İyi bir etik karar vermek için konulara karşı eğitilmiş bir duyarlılık ve kesinlikle bir karar verme yöntemi gereklidir (Olsen ve Banati 2013). Ben Mephram tarafından 1996 yılında üretilen “Etik Matris” etik karar için geliştirilen çerçevelerden en iyisi olarak kabul edilmektedir. Bu matris, ikilemlere, çeşitli paydaşlar için uygulanan üç ilkeden oluşmaktadır (Costa 2018). Diğer bir deyişle etik matris, ilkelerin farklı alanlara uygulanmasıdır. Bu ilkeler;

- Özerklik: Kişilerin karar verme kapasitesi
- Adalet: Fayda, zarar ve risklerin tüm paydaşlara adaletli dağıtımı
- Fayda: Faydaların, risk ve zararlara göre dengelenmesi (Mephram 2002).

Tablo 5.1 Etik matris (Mephram 2002)

	Fayda	Özerklik	Adalet
GDO’lu gıdalar	Açlık ve mikrobesein yetersizliği için kalıcı, sürdürülebilir ve tek çözüm müdür?	Tüketmek istemeyen insanlara yeterince saygı duyulmakta mı? Etiketlerde yeterli bilgilendirme yapılmakta mıdır?	Toplumsal her kesimi fayda ve zararlarından eşit şekilde mi etkilenmektedir?
Üreticiler	Yeterli gelir ve iyi çalışma imkanları	Seçim özgürlüğü	Ticaret ve hukukta adil muamele
Tüketiciler	Güvenli gıda varlığı ve kabul edilebilirlik. İyi yaşam standartları	Tüketici seçimine saygı (etiketleme)	Gıdanın karşılanabilirliği
Biota	Korunması	Biyolojik çeşitliliğin korunması	Sürdürülebilirlik

Etik matris, etik konularda doğru bir analiz için çerçeve sağlamaya çalışmaktadır. Tablodaki her grup başka şekilde tanımlanabilmektedir. Örneğin, tüketici kategorisine “Düşük gelirli kişiler” yazılabilir. Matris ile yapılan değerlendirmeler tamamen tarafsızdır. Bir konu hakkında farklı ilkeler çatışsa bile, birisinin diğerini geçersiz kılması ile sorun çözümlenecektir. En temel hedefi ile etik matris etik ikilemleri geniş ölçüde anlaşılır kılarak, karar vermeyi kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (Mephram 2002).

6.ETİK ÇÖZÜMLER

Gıda endüstrisinde ortaya çıkan etik sorunlar sadece ülkemizin değil, gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada ortak bir sorundur. Asıl problem bu sorunlarla ilgili hangi önlemlerin alındığı ve sürecin nasıl yönetildiğidir (Evren ve Ataman 2020). Çözüm genellikle ortak küresel hedefler, derin düşünme, iletişim ve eylem gerektirmektedir (FAO 2001). “Etik, dünyanın ve toplumun her kesiminin ortak sorumluluğudur.” bakış açısı benimsenmelidir. Ancak ilk görev kamu otoritelerine düşmekte, katılımcı, şeffaf bir zemin hazırlandıktan sonra belirli politikalar oluşturulması ile tüketici güvenini sağlayacak sistem kurulmalıdır. Ardından toplumun, etik karar kapasitesini ve etik farkındalığını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır. (Evren ve Ataman 2020).

Dünyada zengin ve fakir aralığı gittikçe açılmaktadır. Gerçek güvence bu yoksul insanlara hayatlarını kazanmaları için gerekli araçların sağlanmasıdır. Bu, kimileri için toprağa doğrudan erişim, kimileri için istihdamdır. Ayrıca sürdürülebilir bir sistem için araştırmalar yapılması ve doğal kaynakların korunması gereklidir. Küreselleşmenin dezavantajlarını gidermek için ulusal egemenliği bozmadan, sivil toplum kuruluşları kurularak, tüm insanlar birbirinden sorumlu hale getirilmelidir. Kültürel çeşitlilik, bir problem olarak görülmemeli, tekdüzelik yaratmadan fikir birliği sağlanmalıdır. Gelecek nesillere tercih yapma hakkı tanınmalı ve bu sebeple ihtiyatlık ilkesini göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilke bilginin eksik olduğu alanlarda dikkatli ve daha sakin davranılması gerektiğini savunmaktadır. Etik çözümler bazı başlıklar altında toplanmaktadır (FAO 2001) ;

- İnsanların, insan hakkı ve yaşam hakkı çerçevesince gıdalarını elde etmesi
- Tüketici egemenliğinin korunması
- Güvenilir etiketleme sistemleri kurulması
- Gıda zincirindeki şeffaflığın sağlanması için etik bir izlenebilirlik sistemi kurulması
- İyileştirilmiş bir refah sistemi
- İyileştirilmiş halk sağlığı uygulamaları
- Çevrenin korunması
- Gelecek nesilleri düşünerek hareket edilmesi
- Gıda pazarlamasında etik uygulamalar

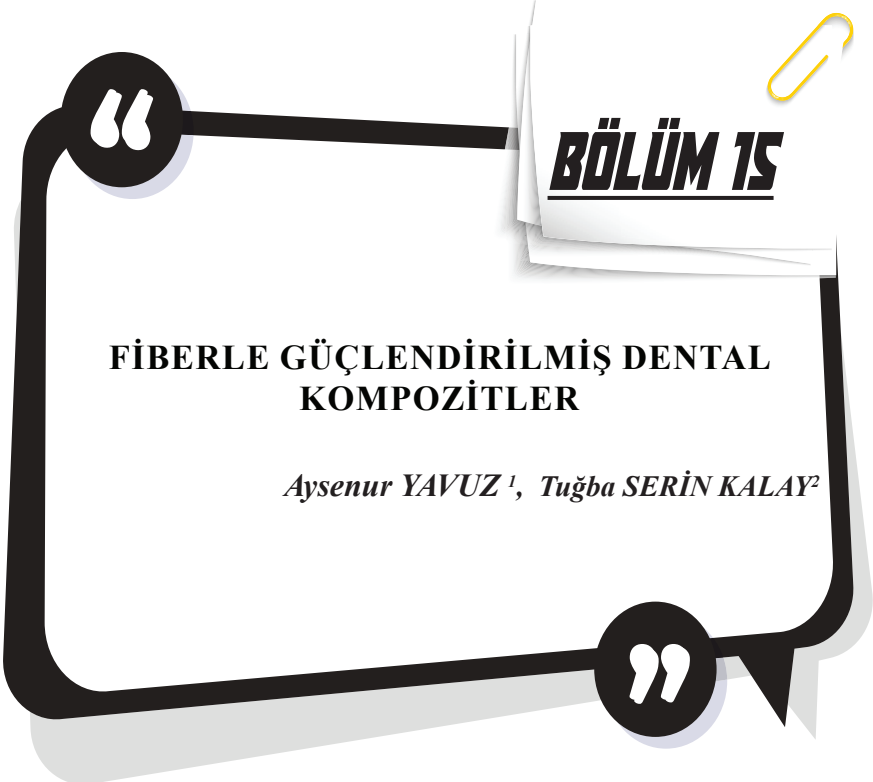
KAYNAKLAR

- AŞAR, H. (2016). YAŞAM SANDALI ETİĞİ. Felsefe ve Sosyal Bilimler Dergisi (FLSF), (22).Brom FW, 2000. Brom, F. W. (2000). Food, consumer concerns, and trust: food ethics for a globalizing market. Journal of Agricultural and Environmental Ethics, 12(2), 127-139.
- Caruso, C. (2019). Emergency food system: soup kitchens and food pantries. Encyclopedia of Food and Agricultural. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 699-706.
- Chassy, B. (2015). The oxford handbook of food, politics, and society, Ed: Herrin JD. Oxford University Press, 578-614.
- Campisi, J. (2019). Slow food. Encyclopedia of Food and Agricultural. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 2205-2210.
- Comstock, G. (2010). Ethics and genetically modified foods. In Food ethics (pp. 49-66). Springer, New York, NY.Costa R, Pittia P, 2018. Teaching food ethics. Food ethics education, Ed: Rui Costa, Paola Pittia. Springer International Publishing. 3-21.
- Çokuysal, B. (2020). Sürdürülebilir Tarım ve Gıda Üretiminde Etik İkilemleri Anlamanın ve Tartışmanın Önemi. Türkiye Biyoetik Dergisi, 7(3), 114-123.Demirdöven İH, 2011. Meslek etiklerindeki sorunların kaynağı üzerine. Kaygı, Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Felsefe Dergisi, 16, 47-52.
- Debucquois, C. (2019). Access to land and the right to food. Encyclopedia of Food and Agricultural. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 15-19.
- Dere, D. (2018). Yeni egemenler-GDO tehlikesi.Edwards F, 2019. Alternative food networks. Encyclopedia of Food and Agricultural. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 151-157.
- ERGİN, S. Ö., Yaman, H. (2013). Genetiği değiştirilmiş gıdalar ve insan sağlığı üzerine etkileri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(2), 261-274.
- Erol, F. (2017). Bir etik tüketim aracı olarak adil ticaret.Evren M, Ataman RP, 2020. Gıda Güvenliği ve Etik. Türkiye Biyoetik Dergisi, 7(4), 169-177.
- FAO. (2001). Balancing interests and resolving conflicts. Ethical issues in food and agriculture, 19-25.
- FAO. (2001). Building a more equitable and ethical food and agriculture system, Ethical issues in food and agriculture, 26-30.
- FAO. (2001). Current trends, Ethical issues in food and agriculture, 5-18.
- Gingras, J. Duchon, R. (2019). Ethics of Dietitians. Encyclopedia of Food and Agricultural. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 805-812.

- Güzeloğlu, T. (2009). Küresel gıda krizi ve beslenme hakkı (right to food). *TBB Dergisi*, 80, 299-314.
- Hadiprayitno, I. (2019). Food Security. *Encyclopedia of Food and Agricultural*. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 1235-1242.
- HAYIRLIDAĞ, M., ARSLAN, M. F., & BÜKEN, N. Ö. (2016). Genetiği Değiştirilmiş Gıdalar ile İlgili Etik ve Hukuki Tartışmalar ve Kıtalararası Durum Değerlendirmesi. *Turkish Journal of Agricultural Economics*, 22(1).
- Hekimci, F., Müşaviri, M. P. M. T. (2010). Ekonominin yükselen değerleri; etik tüketicilik ve etik ticaret. *Hacettepe Üniversitesi Tüketici-Pazar-Araştırma-Danışma Test ve Eğitim Merkezi, Tüketici Yazıları*, II, 47-66.
- Henschke, A. (2019). Biosecurity and food systems, *Encyclopedia of Food and Agricultural Ethics*, Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 289-295.
- Henschke, A. (2019). Obesity and consumer choice, *Encyclopedia of Food and Agricultural Ethics*, Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V.1907-1920.
- İşgüden, B., Çabuk, A. (2006). Meslek Etiği ve Meslek Etiğinin Meslek Yaşamı Üzerindeki Etkileri. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(16), 59-86.
- Ingensiep, H. W., & Meinhardt, M. (2010). Introduction: Food Ethics in a Globalized World–Reality and Utopia. In *Food ethics* (pp. 1-14). Springer, New York, NY.
- İyi, S., Tepe, H. (2019). Etik. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını, Açıköğretim fakültesi yayını, 3-16.
- Johnson, A. (2002). Animals as food producers. *Food Ethics*, Ed: Mepharm B, 49-63.
- Korsmeyer, C. (2019). Aesthetic value, art, and food. *Encyclopedia of Food and Agricultural*. Ed: Kaplan DM, Thompson PB, Ethics, Springer Nature B.V. 20-25.
- Korthals, M. (2015). Ethics of food production and consumption. *The Oxford Handbook of Food, Politics, and Society*, 1-15.
- Kuçuradi, I. (1988). Ahlâk ve kavramları. *Uludağ Konuşmaları*, 20-36.
- Kuçuradi, İ. (2003). Etik ve etikler. *Türkiye Mühendislik Haberleri*, 423(1), 7-9.
- Lazarides, H. N., & Goula, A. M. (2018). Sustainability and ethics along the food supply chain. In *Food Ethics Education* (pp. 41-61). Springer, Cham.
- Loo, C. (2019). Access to food, *Encyclopedia of Food and Agricultural*. Ed: Kaplan DM, Thompson PB, Ethics, Springer Nature B.V. 9-15.
- Maurice, G.D.S. (2019). Cooking, food consumption, and globalization: ethical considerations. *Encyclopedia of Food and Agricultural*. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 498-506.

- MAHMUTOĞLU, A. (2009). ETİK VE AHLÂK; BENZERLİKLER, FARKLILIKLAR VE İLİŞKİLER. TÜRK İDARE DERGİSİ, 225.
- McHughen, A. (2015). Fighting mother nature with biotechnology. In *The Oxford Handbook of Food, Politics, and Society* (p. 431). Oxford Handbooks.
- McElhatton, A. (2018). The ethics of consumption. *Food ethics education*, Ed: Rui Costa, Paola Pittia. Springer International Publishing. 63-84.
- Mepham, B. (2002). Ethical analysis of food biotechnologies: an evaluative framework. *Food Ethics*, Ed: Mepham B. 101-119.
- Mepham, T. B. (2000). The role of food ethics in food policy. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(4), 609-618.
- Mepham, B. (2019). Food Additives and International Trade, *Encyclopedia of Food and Agricultural Ethics*, Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 947-953.
- Nies, K.M. (2019). Food allergies: ethical issues. *Encyclopedia of Food and Agricultural*. Ed: Kaplan DM. Thompson PB. Ethics, Springer Nature B.V. 964-970.
- Olsen, N. V., & Bánáti, D. (2014). Ethics in food safety management. In *Food Safety Management* (pp. 1115-1125). Academic Press.
- ERGİN, S. Ö., & Yaman, H. (2013). Genetiği değiştirilmiş gıdalar ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 261-274.
- PAMUK, Ş. (2010). Genetiği Değiştirilmiş Gıdalara Genel Bir Yaklaşım. *Kocatepe Veterinary Journal*, 3(2), 91-100.
- Peerzada, R.İ. (2019). Uluslararası hukukta gıda hakkı. *İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi, Doktora Tezi*, 10-236.
- Schrempf-Stirling J, 2018. Ethical Issues in the Food Supply Chain. *Food ethics education*, Ed: Rui Costa, Paola Pittia. Springer International Publishing. 85-103.
- Shome, S. (2015). The Social Vision of the Alternative Food Movement. *The Oxford Handbook of Food, Politics and Society*. Oxford University Press, New York, 523-542.
- Stein A, 2015. The poor, malnutrition, biofortification, and biotechnology. *The oxford handbook of food, politics, and society*, Ed: Herring JD. Oxford University Press, 149-180.
- Şahinöz A, 1990. Yeşil devrim ve açlık sorunu. *Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 8(1), 233-239.
- Tepe, H. (2003). Etik bilgi ve yaşam. *Felsefe Bölümü. Araştırma Dergisi*, 17, 3-7.
- Tepe, H. (2016). Teorik etik: etiğin bilgisel sorunları. *Bilgesu Yayınları*, Ankara, 7-14.

- Thompson, P. B. (2015). *From field to fork: Food ethics for everyone*. Oxford University Press, USA.
- Thompson, P. B. (2016). The emergence of food ethics. *Food Ethics*, 1(1), 61-74.
- Womack, C. A. (2014). Gender, obesity, and stigmatization.
- Yavuz-Duzgun, M., Altuntas, U., Gultekin-Ozguven, M., & Ozcelik, B. (2018). Communicating Food Safety: Ethical Issues in Risk Communication. In *Food Ethics Education* (pp. 157-166). Springer, Cham.
- Yetişken, H. (2005). Meslek normlarının etik imkân ve sınırları. *Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi*, 22(1).
- Yıldırım, G., & Kadioğlu, S. (2007). Etik ve tıp etiği temel kavramları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 29(2), 7-12.
- Zwart, H. (2000). A short history of food ethics. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 12(2), 113-126.



BÖLÜM 15

FİBERLE GÜÇLENDİRİLMİŞ DENTAL KOMPOZİTLER

Aysenur YAVUZ ¹, Tuğba SERİN KALAY²

1 Uzm Dt., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD. Trabzon, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4705-823X

2 Dr. Öğr. Üyesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD. Trabzon, Türkiye ORCID: 0000-0003-1197-4858

Giriş

Restoratif materyallerin ağız ortamının doğal mekanizmalarına uygun bir şekilde kullanımı, dişleri gerektiği gibi restore etmek için doğal diş bütünüyle anlamaya dayanan biyomimetik kavramı ile birlikte ele alınmaktadır (1). Klinik diş hekimliğinde biyomimetik, görünüm, biyomekanik ve fonksiyonel yeterlilikler açısından doğal bir dişin özelliklerini taklit eden hasar görmüş dişlerin onarımını ifade eder (2). Örneğin, adeziv restoratif materyaller, doğal dişleri taklit eden diş morfolojisi ve estetiği göstermiştir (3).

Bir restoratif materyali seçerken; dişte en az madde kaybına yol açan, morfolojik ve mekanik özellikler açısından dişin yapısına en uygun olan ve ağız içi dokulara biyouyumluluk gösteren materyal olması göz önüne alınmalıdır (4,5). Kompozit rezinler, günümüzde dişlerin restore edilmesinde sıklıkla kullanılan estetik dolgu materyalleridir (6); ancak mevcut restoratif kompozitlerin klinik ömrünü olumsuz etkileyen ve restorasyonun başarısız kabul edilmesine neden olan bazı etkenlerin varlığı bilinmektedir (7). Bu etkenlerin birçoğu rezidüel strese bağlı olarak gelişebilmektedir. Rezidüel stres; kompozit ile restore edilmiş bir dişin polimerize edildikten sonra, herhangi bir işlevsel yük olmasa bile maruz kaldığı gerilimdir (8). Rezidüel stres sonucu meydana gelen bağlantı başarısızlıkları, diş ile restorasyon arasında boşluk oluşmasına, çatlaklara, tekrarlayan çürüklere bağlı gelişen ağrı ve hassasiyete sebep olmaktadır. Herhangi bir biyomimetik restoratif tekniğin nihai hedefi mümkün olan maksimum bağlanma gücünü korurken rezidüel stresi azaltmak, dişin ve restorasyonun ömrünü olabildiğince uzatmaktır (8, 9).

Stresi azaltan protokoller, fonksiyon altındaki restorasyonun ömrü boyunca stres azaltımını destekleyen bazı temel prensipleri içerir (10). Bu protokollerden biri, büyük restorasyonlar için, gelişmiş bağlanma mukavemeti sonucu hibrid tabakada oluşan stresi en aza indirmek için fiber liflerin kullanımını önerir (11). Fiber lifler, konumlandığı alanın her iki tarafındaki kompozitin farklı yönlerde mikro hareketler yapmasına izin verir. Polimer ağında bir bozulma olmamakla birlikte, polimerizasyon büzülmesi hibrid tabakayı strese sokmaz (12). Kompozit dolguların özellikleri, doldurucu partiküllerin boyutunun küçültülmesi ve bu fiberlerin kullanılması yoluyla geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir (13). Fiber ile güçlendirilmiş kompozitler dentin replasmanı olarak kullanılmakta ve iki katmanlı rezin kompozit yapısı, dentin-mine kompleksinin lifli yapısını taklit ederek biyomimetik bir restorasyon sistemi olarak kabul edilmektedir (14).

Fiberle Güçlendirilmiş Kompozitlerin Avantajları

- Fiberle güçlendirilmiş kompozitlerle yapılan restorasyonların hem hasta başında, hem de laboratuvar da üretilmeleri mümkündür.

- Metallerle karşılaştırıldığında, aşındırıcı olmama, yarı saydamlık, yüksek bağlanma özellikleri ve onarım kolaylığına sahiptirler.
- Endodontik tedavi sonrası aşırı madde kaybına uğrayan dişlerin restorasyonu için ideal materyallerdir.
- Polimerizasyon derinliği 4-5 mm kadar olabilmektedir.
- Geleneksel restoratif tedavi uygulamalarına minimal invaziv, düşük maliyetli bir alternatif sunar.
- Restore edilmiş bir dişte çatlak yayılmasını önleyici özellik gösterir.
- Adeziv köprülerde, splint materyali olarak, estetik özel yapım post ve korların sağlanmasında ilgi çekici uygulamalar sunar.
- Oldukça uygun mekanik özelliklere sahiptirler ve mukavemet ağırlık oranları çoğu alaşımdan üstündür.

Fiberle Güçlendirilmiş Kompozitlerin Dezavantajları:

- Fiber destekli kompozit restorasyonlarda en sık karşılaşılan problemler kompozit veneerin aşınması, kompozit veneerin ufalanması, delaminasyon ve ikincil çürükler nedeniyle oluşan kırıklar ve oklüzal aşınmadır. Ancak sorunların çoğu kolay, hızlı ve ekonomik bir şekilde onarılabilir.
- Fiber destekli kompozitlerin mekanik özellikleri hidrolitik yaşlandırmadan sonra azalmaktadır (15).

Fiber destekli kompozitlerin diş hekimliğinde birçok uygulamada kullanım olasılığı vardır ve diş hekimliğinde artan uygulama ve popülerlik kazanmaları beklenmektedir.

Diş Hekimliğinde Kullanılan Fiber Türleri

Kompozit malzemeler, ana malzeme ve doldurucu materyal içeriklerine göre sınıflandırılırlar. Doldurucu materyaller doğal veya sentetik yapılı levhalar, parçalar, parçacıklar, lifler veya kıllar şeklinde bulunur ve bunları bir arada tutan yapı matris veya bağlayıcı faz olarak adlandırılır. Fiber ile desteklenen kompozitlerde doldurucu materyaller liflerdir ve liflerin tipine, oryantasyonuna, monomer infiltrasyonunun önceden yapıp yapılmamasına göre sınıflandırılabilirler.

Yönelimine (oryantasyonuna) göre fiberler; sürekli ve süreksiz fiberler olarak; sürekli fiberler; tek yönlü (unidirectional), iki yönlü (bidirectional) ya da çok yönlü olarak (multidirectional); süreksiz fiberler ise hizalanmış (aligned) ve rastgele yönlendirilmiş kısa parçacık fiberler (*randomly oriented short fiber*) olarak gruplandırılır (16, 17). Monomerle doyurulmasının (infiltrasyon) önceden yapıp yapılmamasına göre

önceden doyurulmuş (preinfiltre) fiberler ve önceden doyurulmamış (non-preinfiltre) fiberler olarak ayrılırlar (**Tablo 1**) (18).

Tablo 1. *Diş hekimliğinde kullanılan FGK ürünler ve bileşimleri*

	Ürün	Üretici Firma	Fiber Tipi	Fiber Yönelimi
Laboratuvarda Hazırlanan Preinfiltre Fiberler	Fiber Kor	Jeneric/Pentron	S-Cam	Doğrusal
	Vectris	Ivoclar	E-Cam	Doğrusal
Klinikte Hazırlanan Preinfiltre Fiberler	EverStickC&B	Stick Teck/Turku	E-Cam	Doğrusal
	Quartz Splint UD	RTD	Kuvars	Doğrusal
	Splint-It	Jeneric/Pentron	Cam	Doğrusal Örgü
Klinikte Hazırlanan Non-preinfiltre Fiberler	Connect	Kerr	Polietilen	Örgü
	Ribbond	Ribbond	Polietilen	Dokuma
	Glasspan	Exton	S-Cam	Örgü
	Stick	Stick Teck/Turku	E-Cam	Doğrusal
	Stick Net	Stick Teck/Turku	E-Cam	Doğrusal

Tipine göre fiberler, doğal ya da sentetik fiberler olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Kenaf, koton, sisal, kenevir, doğal fiber örnekleridir. Kevlar, karbon, cam, kuvars, ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWPE), metal, karbon-grafit, safir ve silanize edilmiş cam ise değişen başarı dereceleri ile kullanılan sentetik fiberlere örnek olarak verilebilir (19–21).

Karbon Fiberler

Karbon fiberler, poliakrilonitrilin karbonizasyonu ile üretilmekte olup ince tabakalardan oluşmuş grafitlerin birbiri içinde dağılmasından meydana gelmişlerdir (22). Düşük sürtünme katsayısı ve ısısal genleşme, yüksek rijidite, dayanıklılık, yorulma direnci, ısısal iletkenlik ve kimyasal inertliğe sahip olup sitotoksik ve kanserojenik etkisi olmadığı belirtilmiştir (23, 24).

Karbon fiberler diş hekimliğinde ilk kez 1970’lerde, protez kaide polimerlerini (polimetil metakrilat) güçlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (25). Polimetil metakrilata (PMMA) yüzeyi işlenmiş karbon fiberlerin eklenmesiyle darbe dayanımı ve transvers kuvvetlere karşı dayanımının arttığı görülmüştür. İşlemden önce rezine silan ile kaplanmış rastgele yönlendirilmiş karbon fiberlerin dahil edilmesiyle yorulma direncinde % 42’den % 100’e bir artış görülmüştür (20, 26).

Karbon fiber takviyeleri, zor kullanım özellikleri ve kötü estetikle sonuçlanan siyah rengi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamışlardır (27). Bununla birlikte, yüksek mukavemetli ve yüksek elastikiyet modülüne

sahip oldukları için sıklıkla kök kanal postu olarak kullanılmışlardır. Hem gerilme hem de sıkıştırmada yüksek mukavemet sergilemektedirler. Darbe dayanımları ise cam veya aramid FGK'den daha düşüktür (28).

Modern endodonti ile birlikte kaybedilen diş yapısını restore etmeye yardımcı olmak için klinik olarak uygun post ve kor sistemlerine olan talep artmaktadır (29).

Üretici, karbon fiberin, yüksek gerilme mukavemeti ve benzerliği nedeniyle prefabrik post olarak tercih edilen malzeme olduğunu iddia etmektedir (30).

Aramid Fiberler

Aramid fiberler, düşük yoğunluklu aromatik poliamid fiberlerdir ve diğer bir ismi ile kevlar fiberler olarak bilinmektedir. Kimyasal direnci yüksektir ve termal kararlılık, mekanik stabilite ve yüksek geçiş sıcaklığı (glass transition) gibi üstün fiziksel özelliklere sahiptirler (31).

Aramid fiberlerin bükülme mukavemeti cam fiberden 20, naylondan ise iki kat fazladır. Termal stabilitesi ve ısısal iletim katsayısı, cam ve karbon fiberlere oranla daha düşüktür. Karbon ve cam fiberler kırılğandır, kevlar fiberler ise dövülebilir ve biçimlendirilebilir özelliğe sahiptir (32). Görünür ve ultraviyole ışığa maruz kaldığında, rengi ve mekanik özellikleri değişebilmektedir (7). Fiberlerin sarı renkte olması, lif ve rezin arasındaki zayıf bağlantı ve polisajlanabilirliğinin yetersiz olması sebebiyle diş hekimliğinde sıklıkla tercih edilmemektedir; ancak, protez kaidesi polimerlerini güçlendirmek için kullanılmışlardır (33).

Cam Fiberler

Ana maddesi silisyum oksit (SiO_2), boron oksit (B_2O_3), fosfor oksit (P_2O_5) gibi oksitlerdir, en sık cam yapıcı oksit olarak SiO_2 kullanılır. Camın ince filamentler haline getirilmesi ile elde edilir. Bu oksitlerle cam yapılabilse bile sodyum oksit (Na_2O), potasyum oksit (K_2O), kalsiyum oksit (CaO), magnezyum oksit (MgO), oksit düzenleyiciler olarak kullanılırlar; bu düzenleyici oksitler sayesinde camın akışkanlığı artırılarak çalışma süresi uzatılabilir (34).

Cam fiberler, gerilme mukavemetinin yüksek olması ve düşük elastik modülü sayesinde hem endüstride hem de diş hekimliğinde en sık tercih edilen fiber tipidir. Translusens görünüşleri onları, özellikle estetiğin önemli olduğu anterior restorasyonlarda kullanımı için oldukça elverişli hale getirir. Isı, nem ve düşük pH'a karşı dayanıklı olmaları, parlatılabilme özelliklerinin iyi olması ve dentine bağlanma kapasitesi diğer fiber tiplerine kıyasla üstün özellikleridir (35).

Cam fiberler dental polimerleri kuvvetlendirmek amacıyla örgü şeklinde, devamlı ve dağıntık olarak kullanılırlar. Tek yönlü fiberler

1.000- 200.000 arasında tek cam fiber lifi içeren yapılardır. Polimer rezinleri cam fiber ile kuvvetlendirmek ve polimer matris ile cam fiberler arasında iyi bir bağlantı kurabilmek için silan bileşiklerini kullanılmaktadır. Silan ile işlenmemiş fiberler akrilik rezin matris içinde sadece katılmış materyaller olarak bulunurlar, bu da rezini kuvvetlendirmekten ziyade zayıflatmaktadır (36).

Cam bileşimlerinin geliştirilmesinde, fiberin amacına ve üretim teknolojisi özelliklerine göre belirlenen hizmet parametrelerine getirilen gereksinimlerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle farklı sistemlerde farklı özelliklere sahip cam fiberler üretilir (37).

Cam kütlesinin kimyasal bileşimine, mekanik ve kimyasal direnç özelliklerinde gösterdikleri farklılıklara göre A-, C-, D-, E-, R- ve S-cam türleri olarak sınıflandırılır. Kalsiyum-alümino-borosilikat bileşimine sahip E-cam (elektiriksel cam), güçlendirilmiş plastikte kullanılır (38). Gerilme ve basınç dayanımı yüksektir ve sertliğine nispeten maliyeti düşüktür (37). R- ve S- türleri bazen kanal postu olarak da kullanılır (39).

Piyasada yaygın olarak kullanılan cam fiber markaları Vectris (Ivoclar, Liechtenstein), Splint-It (Jeneric/Pentron, Germany), GlasSpan (Exton, USA), Fiber Kor (Jeneric/Pentron, Germany) Stick (Stick Tech, Finland), StickNet (Stick Tech, Finland) ve EverStick (Stick Tech, Finland) olarak söylenilebilir (40). Dış hekimliğinde kullanılan 6 farklı cam fiberin ayırıcı fiziksel özellikleri **Tablo 2**'de ve kompozisyon yüzdeleri **Tablo 3**'de verilmiştir (41).

Tablo 2. Farklı cam fiber tiplerinin ayırıcı fiziksel özellikleri

A-cam	Yüksek dayanıklılık, güç ve elektrik direnci
E-cam	Yüksek elektrik yalıtımı ve su direnci
C-cam	Yüksek korozyon direnci
AR-cam	Alkali direnci
R-cam	Daha yüksek mukavemet ve asit korozyon direnci
S-cam	Daha yüksek çekme mukavemeti

Tablo 3. Farklı cam fiber tiplerinin yüzde içerikleri

Bileşenler	A- Cam	E-cam	C-Cam	AR-cam	R-cam	S-cam
SiO ₂	71	53-55	56-58	62	75.5	62-65
Al ₂ O ₃	3	14-16	12	0.8	0.5	20-25
CaO	8.5	20-24	17-22	5.6	0.5	-
MgO	2.5	20-24	2-5	-	0.5	-
B ₂ O	-	6-9	-	-	20	0-1
K ₂ O	-	<1	0.4	-	3	-
Na ₂ O	15	<1	0.1-2	14.8	-	0-1
Fe ₂ O ₃	-	<1	0.2-2	-	-	0.2
ZrO ₂	-	-	2	16	-	-
ZnO	-	0-0.7	2	0	-	-

Kuvars Fiberler

Doğal kuvars kristallerinden üretilen kuartz fiberler, kuvars çubukların bir oksijen-hidrojen alevine tabi tutularak filamentlere çekilmesi ile elde edilir. Cam fiberlerden daha pahalıdır, çünkü üretilmeleri için nadir bulunan yüksek saflıkta kuvars kristalleri gereklidir (42).

Kuvars camının bir dizi benzersiz fizikokimyasal özelliği vardır. Mukavemet, kimyasal direnç, dielektrik parametreler ve sıcaklık direnci açısından diğer sürekli cam fiber türlerini geride bırakır. Bu özellikler kuvars camının kimyasal bileşiminden kaynaklanmaktadır: Kuvars fiberdeki SiO_2 içeriği ağırlıkça yaklaşık %99.95'tir. Si-O bağı yüksek enerjiye sahip olduğundan, kuvars liflerinin mukavemeti, yüksek mukavemetli S tipi liflerin mukavemetinden daha yüksektir. Bu fiberin bozunma noktası 1667°C 'ye eşittir; bu nedenle, bu fiberden yapılan malzemeler 1200°C 'ye kadar sıcaklıklarda uzun süre hizmet verebilir ve 2000°C 'ye kadar kısa süreli darbelere dayanabilir. Yüksek sıcaklığa ve korozyona dayanıklılıkları sebebiyle jet uçaklarında, roketlerde, uzay araçlarında, filtrasyon ve yalıtım malzemesi olarak sıklıkla kullanılırlar (38). Bununla birlikte, radyoelektronik, kimya ve optikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Oda sıcaklığında çekme mukavemeti 130×10^3 psi (896 MPa) ve 204°C de (400F) 99×10^2 psi (682MPa)'dır. Oda sıcaklığında çekme modülü 10×10^6 psi (6,89 GPa) 'dır (42). Yüksek silika ve kuvars fiberler yüksek mukavemet - ağırlık oranlarına sahiptirler. Ayrıca kuvars, silikanın 5 katı çekme mukavemetine sahiptir (42).

Polietilen Fiberler

Son yıllarda, rezin bazlı kompozitlerin dayanıklılığını ve darbe dayanımını artırmak amacıyla kullanılan fiber güçlendirme sistemlerinden, ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWPE) fiber güçlendirme sistemleri gittikçe popülerlik kazanmaktadır (43).

UHMWPE; polietilenin moleküler ağırlığı 1×10^6 yı geçtiği zaman kullanılan bir isimlendirmedir. Düşük ve yüksek özkütleli, moleküler ağırlığı 10×10^3 ten 500×10^3 'e kadar değişen polietilenlerle karşılaştırıldığında, aşınma direnci yüksek, sürtünme katsayısı düşüktür (44). Polimerik dizilim, polietilenin eğrilmesi ile düzenlenmekte ve yüksek oryantasyona sahip polietilen fiberleri oluşturmaktadır (45).

Doğal olarak kristalin bir polimer olan polietilen, erime noktasının altındaki sıcaklıklarda elde edilmektedir. Polietilen lifler kolaylıkla biçimlendirilebilir, translusens, düşük yoğunluklu ve biyouyumluluğa sahip liflerdir. Monofilament olarak ya da örgü fiber olarak üretilmektedirler. 140°C den sonra yapısal olarak bozulmaları nedeniyle yüksek ısı ile polimerize olan kompozitlerle kullanılamamaktadırlar (22). Polietilen

fiberlerin polimer kompozit ile adezyonundaki problem de önemli bir dezavantajdır, bunun sebebi polietilen fiberlerin yüzey enerjilerinin düşük olması ve hidrofobik olmaları sebebi ile ıslanabilirliklerinin az olmasıdır (45). Son yıllarda polietilen fiberlerin yüzeylerine plazma uygulanarak polar gruplar oluşturulup polimer yapının polietilen fiberlere adezyonu arttırılmaya çalışılmaktadır (21).

Bir FGK' nın fiberleri matris polimeri ve kompozit ile kaplanmaktadır. Bununla birlikte lifler, kuronların ve hareketli protezlerin kenar bölgelerinde veya cilalama sırasında ağız boşluğuna açık hale gelebilir, bu da oral flora ile temasına sebep olabilmektedir. Polietilen liflerin rezinlere zayıf bağlanması ve yüzey enerjilerinin düşük olması, bu materyalleri, oral floranın kolonizasyonuna yatkın hale getirmektedir. Bunun sebep olabileceği çürük ve periodontal problemler, klinik kullanımlarını sınırlandırmaktadır (46).

En sık kullanılan markalar arasında ribbond ve connect gelir. Her iki marka da rezinle önceden doyurulmadığından, kullanılabilmesi için rezinle doyurulmaları gereken polietilen fiberlerdir (47).

1992 yılında piyasaya sürülen ribbond fiberler, ultra yüksek mukavemetli polietilen liflerden oluşmaktadır. Bu liflerin kırılma noktası, cam fiberinkinin oldukça üstündedir ve sert yapıda olmaları sebebiyle, bunları kesmek için özel olarak yapılmış makas gerekmektedir (48).

Ribbond, aktive edilmiş yüzeyi sayesinde kompozit rezinlerle veya PMMA ile kimyasal reaksiyona giren ilk FGK ürünlerinden biridir. Yüksek moleküler ağırlığa, 4.30.000 psi gerilme direncine, 24,8 milyon psi' lik bir esneklik modulüne sahiptir. Bu özellikleri sayesinde destek dişlerde meydana gelen gerilmeleri azaltabilmekte ve sıklıkla splint malzemesi olarak kullanılmaktadır (49). Bunun yanında post-core materyali olarak, geçici ve daimi köprülerde alt yapı materyali olarak ve akrilik kaidelerin tamirinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ribbond şeritlerinin örgülü yapısı, kompozit rezine çok yönlü bir destek sağlamakta, nötr rengi ve translusens olması, içine gömüldüğü rezinin renk kontrolüne izin vermektedir. Ribbond original, Ribbond THM, Ribbond Triaxial isimlerinde çeşitleri mevcuttur (48, 50).

Fiberle Güçlendirilmiş Kompozitlerin Mekanik Özelliklerini Etkileyen Faktörler

- Fiberlerin ve Matris Polimerin Özellikleri

Liflerin eklenmesi amaçlanan bir rezin malzemesinin, çiğneme kuvvetlerini tolere eden mekanik özelliklere sahip olması, malzemenin biyolojik olarak uyumlu olması, bozunmaya direnebilmesi, düşük su emme ve çözünürlüğe sahip olması, düşük artık monomer konsantrasyonuna sahip olması ideal gerekliliklerdendir (15).

Dental FGK' ların rezin sistemleri, bis-GMA, trietilenglikol dimetakrilat (TEGDMA) ve ürean dimetakrilat (UDMA) gibi çapraz bağlı (termoset) polimer matrisleri oluşturabilen monomerlerden meydana gelmektedir. Çapraz bağlı polimer matrislerin reaksiyona girebilen iki aktif bölgesi bulunmaktadır. Polimerize edilmeden önce matrisin dayanıklılığını, adeziv özelliklerini ve klinik ömrünü arttırmak için, matrise PMMA'nın doğrusal (termoplastik) polimerleri eklenmiştir. Yarı-IPN (semi-interpenetrating polymer network) olarak adlandırılan polimer matrisler bu doğrusal ve çapraz bağların bir kombinasyonudur (51). Protez kaide polimerleri, protez dişler, FGK'lar ve son zamanlarda üretilen restoratif rezin kompozitler, IPN' lerin kullanıldığı alanlardır. Resin sisteminin tipi hem bağlantı gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerde hem de FGK' ların uygun kullanımı açısından önemli bir rol oynar (18).

Doğrusal ve yarı-IPN sistemlerine sahip matrislerle karşılaştırıldığında, çapraz bağlı polimer matrisi, daha yüksek elastiklik modülüne sahip FGK malzemelerin üretimine imkan tanımaktadır. Diğer yandan, doğrusal ve yarı-IPN polimer matrisleri, yüksek derecede çapraz bağlı termosetlerden yapılan FGK' lardan daha yüksek dayanıklılığa sahiptir. İndirekt restorasyonların ve kök kanal postlarının adeziv rezin simanlara ve kaplama kompozitlerine bağlanmasında çapraz bağlı dimetakrilat veya epoksi tip polimer matrisleri yerine FGK yarı IPN polimer matrisi tercih edilmektedir (52, 53).

- Fiberlerin Polimer Matrise Bağlanması

Fiber liflerin rezin matrisine adezyonu, iyi mekanik özellikler için önemli bir kriterdir. Lif desteği, yalnızca belirli bir yük matrsten liflere aktarılabildiğinde etkilidir ve bu, rezin matrisi ile lifler arasında tam bir bağlanma olduğunda gerçekleştirilebilmektedir. Yetersiz adezyon sonucu meydana gelebilecek su emilimine duyarlı boşluklar ve gözenekler, bükülme özelliklerini azaltabilir (15).

Fiberlerle polimer matriks arasındaki kimyasal bağ, kovalent bağdır. Fiberlerin polimer matrikse yeterince bağlanması, fiberle güçlendirilmiş kompozitlerin kullanıldığı restorasyonların dayanıklılığında büyük önem taşımaktadır. Uygun bir şekilde adezyonun sağlanması, streslerin matriksten fiberlere transferini sağlamaktadır (18). Mukavemet ve sertlik açısından değerlendirildiğinde, fiber ve matris arasındaki ara yüz, yayılan çatlağın nasıl hareket ettiği konusunda önemli bir rol oynar. Ara yüz çok güçlüyse, kompozitin kendisi sert, kırılğan bir malzeme gibi davranır ve cam lifleri çeken yüksek kuvvet, liflerin kırılmasına neden olur. Aksine, bu ara yüz çok zayıfsa, lifler çok fazla sürtünme direnci olmadan çekilir ve kompozit genel olarak düşük mukavemet ve düşük sertlik sergileyecektir (14).

Polimerler ile cam fiberler arasındaki adezyonun geliştirilmesinde, silan ajanları kullanılmaktadır. Silan bağlama maddeleri, kompozit malzemelerdeki bu farklı bileşenler arasındaki kimyasal ve fiziksel bağlanmayı optimize edebilir (15).

- Fiberlerin Kompozitlere ve Rezin Simanlara Bağlanması

FRC restorasyonları kaplama materyali olarak kullanılan partikül dolduruculu kompozit rezinlerin adezyonu restorasyon yüzeyinden FRC çerçevesine ve dişe yük transferinde önemli bir rol oynar. Bağlayıcı bir substrat olarak FRC, polimerlerden inorganik cam fibere ve hatta partikül dolduruculu maddelere kadar farklı tipte malzemeler içerir (54).

FRC' ye yeni bir rezinin bağlanma sürecinde, adezyon için olası substratlar lifler ve polimer matristir. FRC'nin lifleri bağlanma yüzeyinde açığa çıkarsa, liflerin adeziv özellikleri, yapıştırıcı rezinin ve kompozit rezinin FRC'ye yapışmasında rol oynar. Çoğu dental FRC materyalinin polimer matrisinin çapraz bağlı doğası nedeniyle, PFR (partikül dolduruculu rezin) 'nin FRC'ye yapışmasını sağlamanın iki olası yolu vardır: mekanik kilitleme ve FRC'nin rezin matrisinin devam eden polimerizasyonuna dayanan yapışma. FRC, çapraz bağlı olmayan polimer fazları (yani termoplastikler veya yarı IPN polimerleri) içeriyorsa, yapışma ayrıca yeni rezinin veya rezin kompozitinin monomerlerinin çapraz bağlı olmayan polimer matrisine difüzyonuna da dayanabilir (18, 55). Bu, lineer polimerin çözünürlük parametresinin, FRC'nin monomer sistemininkine yakın olmasını gerektirir. Çözünürlük parametreleri, materyallerin adeziv özelliklerini tahmin etmek ve ilişkilendirmek için geliştirilmiştir. Çözünürlük parametresinin sayısal değeri, molekülleri ayırmak için gereken enerji miktarını gösterir. Benzer çözünürlük parametresi değerlerine sahip iki malzeme, monomerlerin interdifüzyonu için gerekli olan karıştırmaya izin vermek için karşılıklı dağılımda yeterli enerji kazanır. Rezinin polimerizasyonu sırasında, ikincil yarı-IPN yapısı olarak adlandırılan yapıya dayalı bir adeziv bağ oluşur (56).

Kaplama kompozitinin nin doğrudan veya hasta başında yapılan FRC' ye bağlanması, bir diş laboratuvarında dolaylı olarak yapılan FRC'ye yapışmasından farklıdır. Rezinlerin ve rezin bazlı kompozitlerin veya FRC'nin polimerizasyonunda, oksijeni inhibe edilmiş tabaka olarak bilinen polimerize olmayan bir yüzey tabakasının oluştuğu tespit edilmiştir. PFC' ler, PFR'nin serbest radikal polimerizasyonu ile bu katmana yapışabilir ve dayanıklı bir bağ oluşturabilir (57).

Özetle; FRC' ler ile kaplama kompozitleri arasında 4 tip bağlantı söz konusu olabilir; bunlar mekanik retansiyon, silanla desteklenen retansiyon, sekonder IPN yapısı ile adezyon ve serbest radikal polimerizasyonu dayanan retansiyondur. FRC yapısı çapraz bağlı monomerlerden oluşuyorsa

bağlantı yalnızca mikromekanik retansiyon ile oluşabilir. Cam veya kuvars yapıda ise mikromekanik bağlantı silan ile desteklenebilir. FRC yapısı doğrusal monomerlerden oluşuyorlarsa ya da çapraz ve doğrusal monomerlerin bir kombinasyonu olan yarı IPN yapısında ise, bunlara ek olarak monomerlerin difüzyonuyla oluşan sekonder IPN yapısı ve serbest radikal polimerizasyonu ile bağlantı sağlanabilir (18).

- Liflerin Oryantasyonu ve Yönelimi

FRC'lerin matris yapısına eklenen, kompozit malzemenin mukavemet, modül ve termal genleşme katsayısı gibi özelliklerini etkileyerek yapısal davranışını tanımlamaktadır. Uzun lif takviyeli kompozitler, sürekli fiber kompozitler olarak adlandırılırken, kısa lif takviyeli kompozitler, kısa parçacıklı/süreksiz fiber kompozitler olarak adlandırılır. İki veya daha fazla fiber tipinin tek bir matris yapısında bulunduğu kompozitlere ise hibrit fiber takviyeli kompozitler denilmektedir (58). Sürekli fiber kompozitlerin matris yapısına lifler, tek yönlü (fitiller ve iplikler) veya çift yönlü (örgü/dokuma) olarak yerleştirilebilir (59).

Liflerin oryantasyonu, fiber takviyeli bir polimerin özelliklerini izotropikten anizotropik ve hatta ortotropik hale getirebilir. Sürekli tek yönlü fiber takviyeli polimerler, kompozite anizotropik özellikler verirken, sürekli çift yönlü lifler ortotropik, rastgele yönelimli lifler ise izotropik özellikler verir. Tek yönlü uzunlamasına lifler, uzun eksenleri boyunca üstün mekanik özellikler sergilerler (15) ve stresin en fazla gelebileceği yön bilindiği durumlarda sıklıkla tercih edilmektedirler (60). Süreksiz fiberler, hizalanmış ya da rastgele yönlendirilmiş kısa parçacık fiberler şeklinde bulunabilir (16). Kuvvetin yönü bilinmiyorsa ya da birden fazla yönde kuvvet vektörü varsa çok yönlü dokuma ya da rastgele yönlendirilmiş fiberler tercih edilebilir (61).

Kısa Fiber Takviyeli Kompozitler

1960 'lardan beri restoratif tedavilerde kullanılmaya başlayan fiber destekli kompozitlerde fiberler % 5 -% 7,5 ve partikül doldurucular % 60 oranında bulunmaktadır. Kompozit rezinlere fiberlerin eklenmesiyle eğilme ve kırılma dayanımı, esneklik modülü gibi fiziksel özellikler geliştirilmiş, polimerizasyon büzülmesi % 70 oranında azaltılmıştır (62). Bu da kompozit rezinlerin fazla yük altındaki posterior restorasyonlarda kullanıldığında göstermiş olduğu klinik başarısını artırmıştır (63, 64). Kısa fiber takviyeli kompozit (SFRC-short fiber reinforced composite), 2013 yılında, dentinin stres absorbe edici özelliklerini taklit etmek amacıyla everX Posterior (GC,Tokyo,Japonya) ticari ismiyle piyasaya tanıtılmıştır (18). Günümüzde Alert, EasyCore, Build-It, TI core, Nulite F isimleriyle piyasada bulunan birden fazla kısa fiber takviyeli kompozit örneği bulunmaktadır (65, 66). En çok kullanılan kısa fiber takviyesi cam

yapılı fiberlerdir. Polivinil-asetat, polietilen, naylon fiberler dahil olmak üzere çeşitli tipte polimerik fiberler de kompozit rezinleri destekleyici olarak geliştirilmiştir (42, 67).

Partikül dolduruculu ve bulk-fill kompozitlere kıyasla üstün kırılma tokluğuna (2.9 MPa), eğilme dayanımına (124 MPa), modülüne (9.5 GPa) ve yük taşıma kapasitesine sahip SFRC'lerin yüksek stres taşıyan bölgelerde kullanımı önerilmektedir (68, 69). Bununla birlikte SFRC'lerin mukavemeti daha kalın kullanıldığında artar ve lifler kasıtlı olarak hizalandığında ya da rastgele yerleştirildiğinde önemli ölçüde farklılık gösterir. Gelecekte, doğal dişlenmenin kırılma direncini yakından taklit eden optimal restoratif materyaller oluşturmak için tek yönlü hizalanmış (anizotropik) SFRC CAD/CAM bloklarının yaygın kullanımı beklenmektedir (14, 70).

Restoratif materyallerin uzun ömürlülüğü ile ilişkili olan yüzey sertliği değerlerinin de bu kompozitlere kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir (71). Partikül dolduruculu ve bulk-fill kompozitlerden daha az polimerizasyon büzülmesi gösterdiği bildirilen SFRC'ler mikro çatlaklara ve mikrosızıntıya karşı da daha dirençli bulunmuştur (68).

Çatlakların PFC/SFRC arayüzü ile karşılaştığında nasıl performans gösterdiğini anlamak, E-modülü uyumsuzluğunun ve oksijen inhibisyon tabakasının önemini anlamamızı sağlar. Sistemin ikamesi için E-modülü uyumsuzluğu daha büyük olan bir malzeme kullanıldığında veya oksijen inhibisyon tabakası bozulduğunda, daha yüksek bağlanma dayanımı gerekebilir. Klinik olarak alaka düzeyi, restorasyonun kırılması ve onarımı ile ilgilidir. Sistem ayrılmaya zorlanırsa, SFRC bozulmadan kalır ve kaplama kompoziti (PFC) değiştirilerek hızlı onarım yapılabilir. Çatlak SFRC malzeme boyunca uzanırsa, tüm sistem değiştirilmelidir (14).

- Fiber Miktarı

Bir polimer matris içindeki lif miktarı ağırlıkça yüzde (wt. %) veya hacimce yüzde (vol. %) olarak ifade edilebilmektedir. Lif yoğunluğundaki farklılıklar nedeniyle, hacim yüzdesi olarak belirtilmesi önerilmektedir. (72) Fiber miktarının artırılması, FRC malzemelerin eğilme mukavemetini iyileştirmektedir (73).

Bununla birlikte, daha yüksek lif içeriği her zaman daha yüksek mekanik özelliklerle sonuçlanmaz. Kontrollü bir üretim prosesi ile matris içine cam fiber ekleme hacminin oranı % 45-65 olabilir. Yüksek lif miktarına sahip yüksek kaliteli bir cam FRC malzemesi yüksek eğilme mukavemeti sağlar. % 65 cam fiber için kuru durumda maksimum eğilme mukavemeti 1230 MPa'dır. Lif miktarının artması ile rezin matriste su absorbe edebilecek yapıların oranı azaldığından su emilimi de azalacaktır (74).

- Liflerin Doyurulması

FRC'lerin mekanik özelliklerini belirleyen bir diğer unsur ise monomerler, polimerler veya her ikisinin bir kombinasyonu ile doyurulma (impregnation) işlemidir. Fiberlerin doyurulmasının sebebi, veneer kompozit rezinlerle iyi bir adezyon elde etmektir. Bu doyurma işlemi ile liflerin yüzeyi daha iyi ıslanır ve liflerin bir demet içinde mümkün olduğunca yakın konumlanmasına yardımcı olur (75). Ayrıca, restorasyon üzerine gelen yükün rezin matristen liflere aktarılabilmesi için de liflerin, onları çevreleyen monomer matris ile doyurulması oldukça önemlidir (76). Bu işlem önceden üretici tarafından (preimpregnated) ya da daha sonra hekim/laboratuvar teknisyeni tarafından yapılabilir (77). EverStick C&B ve Quartz Splint UD önceden doyurulmuş fiberlere, Ribbond ise önceden doyurulmamış fiberlere örnek olarak verilebilir (78).

Fiberlerin diş hekimi kliniğinde veya diş laboratuvarında dental rezin sistemleri ile doyurulması, zorlu ve zaman alıcı bir aşamadır ve FRC'lerin iç yapısında su emilimine sebep olabilecek boşluk ve gözenekler meydana getirebilmektedir. Bu boşluklar ise, polimer matrisin radikal polimerizasyonunu inhibe eden oksijen rezervuarı gibi davranabilmektedir (79). Bunun sonucunda, elastik modülünde ve bağ mukavemetinde azalma görülebilmekte, FRC'nin polisiloksan ağı hidrolitik bozunmaya uğrayabilmektedir (80). Yetersiz doyurulmuş bölgeler su emilimini artırır ve suyun zararlı hidrolitik etkisinden dolayı kompozitin mekanik özellikleri zayıflar. Diğer bir problem oluşan mikroboşluklara oral mikrofloranın invazyonu ve buna bağlı renk değişimidir (81). Bu nedenle işlemin, fiber ürününün üreticisi tarafından yapılması tercih edilmektedir (18). Doyurma işlemi genellikle, üretan dimetakrilat (UDMA), üretan tetrametakrilat (UTMA), bisfenol glisidilmetakrilat (Bis-GMA) veya polimetil metakrilat (PMMA) gibi monomerler kullanılarak gerçekleştirilebilir (82).

SONUÇ

Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyallerin dişhekimliğinde kullanım alanları giderek artmakta ve geleneksel kompozit materyallere alternatif olarak sunulmaktadır. Kompozit restorasyonlarda artan başarı oranı ve yapıları geliştirilerek yeni fiberle güçlendirilmiş kompozit materyallerin üretilmesiyle bu materyallerin biyomimetik dişhekimliği alanına katkıları devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Zafar, M. S., Amin, F., Fareed, M. A., Ghabbani, H., Riaz, S., Khurshid, Z., & Kumar, N. (2020). Biomimetic aspects of restorative dentistry biomaterials. *Biomimetics* 5(3): 34- 42.
2. Bazos P., Magne P. (2011). Bio-emulation: biomimetically emulating nature utilizing a histo-anatomic approach; structural analysis. *European Journal of Esthetic Dentistry*, 6(1): 8-19.
3. Tirlet G (2014). Ceramic adhesive restorations and biomimetic dentistry : tissue preservation and adhesion. *The International Journal Of Esthetic Dentistry* 9/3: 354–369.
4. Van Dijken JWV, Hasselrot L, Örmín A, Olofsson AL (2001). Restorations with extensive dentin/enamel-bonded ceramic coverage. A 5-year follow-up. *European Journal of Oral Sciences* 109: 222–229.
5. Dailey B, Gateau P, Covo L (2001). The double-inlay technique: A new concept and improvement in design. *Journal of Prosthetic Dentistry* 85: 624–627.
6. Dietschi D, Maeder M, Meyer JM, Holz J (1990). In vitro resistance to fracture of porcelain inlays bonded to tooth. *Quintessence International* 21: 823–831.
7. Kubo S, Kawasaki A, Hayashi Y (2011). Factors associated with the longevity of resin composite restorations. *Dental Materials Journal* 30: 374–383.
8. Versluis A, Tantbirojn D, Pintado MR, DeLong R, Douglas WH (2004). Residual shrinkage stress distributions in molars after composite restoration. *Dental Materials* 20: 554–564.
9. Unterbrink GL, Muessner R (1995). Influence of light intensity on two restorative systems. *Journal of Dentistry* 23: 183–189.
10. Bottacchiari S (2017). Composite Inlays and Onlays Structural, Periodontal, and Endodontic Aspects. *Stomatology Edu Journal* 4: 228.
11. Belli, S., Orucoglu, H., Yildirim, C., & Eskitascioglu, G. (2007). The effect of fiber placement or flowable resin lining on microleakage in Class II adhesive restorations. *Journal of Adhesive Dentistry*, 9(2) :175-181.
12. Erkut S, Gulsahi K, Caglar A, Imirzalioglu P, Karbhari VM, Ozmen I (2008). Microleakage in overflared root canals restored with different fiber reinforced dowels. *Operative Dentistry* 33: 96–105.
13. Tezvergil A, Lassila LVJ, Vallittu PK (2003). The effect of fiber orientation on the thermal expansion coefficients of fiber-reinforced composites. *Dental Materials* 19: 471–477.
14. Tiu J, Belli R, Lohbauer U (2020). Thickness influence of veneering composites on fiber-reinforced systems. *Dental Materials* 37: 477–485.

15. Aniket Kumar¹, Shweta Tekriwal², B. Rajkumar³, Vishesh Gupta⁴ RR (2017). A review on fibre reinforced composite resin. *Language in Society* 46: 257–269.
16. Rajak D. K., Pagar D., Menezes P., Linul E. (2019). Fiber-reinforced polymer composites: Manufacturing, properties, and applications. *Polymers*, 11(10), 1667.
17. Goldstein, R. E., Chu, S. J., Lee, E. A., & Stappert, C. F. (Eds.). (2018). Ronald E. Goldstein's Esthetics in Dentistry John Wiley & Sons: 580-609.
18. Vallittu, P., & Özcan, M. (Eds.). (2017). Clinical guide to principles of fiber-reinforced composites in dentistry Woodhead Publishing Sayfa: 35-53.
19. Jahanbin, A., Shahabi, M., Ahrari, F., Bozorgnia, Y., Shajiei, A., Shafae, H., & Afshari, J. T. (2015). Evaluation of the cytotoxicity of fiber reinforced composite bonded retainers and flexible spiral wires retainers in simulated high and low cariogenic environments. *Journal Of Orthodontic Science*, 4(1): 13.
20. Larson WR, Dixon DL, Aquilino SA, Clancy JMS (1991). The effect of carbon graphite fiber reinforcentent on the strength of provisional crown and fixed partial denture resins. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 66: 816–820.
21. Ramos V, Runyan DA, Christensen LC (1996). The effect of plasma-treated polyethylene fiber on the fracture strength of polymethyl methacrylate. *Journal of Prosthetic Dentistry* 76: 94–96.
22. Cogswell, F. N. (2013). Thermoplastic aromatic polymer composites: a study of the structure, processing and properties of carbon fibre reinforced polyetheretherketone and related materials Elsevier Sayfa: 222-22
23. Homsy CA (1970). Bio-Compatibility in selection of materials for implan-tation. *Journal of Biomedical Materials Research* 4: 341–356.
24. Goldberg, A. J., & Burstone, C. J. (1992). The use of continuous fiber reinforcement in dentistry. *Dental Materials*, 8(3): 197-202.
25. Freilich MA, Meiers JC, Duncan JP, Eckrote KA, Goldberg AJ (2002). Clinical evaluation of fiber-reinforced fixed bridges. *Journal of the American Dental Association* 133: 1524–1534.
26. Deboer J (1951). The effect of carbon fiber orientation on the fatigue resistance and bending properties of two denture resins. *Revista odontológica do Paraná* 73: 317–318.
27. Vallittu PK (1997). Glass fiber reinforcement in repaired acrylic resin removable dentures: Preliminary results of a clinical study. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)* 28: 39–44.
28. Murphy J (1998). *The Reinforced Plastics Handbook* Elsevier; Sayfa: 72-73

29. Sidoli GE, King PA, Setchell DJ (1997). An in vitro evaluation of a carbon fiber-based post and core system. *Journal of Prosthetic Dentistry* 78: 5–9.
30. Raygot CG, Chai J, Jameson DL (2001). Fracture resistance and primary failure mode of endodontically treated teeth restored with a carbon fiber-reinforced resin post system in vitro. *The International journal of prosthodontics* 14: 141–5.
31. Mullarky, R. H. (1985). Aramid fiber reinforcement of acrylic appliances. *Journal of clinical orthodontics*: JCO, 19(9): 655-658.
32. Clyne, T. W., & Hull, D. (2019). An introduction to composite materials. Cambridge university press Sayfa:39-59
33. Miletic, V. (Ed.). (2018). Dental composite materials for direct restorations. Springer International Publishing; Sayfa:119-128.
34. Koutayas SO, Kern M, Ferraresso F, Strub JR (2000). Influence of design and mode of loading on the fracture strength of all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures: an in vitro study in a dual-axis chewing simulator. *The Journal of prosthetic dentistry* 83: 540–547.
35. Garoushi S (2018). Fiber-Reinforced Composites. Dental Composite Materials for Direct Restorations Springer International Publishing; Sayfa: 119-128.
36. Vallittu PK (1998). Compositional and weave pattern analyses of glass fibers in dental polymer fiber composites. *Journal of Prosthodontics* 7: 170–176.
37. Loewenstein, K. L. (1975). The manufacture of continuous glass fibres. *Platin Met Rev*, 19: 84-87.
38. Kolesov YI, Kudryavtsev MY, Mikhailenko NY (2001). Types and compositions of glass for production of continuous glass fiber (review). *Glass and Ceramics* 58: 197–202.
39. Jones, F. R., & Huff, N. T. (2018). The structure and properties of glass fibers. In *Handbook of Properties of Textile and Technical Fibres* (pp. 757-803). Woodhead Publishing.
40. Yalçın, G., & Nalbant, A. D. Fiberle Güçlendirilmiş Adeziv Köprüler Ve Uygulama Yöntemleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 1: 43 - 48.
41. Prashanth, S., Subbaya, K. M., Nithin, K., & Sachhidananda, S. (2017). Fiber reinforced composites-a review. *J. Mater. Sci. Eng*, 6(03): 2-6.
42. Rosato, Donald V and Rosato D V (2004). Reinforced Plastics Handbook Elsevier; Sayfa: 41-44
43. Eskitaşcıoğlu, G, & Belli, S. (2002). Use of a bondable reinforcement fiber for post-and-core buildup in an endodontically treated tooth: A case report. *Quintessence international*, Jul-Aug;33(7):549-51.

44. Rose RM, Crugnola A, Ries M, Cimino WR, Paul I, Radin EL (1979). On the origins of high in vivo wear rates in polyethylene components of total joint prostheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research* No. 145: 277–286.
45. Braden, M., Davy, K. W., Parker, S., Ladizesky, N. H., & Ward, I. M. (1988). Denture base poly (methyl methacrylate) reinforced with ultra-thin modulus polyethylene fibers. *British dental journal*, 164(4): 109-113.
46. Tanner J, Robinson C, Söderling E, Vallittu P (2005). Early plaque formation on fibre-reinforced composites in vivo. *Clinical Oral Investigations* 9: 154–160.
47. Lassila LVJ, Tezvergil A, Lahdenperä M, Alander P, Shinya A, Shinya A, Vallittu PK (2005). Evaluation of some properties of two fiber-reinforced composite materials. *Acta Odontologica Scandinavica* 63: 196–204.
48. Ganesh M, Tandon S (2006). Versatility of ribbon in contemporary dental practice. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs* 20: 53–58.
49. Mito, R. S., Caputo, A. A., & James, D. F. (1991). Load transfer to abutment teeth by two non-metal adhesive bridges. *Practical periodontics and aesthetic dentistry*: PPAD, 3(7): 31-37.
50. Miller TE, Hakimzadeh F, Rudo DN (1995). Immediate and indirect woven polyethylene ribbon-reinforced periodontal-prosthetic splint: A case report. *Quintessence international* 26: 267–26771.
51. Sperling, L. H., & Hu, R. (2014). Polymer Blends Handbook. Interpenetrating polymer networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*, 65: 1172-1187.
52. Frese C, Decker C, Rebholz J, Stucke K, Staehle HJ, Wolff D (2014). Original and repair bond strength of fiber-reinforced composites in vitro. *Dental Materials* 30: 456–462.
53. Mannocci F, Sherriff M, Watson TF, Vallittu PK (2005). Penetration of bonding resins into fibre-reinforced composite posts: A confocal microscopic study. *International Endodontic Journal* 38: 46–51.
54. Vallittu PK (2009). Interpenetrating Polymer Networks (IPNs) in. *Journal of Adhesion Science and Technology* 23: 961–972.
55. Kallio, T. T., Lastumäki, T. M., & Vallittu, P. K. (2001). Bonding of restorative and veneering composite resin to some polymeric composites. *Dental Materials* 17(1): 80-86.
56. Vallittu PK (2013). Fibre-reinforced composites (FRCs) as dental materials. In *Non-Metallic Biomaterials for Tooth Repair and Replacement* Woodhead Publishing Sayfa: 352–374.
57. Vallittu PK (1997). Oxygen inhibition of autopolymerization of polymethylmethacrylate glass fibre composite. *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine* 8: 489–493.

58. Panthapulakkal, S., Raghunanan, L., Sain, M., KC, B., & Tjong, J. (2017). Natural fiber and hybrid fiber thermoplastic composites: advancements in lightweighting applications. In *Green Composites* Woodhead Publishing Sayfa: 39-72.
59. Nair, A. B., & Joseph, R. (2014). Eco-friendly bio-composites using natural rubber (NR) matrices and natural fiber reinforcements. In *Chemistry, manufacture and applications of natural rubber* Woodhead Publishing Sayfa: 249-283.
60. Vallittu PK (1998). The effect of glass fiber reinforcement on the fracture resistance of a provisional fixed partial denture. *Journal of Prosthetic Dentistry* 79: 125–130.
61. Garoushi, S. K., Lassila, L. V., & Vallittu, P. K. (2009). Fibre-reinforced composite in clinical dentistry. *Chinese Journal of Dental Research*, 12(1): 7.
62. Bocalon ACE, Mita D, Narumyia I, Shouha P, Xavier TA, Braga RR (2016). Replacement of glass particles by multidirectional short glass fibers in experimental composites: Effects on degree of conversion, mechanical properties and polymerization shrinkage. *Dental Materials* 32: e204–e210.
63. Kruzic JJ, Arsecularatne JA, Tanaka CB, Hoffman MJ, Cesar PF (2018). Recent advances in understanding the fatigue and wear behavior of dental composites and ceramics. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 88: 504–533.
64. Garoushi S, Vallittu PK, Lassila L (2012). Effect of Short Fiber Fillers on the Optical Properties of Composite Resins. *Journal of Materials Science Research* 1: 174–180.
65. Garoushi S, Vallittu PK, Lassila L (2017). Mechanical Properties and Wear of Five Commercial. *Chinese Journal of Dental Research* 2017;20(3):137–143
66. Shouha, P. S., & Ellakwa, A. E. (2017). Effect of short glass fibers on the polymerization shrinkage stress of dental composite. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 105(7): 1930-1937
67. Habib, E., Wang, R., & Zhu, X. X. Correlation of resin viscosity and monomer conversion to filler particle size in dental composites. *Dental Materials*, 34(10), 1501–1508. (2018).
68. Garoushi S, Säilynoja E, Vallittu PK, Lassila L (2013). Physical properties and depth of cure of a new short fiber. *Dental Materials* 29: 835–841.
69. Garoushi SK, Hatem M, Lassila LVJ, Vallittu PK (2015). The effect of short fiber composite base on microleakage and load-bearing capacity of posterior restorations. *Acta Biomaterialia Odontologica Scandinavica* 1: 6–12.

70. Tiu J, Belli R, Lohbauer U (2020). Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials Rising R-curves in particulate / fiber-reinforced resin composite layered systems. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 103: 103537.
71. Al H, Silikas N, Watts DC (2016). Surface and bulk properties of dental resin- composites after solvent storage. *Dental Materials* 1–11. doi:10.1016/j.dental.2016.05.007.
72. Vallittu, P. K. (1994). Acrylic resin-fiber composite—Part II: The effect of polymerization shrinkage of polymethyl methacrylate applied to fiber roving on transverse strength. *The Journal of prosthetic dentistry* 71(6): 613-617.
73. Vallittu PK (1993). Comparison of two different silane compounds used for improving adhesion between fibres and acrylic denture base material. *Journal of Oral Rehabilitation* 20: 533–539.
74. Lassila LVJ, Tanner J, Le Bell AM, Narva K, Vallittu PK (2004). Flexural properties of fiber reinforced root canal posts. *Dental Materials* 20: 29–36.
75. Mosharraf R, Torkan S (2012). Fracture Resistance of Composite Fixed Partial Dentures Reinforced with Pre-impregnated and Non-impregnated Fibers. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects* 6: 12–126.
76. Ellakwa AE, Shortall AC, Shehata MK, Marquis PM (2001). The influence of fibre placement and position on the efficiency of reinforcement of fibre reinforced composite bridgework. *Journal of Oral Rehabilitation* 28: 785–791.
77. Uzun G, Keyf F (2003). The effect of fiber reinforcement type and water storage on strength properties of a provisional fixed partial denture resin. *Journal of Biomaterials Applications* 17: 277–286.
78. Juloski J, Giovannetti A (2013). Shear Bond Strength to Enamel and Flexural Strength of Different Fiber-reinforced Composites. *Journal of Adhesive Dentistry*. 2013 Apr;15(2):123-30.
79. Vallittu, P. K. (1999). Flexural properties of acrylic resin polymers reinforced with unidirectional and woven glass fibers. *The Journal of prosthetic dentistry* 81(3): 318-326.
80. Miettinen VM, Vallittu PK (1997). Water sorption and solubility of glass fiber-reinforced denture polymethyl methacrylate resin. *Journal of Prosthetic Dentistry* 77: 531–534.
81. Vallittu PK (1997). Oxygen inhibition of autopolymerization of polymethylmethacrylate – glass fibre composite. *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine* 8: 489–493.

82. Lastumaki T.M., Lassila L.V.J., Vallittu P.K. (2003). The semi-interpenetrating polymer network matrix of fiber-reinforced composite and its effect on the surface adhesive properties. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 14: 803–809.



BÖLÜM 16

AROMATERAPİNİN KULLANIM ALANLARI

*Dr. Öğr. Üyesi Sıddıka ERSOY*¹,
Prof. Dr. Şükran Özkahraman KOÇ²,
Yüksek Lisans Öğrencisi Gül Sinem AYEKİN³*

1 Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü
E-mail:siddikaersoy@gmail.com

*Sorumlu Yazar

2 Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü
E-mail:sukran.ozkahraman@gmail.com

3 Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD E-mail:gulsinem_ayekin@hotmail.com

GİRİŞ

Sağlık sorunları ile karşılaşan bireyler bu sorunların çözümü için arayışa girerler. Bu arayış sürecinde bazı zaman modern tıp kullanılırken bazı zamanda geleneksel tıp olarak bilinen çeşitli uygulamalar kullanılmaktadır. Hem sağlığı koruma ve geliştirmede hem de sağlıkta meydana gelen sorunların çözümüne yönelik gelişmiş ülkelerde son yıllarda modern tıp dışı uygulamalara eğilim artmıştır (Aktaş, 2017). Modern tıp dışındaki tedavi yaklaşımları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) olarak ifade edilmektedir (Çöl Araz ve ark. 2012). Tamamlayıcı tıp; modern tıba yardımcı olan tedavi yöntemlerini içerirken, alternatif tıp; modern tıbbın yerine geçecek tedavi yöntemlerini kapsamaktadır (Köksoy, 2008; Lafçı ve Kara Kaşıkçı, 2014). Tamamlayıcı ve alternatif tıp tıbbın alanını genişletmek ya da modern tıbbın cevap veremediği geleneksel taleplerin karşılanması için temel tıp bütünlüğü korunarak oluşturulan sağlığı koruma ve geliştirme, hastalıkları tanılama ve tedavi etme sistemi olarak açıklanmaktadır. TAT, bireylere sunulan sağlık hizmetlerinin dışında yer alan bütün sağlık uygulamalarını, metotlarını bunun yanı sıra değer ve inançları kapsayan çok geniş bir alandır (Aktaş, 2017). TAT, Avrupa Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Federasyonu (EFCAM)'na göre, sağlığın devamı ve iyileştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde kullanılan farklı sağlık yaklaşımlarıdır, bu yaklaşımlar bağımsız olarak veya konvansiyonel tıp yaklaşımları ile birlikte kullanılabilir şekilde ifade edilmektedir (Höbek Akarsu ve ark. 2020). DSÖ dünyada %80 insanın TAT yöntemlerini sağlık sorunları ile baş etmede kullandığını bildirmektedir. Ayrıca DSÖ tıbbi tedavilerle bütünleşecek şekilde TAT yöntemlerinin kullanılmasını desteklemektedir (Yıldırım ve Akman, 2019).

Dünyada yaygın olarak kullanılan birçok TAT yöntemi bulunmaktadır. Bu yöntemler içerisinde; zihin ve bedene dayalı uygulamalar (meditasyon, yoga, akupunktur), doğal ürünler (bitkiler, vitaminler, balık yağı vb.), el ve bedene dayalı uygulamalar (masaj), diğer TAT yöntemleri (nöropati, hemopati, pilates, terapötik dokunma vb.) yer almaktadır. Aromaterapi bu yöntemlerden önemli bir tanesidir (Özdemir ve Öztunç, 2013).

Aromaterapi, bitkilerin yaprak, çiçek, kabuk, kök gibi çeşitli bölümlerinden elde edilen aromatik esansiyel yağların tedavi niyetli kullanımı esasına dayanan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinden biridir. Kullanım kolaylığı sağlaması, kullanım alanının yaygın olması ve invazif bir girişim gerektirmemesi nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır (Zor ve ark. 2021). İnsanların modern tıp dışındaki bu tamamlayıcı tedavileri kullanmalarının; sağlık içerisinde daha uzun yaşama arzusu, bağışıklık sistemini kuvvetlendirme, ilaçların oluşabilecek yan etkilerini azaltma, sağlıklı yaşam davranışlarını güçlendirme, umutsuzluk

duygusundan kurtulma, gerginlik ve kontrolsüzlükten uzaklaşma gibi çeşitli nedenleri bulunmaktadır (Altınbaş ve İster, 2019). Hemşirelerin, toplumda yaygın olarak kullanılan tamamlayıcı tedavi yaklaşımına ilişkin öz farkındalıklarının artması ve bu uygulamalar konusunda hasta birey, ailesi ve sağlık çalışanları arasında iletişimi sağlamaları son derece önemlidir (Şahin ve ark. 2019).

Uzun bir tarihsel geçmişe sahip olan, bakımda güvenli geleneksel uygulamalarla ve gelişmekte olan kanıta dayalı uygulamalarla desteklenen aromaterapi, hemşirelerin hasta bireylerin sağlığını iyileştirmek, ayrıca bakıma katkı sağlamak, hemşireliği güçlendirmek için yararlandıkları yöntemlerden birisidir (Bilgiç, 2017). Klinikte çalışan hemşirelerin hasta bireylerin bu bitkilere olan tutumuna karşı duyarlı olmaları gerekmektedir. Bu duyarlılığı sağlamak için öncelikle hemşirenin bu bitkilere karşı kendi kişisel bakış açısını kavraması gereklidir. Çünkü hemşirenin kendi kişisel bakış açısı, değerleri ve inançları hasta bakımı ile ilgili kararlarına ve tutumuna yansır. Hemşirelerin bu bitkilerin bireyler üzerinde etkisi ve kullanımı gibi konularda bilgi düzeylerini arttırmaları ve hasta bireylerin bu bitkileri kimin önerisi ile, nasıl ve ne sıklıkta kullandıklarını araştırmaları gerekir. Bunun yanı sıra hasta bireyler tarafından doğal ve güvenli olduğu düşünülen bu bitkilerin toksik, alerjik ve yan etkilerinin de olabileceği konusunda bilinçlendirilmeleri son derece önemlidir (Aygör ve Çayır, 2020).

Ülkemizde aromaterapi yaygın olarak kullanılmakla birlikte yararlanılan bitkilerin ne olduğu, ne şekilde kullanıldığı, bireyler üzerindeki etkinliği ve özellikle hemşirelerin bu konu hakkındaki fikirlerinin ne olduğuna dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (Aygör ve Çayır, 2020). Diğer yandan hemşirelerin kişisel yaşamlarında veya sağlıklı/hasta bireyin bakımında tamamlayıcı tedavileri kullandıkları yönündeki çalışmalara nadir rastlanmaktadır (Altınbaş ve İster, 2019). Bu makalede aromaterapinin kullanım alanlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Sağlık sorunları ile karşılaşan insanların ilk başvurdukları yöntem bitkisel tedavi yöntemidir (Ağan, 2019). Bitkisel ürünlere eğilimin nedenlerine bakıldığında ise; bireylerin uygulanan tıbbi tedaviler sonucunda gelişen komplikasyonları azaltmak ve kaliteli bir yaşam sürdürmek istemeleri, bireylerin sağlıklarını devam ettirmek için yapılan uygulamalarda sorumluluk almak istemeleri, tıbbi tedavi yöntemlerindeki memnuniyetsizlik, reçete edilen ilaçların olası kontrendike durumuna yönelik bilgilendirme isteği, bireylerin hastalıklarının tedavisi ile ilgili geleneksel yöntemleri kendi kültürel özelliklerinden de etkilenerek kullanmak istemesi olarak sıralanmaktadır. Ayrıca DSÖ, bu eğilimi; tüm dünyada tıbbi amaçla kullanılan bitkisel ürünlerin, ilaçların yerine

tercih etmesinin bireylerin sosyo-ekonomik durumlarının düşük olmasına bağlanmasının yanı sıra, her ülkenin ya da coğrafyanın kendi kültürel yapıları ve sahip oldukları doğal kaynaklarıyla bütünleşmiş bir sağlık hizmetleri oluşturmaları ve diğer ülkelere sağlık alanında ihtiyaç duymamaları adına önemsemektedir (Şentürk, 2020). Günümüzde sağlık hizmetleri sistemindeki gelişmeler ve birçok ilacın kaynağının bitki olması aromaterapiye olan yönelime katkı sağlamıştır (Bilgiç, 2017).

Aromaterapi

Aromaterapi farklı kaynaklarda farklı tanımlamalara sahiptir.

Aromaterapi, çeşitli hastalıkları tedavi etmek için otlar, çiçekler ve diğer bitki parçalarından elde edilen konsantreesansiyel yağların kullanılmasıdır (Cooke ve Ernst, 2000). Aromaterapi, fitoterapi (bitkilerle tedavi)'nindalır. Fitoterapi ile bitkinin bir bölümü ya da tamamı kullanılmaktadır. Aromaterapide ise sıkma yöntemiyle elde edilen yağlar kullanılmaktadır (Özdemir ve Öztunç, 2013). Aromaterapi, “tamamen bitkilerden elde edilen yağların kullanımı”, “terapötik uçucu yağların inhalasyon yoluyla koklanarak ya da diğer yollarla iyileştirmesi”, “bitkilerden elde edilen uçucu yağların masaj, friksiyon, inhalasyon, kompres ve banyo yoluyla uygulanarak doğal tedavi sağlaması” olarak tanımlanmıştır (Özdemir, 2012; Özdemir ve Öztunç, 2013). Aromaterapi, koku yollarındaki reseptörler aracılığıyla organizmayı etkilemesi esasına dayanarak aromatik bitkilerden elde edilen esans yağların kullanımını içeren tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir (Barış Eren ve Öztunç, 2016). Bitkinin yapraklar, çiçekler, ağaç kabukları, meyveler, kökler gibi herhangi bir bölümünden çıkarılmış, konsantre edilmiş uçucu yağların tedavi amaçlı organizmayı etkilemesi esasına dayanan tedavi şekli aromaterapi olarak tanımlanmaktadır (Bilgiç, 2017). Uçucu yağlar, oda sıcaklığında buharlaştıkları için ‘eterik yağ’ ya da ‘esans’ olarak da isimlendirilir (Özdemir ve Öztunç, 2013; Bilgiç, 2017). Bitkilerin çeşitli bölümlerinden (kök, yaprak, kabuk, tohum ve çiçek gibi) distilasyon yöntemi ile elde edilen uçucu, kokulu bitki yağlarının kullanımını içeren tıp uygulamalarına aromaterapi denir (Ergin ve Mallı, 2019). Aromaterapi; bireylerin fiziksel ve psikolojik iyilik hali için bitkilerden elde edilen aromatik esansiyel yağların tedavi amaçlı kullanımınıdır (Tayfun, 2019). Aromaterapi, fiziksel ve psikolojik olarak iyileşmek amacıyla bitkilerden, çiçeklerden elde edilen uçucu ve sabit yağların kullanılmasıdır. Ulusal Bütünsel Aromaterapi Derneği (NAHA)’ne göre aromaterapi, uçucu yağlar, hidrosoller ve taşıyıcı yağların kullanımı sonucunda bedeni bir denge durumuna döndüren; zihni, bedeni ve ruhu iyileştirmek için kullanılan bütüncül bir tedavi yöntemidir (Selçuk, 2020). Aromaterapi, terapötik ajanlar olarak uçucu yağları kullanan çeşitli hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için kullanılan tamamlayıcı tıp uygulamalarındandır (Kurt ve Çankaya, 2021).

Bitkiler; sabit yağlar ve esansiyel yağlar olmak üzere iki çeşit yağ üretirken, sabit yağlar, gliserol esterler ve yağ asitlerinden oluşur. Tek bir bitki kaynağından merkez alan uçucu, organik bileşikler karışımı olan esansiyel yağlar, çeşitli bitkisel materyallerde bulunan metabolitlerden oluşan çok geniş bir çerçevede yer alan kimyasal parçalardan oluşmaktadır. Bu yağlar bitkinin özünü yani tadını ve kokusunu oluştururlar. Esansiyel yağlar, bitkinin bağışıklık sisteminin bir parçasıdır, çevresel tehdit unsurlarına karşı bir savunma görevi görürler. Esansiyel yağlar bitkinin yaprak, çiçek, dal, gövde, kök, özsü veya otsu gibi farklı kısımlarından elde edilir. Bu yağlar farklı metotlar ile (distilasyon, soğuk sıkma gibi) elde edilir (Tayfun, 2019).

Aromaterapinin Tarihçesi

İnsanoğlu sağlığın korunması ve yükseltilmesi, hastalıkların iyileştirilmesi için çok eski çağlardan beri doğal ürünleri ve bitkileri kullanmıştır. Aromaterapi yaklaşık 6000 yıllık bir geçmişe sahiptir. Aromaterapinin ilk olarak mumya yapımında eski Mısır uygarlığında, 1872 yılında Mısır papirüsü “Ebers” el yazmasında, aromatik tıbbi kelimesi yer almıştır (Ergin ve Mallı, 2019). Fransa’da aromaterapinin modern rönesansı, Kimyacı Gattefosse, Hekim Valnet ve Hemşire Maury’nin çalışmalarıyla başlamıştır (Özdemir ve Öztunç, 2013).

Fransız Kimyager Rene-Maurice Gattefosse (1881-1950), temelde esansiyel yağların topikal uygulamasıyla ilgilenmişse de aromatiklerin fizyolojik ve psikolojik etkileriyle de çalışmıştır. Gattefosse, hayatını esansiyel yağları araştırmaya adanmıştır. Gattefosse 1910’da laboratuarda deney yaparken oluşan patlama sonucunda yanan elini lavanta yağına batırdığında elinin hızla iyileştiğini gözlemlemiştir (Özdemir ve Öztunç, 2013). Aromaterapi terimi 1937 yılında ilk defa Fransız biyokimyacı Rene-Maurice Gattefosse tarafından ortaya atılmıştır (Tayfun, 2019). Yani günümüzde modern aromaterapinin babası Dr. Rene-Maurice Gattefosse olarak bilinmektedir (Ergin ve Mallı, 2019). Valnet 1960’lı yıllarda ikinci dünya savaşı esnasında aromaterapiyi yaralı askerlerin yara ve yanıklarının tedavi etmek için kekik, karanfil, limon ve papatya gibi bitkileri kullanmıştır. Bu tarihten sonra aromaterapinin tedavi edici etkileri kanıtlanmıştır. Marguerite Maury aromaterapide, kozmetik ve gençleşme tedavileri üzerinde durmuş, aromaterapiyi sadece güzel kokusundan dolayı değil klinik olarak yaraları iyileştirmeye, enfeksiyonu ortadan kaldırmaya yardımcı olması gibi nedenlerden dolayı kullanmaya başlamışlardır. (Bilgiç, 2017).

Tarihte en ünlü aromaterapist, Hemşire Madame Marguerite Maury olarak bilinse de aromaterapinin hemşirelik ile tanışması Florance Nightingale’e dayanmaktadır. Nightingale, Kırım Savaşı sırasında

hastaların alınlarına lavanta uygulamış (Özdemir ve Öztunç, 2013), savaştan sonra Balacılava General Hastanesine mür ve tentür istemiş, Mür ve tentürü bronşit, grip, yara, ülser tedavisinde ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle tedavide uygulamaya devam etmiştir (Bilgiç, 2017).

1980'lerden sonra, aromaterapi hemşireler ve diğer sağlık personelleri için bir güzellik sağlayıcı girişim olmasının yanı sıra terapötik amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Böylece aromaterapi bütüncül yaklaşımla hasta bireylerde birçok tıbbi sorunu çözmek amacıyla kullanılmıştır. Birçok ilacın kaynağının bitkiler olması da aromaterapinin kullanımını ve yaygınlaşmasını kolaylaştırmıştır. Bunun yanı sıra Amerika'da aromaterapi tüm hemşirelik bakımında en fazla kullanılan tedaviler arasında yerini almıştır. Gün geçtikçe aromatik yağların üretimi ve kullanımına rağbet artmış, aromaterapi dünya çapında bir pazar haline gelmiştir. Aromaterapi ile ilgili çalışmalar da her geçen gün gelişerek devam etmektedir (Bilgiç, 2017).

Aromaterapinin Etki Mekanizması

Aromaterapi etkinliğinin sağlanması, doğru zamanda, şekilde ve sıklıkta uygulanmasına bağlıdır. Aromaterapi insan vücudunda; beyni ve vücudu rahatlatma, ağrıları ortadan kaldırma, vücut sistemlerini düzenleme gibi önemli etkilere sahiptir. Aromaterapi sayesinde sağlığın korunmasında ve iyileşme için gerekli olan tedavi sürecinde, uçucu yağların vücutta kullanılması ile vücut sistemleri desteklenmekte, ruhsal durumlar düzenlenmektedir (Kurt ve Çankaya, 2021).

Esansiyel yağların içindeki bileşenler farklı yollarla emilebilmektedir. Bunlar; dokunma ya da banyo yoluyla derinin kullanılması ile topikal yol; gargara, vajinal ya da anal fitil yoluyla mukozanın kullanılması ile dahili yol; jelatin kapsüller ile ya da alkol veya seyreltici içinde sulandırma yoluyla uygulama ile ağız yolu; buharla ya da buharsız olarak soluma yoluyla uygulama ile inhalasyon yolu olarak ifade edilmektedir. Aromatik yağların buharlaşabilme özelliği ve solunum yoluyla en hızlı etkiyi göstermesinden dolayı, aromaterapi uygulamaları sıklıkla bu yolla yapılmaktadır. Solunum, ağız ya da deri yoluyla uygulanan aromaterapinin vücuttan atılımı ise solunum, ter ve idrar şeklinde olabilmektedir (Özdemir ve Öztunç, 2013; Bilgiç, 2017).

Aromaterapinin Kullanım Alanları

Bireylerin fiziksel, duygusal ve zihinsel durumlarının iyileştirilmesinde aromaterapi geniş bir kullanım alanına sahiptir. Literatürde aromaterapinin uyku kalitesini önemli ölçüde yükselttiğine, kaşıntı, sedef, saç dökülmesi, egzama, yanık gibi pek çok dermatolojik hastalıkta olumlu etkileri olduğuna, anksiyeteyi azalttığına, ameliyat sonrası dönemde bulantıyı önlemede etkili olduğuna dair birçok çalışma yer almaktadır. Ayrıca

aromaterapinin kemoterapi alan hastalarda kemoterapi semptomlarını azaltmada ve yaşam kalitesini yükseltmede, hipertansiyon, nabız, kaygı düzeyine ve bebeklerde kolikğin giderilmesi üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Bilgiç, 2017). Doğumda kullanılan aromaterapiler, anormal vajinal floranın düzenlenmesinin yanı sıra bireyin gevşemesini sağlayarak anksiyeteyi ve doğum ağrısını azaltmaya yardımcı olur (Ergin ve Mallı, 2019). Ayrıca aromaterapik yağların işverimliliğini arttırdığı çalışmalar ile gösterilmiştir. Japon işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, inhalasyon yolu ile aromaterapi uygulamasında aromaterapinin işçilerin üretkenliklerini ve işe konsantre olma düzeylerini arttırdığı, stresini azalttığı tespit edilmiştir. Antioksidan kapasite, antimikrobiyal aktivite gibi pek çok özellikleri sayesinde gıda sanayisinde kullanılan aromatik bitkiler özellikle baharat olarak kullanılmalarının yanı sıra gıdalarda renklendirici ve aroma verici, gıda takviyesi ve katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca esansiyel yağlar, havadaki bakteri ve mantarlara karşı bazı yoğun bakım ünitelerinde de kullanılırken, AIDS gibi hastalıklarda ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonların önlenmesinde de destek amacıyla kullanılmaktadır (Köksoy, 2008; Tayfun, 2019).

Aromaterapi uygulamalarında kullanılan uçucu yağlar da dahil bitkisel ürünlerin bugünkü dünya pazarındaki değeri tahminlere göre, yaklaşık 62 milyar ABD dolarıdır. 2050 yılına kadar bu değerin, 5 trilyon ABD dolarına kadar çıkacağı tahmin edilmektedir. Aromaterapinin terapötik etkinliğine yönelik kanıt temelli çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Aromaterapinin etkili olabilmesi için aromaterapinin uygulandığı merkezlerde, hastanelerde ve kliniklerde bu uygulamanın doğru oranda/dozda ve ideal uygulama şekli ile yapılması gerekmektedir. Aromaterapi uygulaması, aromaterapi eğitimi almış ve bu eğitimi aldığına dair sertifikalandırılmış sağlık profesyonelleri tarafından yapılması ve uçucu yağların kalitesi ve güvenliği hakkında bilgi sahibi olmaları, bu bilgilerini uygulamada kullanmaları son derece önemlidir. Uçucu yağların düşük kaliteye sahip olması, ilaç tedavisi ve klinik hasta sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir (Kurt ve Çankaya, 2021).

Aromaterapinin Hemşirelikte Kullanımı

Sürekli gelişen dünyada sağlık bakım teknolojilerinin bir parçası haline gelen aromaterapi, hemşirelerin hasta bakım gelişiminde sıklıkla kullandıkları araçlardan biridir. Bireye bütüncül olarak yaklaşmaları, hastanın tedavisinde aktif rol almasına ve sağlığın yükseltilmesine odaklanarak tedavi sırasında destekleyici rol almaları nedeniyle hemşirelik uygulamaları ile aromaterapi aynı temel felsefeye sahiptir. Sağlığı geliştirmesi, iyileşmeyi hızlandırması, bireylerin çevre ile etkileşimini sağlaması, bilim ve sanata katkı sağlaması açısından aromaterapi uygulamaları hemşireliği güçlendirmektedir. Hemşireliğin mesleki

değerlerine ve etik ilkelere uygun olarak bireye noninvazif şekilde bütüncül bir bakım sunulmasına olanak veren aromaterapi uygulamaları, bireyin hem fiziksel hem de ruhsal sağlığını iyileştirmek için hemşireler tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca, aromaterapi güzel kokuları sayesinde bakım sürecinde hemşirelerin yaptıkları işten doyum almalarını da sağlamaktadır (Özdemir ve Öztunç, 2013; Gnatta et al. 2016; Bilgiç, 2017; Baltacı ve Tülek Deniz, 2019).

Hemşireler aromaterapi uygulamalarında aromaterapiyi nasıl uygulayacağını bilmeli, uygun yağı seçerek bu aromaterapi yağların yoğunluğunu tanımlamalıdır. Uygulamanın ne sıklıkla, ne kadar süre yapılacağına karar verebilmeli, hastadaki değişimi ve sonuçlarını belirleyebilmeli, bireyleri doğru uygulamalara yönlendirerek etkin bir danışmanlık hizmeti vermekle sorumludur. Hemşirelerin bunu başarabilmeleri için öncelikle aromaterapi hakkındaki bilgi ve becerilerini arttırmaları gereklidir. Her birey için güvenli aromaterapi uygulamalarını belirlemeli ve uygulamanın muhtemel avantaj ve dezavantajlarının farkında olmaları son derece önemlidir. Hemşireler kurs/sertifika programları ile aromaterapi hakkında bilgi ve becerilerini arttırabilirler. ABD'nin yanı sıra ülkemizde de aromaterapi ile ilgili kurs programları yer almaktadır. Ülkemizde hemşirelikte aromaterapi ile ilgili artan tez çalışmaları ve konuyla ilgili makalelerin giderek arttığı görülmektedir. Ancak bu alandaki bilimsel araştırmaların ampirik düzeyde kalması, kanıt temeli yüksek çalışmalar haline gelememiş olması aromaterapinin hemşirelik uygulamalarındaki önemli eksikliklerinden biri olduğunu göstermektedir (Özdemir ve Öztunç, 2013; Bilgiç, 2017; Baltacı ve Tülek Deniz, 2019).

27/10/2014 tarih ve 29158 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne göre aromaterapi uygulamalarının sertifikası bulunan doktor ve diş hekimi tarafından yapılabileceği, temel eğitim alan sağlık personellerinin ise doktorlara uygulamada yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Bu durum da modern hemşireliğin kuruluşundan günümüze kadar birçok hemşirelik araştırmasında kullanılan aromaterapi uygulamasının sertifikası olmayan bir doktor tarafından yapılabileceğini düşündürmektedir. Hemşireler, tamamlayıcı tedavileri uygulayabilecek sağlık bakım profesyonelleridir. Hemşirelik alanında aromaterapi ile ilgili bilimsel çalışmalar artırılmalı, kanıt düzeyi yüksek çalışmalar yaygınlaştırılmalıdır (Barış Eren ve Öztunç, 2016; (Ergin ve Mallı, 2019).

SONUÇ

Son yıllarda modern tıp alanındaki hızlı gelişmelere rağmen modern tıbbın hasta bakımında yeterli olmadığını, son yıllarda TAT yöntemlerine, bitkisel ürünlerin kullanımına ve aromaterapi çalışmalarına yönelimin

arttığını görmekteyiz. Her birey, tek ve eşsiz olup farklı gereksinimlere sahiptir. Hemşireler, bireylere holistik bakış açısıyla yaklaşarak bu gereksinimlerini karşılar, kanıta dayalı bilgileri ışığında farklı tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden yararlanırlar. Literatür araştırmada, farklı ve geniş uygulama alanlarına sahip olan aromaterapinin yanı sıra ülkemizde çok az sayıda çalışma bulunmakta ve yeterli bilimsel ilgiyi görmemektedir. Aromaterapi, hemşirelik uygulamalarına kolay ve etkili biçimde dâhil edilebilir. Hemşirelikte aromaterapi uygulamasının güvenliliği, özel bilgi becerisi gerektirdiğinden hemşirelik lisans müfredatlarına aromaterapi, aromatik bitkiler, esansiyel yağlarla ilgili dersler eklenebilir. Ayrıca kurs, kongre, sempozyum ve sertifika programları yoluyla bilgi düzeyleri arttırabilmektedir. Bu anlamda bilimsel platformların arttırılması ve bireylerin bu toplantılara katılımı sağlanmalıdır. Aromaterapi alanında yasal düzenlemeler yapılmalı, bu konuda eğitim almış, deneyim kazanmış ve sertifikası olan hemşireler tarafından uygulanan bağımsız bir tamamlayıcı tedavi uygulama yöntemi haline gelebilmelidir. Hemşirelik alanında aromaterapi çalışmaları daha nitelikli hale getirilmeli, kanıta dayalı çalışmalar arttırılmalıdır. Hemşirelerin, klinikte aromaterapi kullanan kişilerle karşılaşacakları düşünülürse, tıbbi ilaçlarla kullanıldığında oluşacak etkileşimleri bilinmeli, bitkilerin yararları ve olası riskleri, hasta bireylerin tedavisine ne ölçüde yarar sağlayacağı gibi konularda kişisel bilgi birikimini arttırmalı ve bu konuda bireyleri bilgilendirmelidirler.

KAYNAKLAR

- 1.Ağan S. Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Tamamlayıcı, Alternatif Tedavi ve Modern Tıbbı İlişkin Tutum ve Davranışları. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Saime EROL), 2019.
- 2.Aktaş B. Hemşirelik Öğrencilerinin Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutumları. G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN. 2017;3(2): 55-59.
- 3.Altınbaş Y, İster E. Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler Hakkındaki Görüş, Bilgi ve Uygulamaları. SAUHSD.2019; 2(1): 47-60.
- 4.Aygör H, Çayır A. Hemşirelik Öğrencilerinin Tıbbi ve Aromatik Bitkileri Kullanma Durumu ve Görüşleri. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.2020; 23(3): 378-382.
- 5.Baltacı N, Tülek Deniz H. Tamamlayıcı ve Bütünleşik Bir Bakım Uygulaması: Aromaterapi. International SocialSciencesStudiesJournal. 2019; 5(32): 1802-1809.
- 6.Bariş Eren N, Öztunç G. Sağlık Çalışanlarında Aromaterapinin Stres ve Anksiyete Üzerine Etkisi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016; 5(4): 107-111.
- 7.Bilgiç Ş. Hemşirelikte Holistik Bir Uygulama; Aromaterapi. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2017; 5(3): 134-141.
- 8.Bulut E, Çilingir D. Ameliyat Sürecindeki Semptomların Kontrolünde Aromaterapinin Kullanımı. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi.2020; 17(Ek sayı): 115-20.
- 9.Cooke B, Ernst E. Aromatherapy: a systematicreview. British Journal of General Practice.2000; 50,493-496.
- 10.Çöl Araz N, Taşdemir HS, Parlar Kılıç S. Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Tıp Dışı Alternatif ve Geleneksel Uygulamalar Konusundaki Görüşlerinin Değerlendirilmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012; 1(4): 239-251.
- 11.Ergin A, Mallı P. Doğumda Kullanılan Aromaterapiler: Sistemik Derleme. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.2019; 5(2):72-80. doi:10.30934/kusbed.496775.
- 12.Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Turrini RNT, Silva MJP. AromatherapyAndNursing: HistoricalAndTheoreticalConception. RevEscEnferm USP. 2016; 50(1): 127-133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000100017>.
- 13.Höbek Akarsu R, Tosun Güleröğlü F, Yüzer Alsaç S. Üniversite Öğrencilerinin Alternatif Ve Geleneksel Uygulamaları Kullanma Durumları Ve Etkileyen Faktörler. Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi. 2020; 3(1): 10-16. DOI: 10.38108/ouhcd.684721.

- 14.Köksoy S. Yataklı Sağlık Kuruluşlarında Çalışan Doktor, Hemşire ve Ebele-
rin Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerini Bilme ve Kullanma
Durumları. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans
Tezi, Mersin, (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nazife AKAN), 2008.
- 15.Kurt NC, Çankaya İT. Aromaterapi Uygulamaları ve Uçucu Yağlar. Mersin
Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp
Dergisi.2021. DOI: 10.31020/mutftd.882997.
- 16.Lafçı D, Kara Kaşıkçı M. Yataklı Sağlık Kuruluşunda Görev Yapan Sağlık
Personelinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerini Bilme ve
Kullanma Durumları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.
2014; 3(4): 1-18.
- 17.Özdemir H. Esansiyel Hipertansiyonlu Kadınlara İnhalasyon Yoluyla Uygula-
nan Aromaterapinin Arteriyel Kan Basıncı, Nabız ve Kaygı Düzeyine
Etkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kay-
seri, (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gürsel ÖZTUNÇ), 2012.
- 18.Özdemir H, Öztunç G. Hemşirelik Uygulamalarında Aromaterapi. Türkiye
Klinikleri J NursSci. 2013; 5(2):98-104.
- 19.Selçuk B. Eczaneye Başvuran Hastaların Klinik Aromaterapiye Bakış Açısı-
nın Belirlenmesi ve Klinik Eczacının Aromaterapi Uygulamalarındaki
Rolü. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek
Lisans Tezi, İstanbul, (Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Çağlar MACİT II.
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ozan Emre EYÜPOĞLU), 2020.
- 20.Şahin N, Aydın D, Akay B. Hemşirelik Öğrencilerinin Bütüncül Tamamlayıcı
ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi. Balıkesir Sağ-
lık Bilimleri Dergisi. 2019; 8(1): 21-26.
- 21.Şentürk S. Sağlık Yüksekokulunda Öğrenim Gören Hemşirelik Birinci Sı-
nıf Öğrencilerinin Bitkisel Ürünlerin Akılcı Kullanımı Hakkındaki Bilgi
Düzeyleri. Lokman Hekim Dergisi. 2020; 10(2): 242-25. DOI: 10.31020/
mutftd.665467.
- 22.Tayfun K. Aromaterapi. J Biotechnol and Strategic HealthRes. 2019; 3(Özel
Sayı): 67-73. DOI:bshr.548407.
- 23.Yıldırım D, Akman Ö. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler Dersinin Hemşi-
relik Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutumlarına
ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarına Etkisi. Kocaeli Med J. 2019;
8(3): 55-61.
- 24.Zor M, Şimşek Küçükkeleş D, Gölbaş Z. Türkiye’de aromaterapinin etki-
sine yönelik yapılan hemşirelik tezlerinin incelenmesi. TurkishJournal of
ClinicsandLaboratory. 2021; 12(1): 77-94.



BÖLÜM 17

ÇOCUK VE YETİŞKİNLERDE RADYOLOJİK DENTAL YAŞ TAYİNİ YÖNTEMLERİ VE KULLANILAN RADYOLOJİK TEKNİKLER

*Birsay GÜMRÜ¹, Ender İDMAN²,
Şebnem ERÇALIK YALÇINKAYA³*

1 Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, bgumru@marmara.edu.tr, ORCHID ID: 0000-0002-7734-4755

2 Uzman Dt., Beylikdüzü Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, enderidman@gmail.com, ORCHID ID: 0000-0001-7967-841X

3 Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, sebnemy@marmara.edu.tr, ORCHID ID: 0000-0003-2924-1935

Bireylerin tanınması, tanımlanması ve diğer bireylerden ayırt edilmesinde yararlanılan özelliklerin bütünü “kimlik”, yaşayan bireylerin ya da cesetlerin bireye özgü bu özelliklerinin çeşitli nedenlerle ortaya konması ise “kimlik tespiti” olarak isimlendirilmektedir (Baransel Isır, 2009; Teke ve ark., 2017).

Tıbbi kimliği oluşturan cinsiyet, boy, kilo, göz/saç/cilt rengi, parmak izi, dişler ve kemikler gibi fiziksel özelliklerden biri olan yaşın belirlenmesi, kimlik tespitinde en önemli basamaktır (Baransel Isır ve Dülger, 2007; Baransel Isır, 2009; Demirkıran ve ark., 2014). Kimlik bilgileri güvenilir olmayan kişilerde hukuki ve cezai ehliyetin değerlendirilmesinde, okul/askerlik/iş/emeklilik gibi yaş sınırının söz konusu olduğu durumlarda, terör olayları/ulaşım aracı kazaları/doğal afetler sonucu toplu ölüm vakalarında yaş tayini gerekli olmaktadır (Baransel Isır ve Dülger, 2007). Kırsal kesimde nüfus kayıtlarının zamanında yapılmaması veya aynı aile içinde bireylerin kimlik bilgilerinin birbirlerinin üzerine kaydedilmesi gibi hatalı yaklaşımlar nedeniyle ülkemizde bireylerin kimlik yaşları ile kronolojik yaşları arasında uyumsuzluk görülebilmektedir (Atılğan ve Akkoyun, 2017).

Her birey, kronolojik yaş dışında; fizyolojik yaş, somatotipik yaş, boy ve kilo yaşı, seksüel yaş, fasiyal yaş, iskeletsel yaş ve dental yaş olmak üzere birden fazla yaşa sahiptir. Bireyin doğumundan başlayarak geçen kronolojik zaman miktarı olarak tarif edilen kronolojik yaş, en sık kullanılan ve en kolay tespit edilen gelişimsel yaş parametresidir (Sinha ve Umapathy, 2014).

Kemik ve diş gelişiminin değerlendirildiği yöntemler yaş tayini için sıklıkla kullanılmaktadır. Temel olarak kemik epifiz sınırlarının kapanma dereceleri değerlendirilerek saptanan kemik yaşı, kemik gelişiminin fizyolojik olarak devam ettiği bireylerde kronolojik yaşa eşit olarak varsayılmaktadır (Baransel Isır ve Dülger, 2007; Demirkıran ve ark., 2014). Cinsiyet, ırk, çevresel ve coğrafi faktörler, sistemik hastalıklar, sendromlar, konjenital bozukluklar, endokrin bozukluklar ve beslenme bozuklukları gibi çok çeşitli faktörlerin kemik gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (Baransel Isır, 2011).

Dental Yaş Tayini

İnsan vücudunun en dayanıklı yapıları olan dişler; hem vücudun diğer organlarına oranla çevresel ve genetik etkenlerden daha az etkilendikleri, hem de sert yapısal özellikleri sayesinde fiziksel, kimyasal ve mekanik etkilere ve bunun yanı sıra zamana karşı çok dirençli olup morfolojik yapılarını uzun süreler korudukları için adli tıp ve antropolojide yaş tayininde yardım sağlamaktadır (Kringholm ve ark., 2001; Liang ve ark., 2009). 11 Eylül 2001 saldırıları ve Asya tsunamisinde hayatını

kaybedenlerin büyük çoğunluğunun kimliğinin dental kayıtlar yardımıyla tespit edilmiş olması bunun en çarpıcı örnekleridir.

Yaş tayininde, dişlerin sürme veya kalsifikasyon aşamaları kullanılmaktadır. Dişlerin oluşum ve mineralizasyon safhaları çevresel faktörlerden daha çok genetik olarak kontrol edildiği için, dental yaş tayini yöntemleri iskeletsel yaş tayini yöntemlerinden çok daha güvenilirdir (Baransel Isır, 2011).

Dişlerden yaş tayininde histolojik, morfolojik ve radyografik yöntemler kullanılabilir. Dişlerin histolojik ve biyokimyasal özelliklerinin temel alındığı yöntemlerin uygulanması; komplike laboratuvar ekipmanları, diş çekimi ve fazla zaman gerektirmeleri nedeniyle zordur (Ge ve ark., 2015). Radyografik yöntemler; materyalin bütünlüğünün bozulmaması, yaşayan bireylerde de değerlendirme olanağı sağlaması, kolay uygulanabilir, hızlı ve ekonomik olması açısından avantaj sağlamaktadır (Kvaal ve ark., 1995). Dental radyograflerin yaş tayinindeki güvenilirliği yapılan çok sayıdaki çalışma ile de ortaya konmuştur (Nolla, 1960; Demirjian ve Goldstein, 1976; Kvaal ve ark., 1995; Drusini ve ark., 1997).

Dişlerden yaş tayininde; çocuklarda süt ve daimi dişlerin gelişim aşamaları ve sürme zamanları, erişkinlerde ise daimi dişlerde meydana gelen morfolojik ve biyokimyasal değişimler incelenmektedir. Çocuk ve adolesanlarda radyolojik yaş tayininde farklı yöntemler kullanılmakta olup diş gelişim çizelgeleri ve radyograflerden yararlanılarak kolaylıkla yaş tayini yapılabilmektedir (Schour ve Massler, 1941; Nolla, 1960; Demirjian ve ark., 1973; Demirjian ve Goldstein, 1976). Buna karşın, yetişkinlerde radyolojik yaş tayini dişlerde meydana gelen dejeneratif değişimlerin gözlenmesi esasına dayanmakta olup güvenilirliği yüksek bir metot mevcut değildir (Sinha ve Umapathy, 2014).

Dental Yaş Tayininde Radyolojik Yöntemler

Dişlerden yaş tayini amacıyla geliştirilen radyolojik yöntemler; doğum öncesi, yenidoğan ve doğum sonrası bireylerde, çocuk ve adolesanlarda ve yetişkinlerde olmak üzere 3 grupta incelenebilmektedir (Singla ve ark., 2018).

Doğum Öncesi, Yenidoğan ve Doğum Sonrası Bireylerde Radyolojik Dental Yaş Tayini Yöntemleri

İntrauterin dönemde başlayabilen diş gelişimi ile ilgili radyografik incelemeler, 3 yaşından başlayarak daha yaygın şekilde kullanılmaktadır. Diş gelişimi değerlendirilerek doğum öncesi ve yenidoğan dönemlerinde yapılan yaş tayininde hata oranının oldukça düşük olduğu öne sürülmektedir (Karadayı ve ark., 2013).

Doğum öncesi 6. haftada diş dizilerinin ilk belirtileri görülür, 16. haftada süt keser dişler mineralize olmaya başlar, 26. haftada keser dişlerin yanı sıra 1. ve 2. süt azılar oluşmaya başlar, 30. haftada ise keser dişlerin kuron oluşumlarının yanı sıra süt azılarda mineralizasyon başlar (Karadayı ve ark., 2013).

Doğumdan önce başlayan ve doğum sonrası devam eden süt dişi minelerinin oluşumu, doğum sırasındaki ani çevre ve beslenme değişimine bağlı olarak kesintiye uğrar ve neonatal çizgi (doğum çizgisi) oluşur. Doğum olayının işareti olarak kabul edilen neonatal çizgi, süt dişleri ve daimi 1. molar dişlerde mine ve dentin tabakalarında görülerek intrauterin ve ekstrauterin dönemler arasındaki geçiş periyodunu ifade eder. Neonatal çizginin iç kısmındaki mine doğumdan önce, dış kısmındaki mine ise doğumdan sonra oluşur. Gelişmekte olan tüm süt dişlerinde görülen bu çizginin oluşma süresi yaklaşık olarak 3 haftadır (Karadayı ve ark., 2013).

Çocuk ve Adolesanlarda Radyolojik Dental Yaş Tayini Yöntemleri

Çocuk ve adolesanlarda yaş tayininde, dişlerin kalsifikasyon evreleri ve sürme zamanlarından faydalanılmaktadır (Panchbhai, 2011; Singla ve ark., 2018).

Logan ve Kronfeld metodu (1933)

Logan ve Kronfeld metodu; dişlerden faydalanılarak gerçekleştirilen yaş tayininde, dişlerin erüpsiyonu ve gelişim aşamalarının değerlendirilmesini esas alan ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Logan ve Kronfeld, 25 taze postmortem örnekte dişlerin radyografilerini çekmiş ve histolojik kesitlerini hazırlamışlardır. Dişin kalsifikasyon yaşı, total gelişim yaşı, sürme yaşı ve düşme yaşı gibi parametreler kullanılan bu metodun, 7 daimi dişin gelişimlerinin tamamlandığı 15 yaşa kadar olan dönemde dişlerin gelişim aşamalarının belirlenmesinde diş hekimlerine katkı sağlaması amaçlanmıştır (Logan ve Kronfeld, 1933).

Bu metod kullanılarak, çeşitli diş gelişim aşamaları için tayin edilen yaşın doğruluğunun cinsiyetten bağımsız olarak $\pm 1,5$ yaş olduğu ortaya konmuştur (Logan ve Kronfeld, 1933).

Schour ve Massler metodu (1941)

Dental yaş tayini yöntemleri arasında ilk atlas metodu olan Schour ve Massler metodunda, intrauterin 4. aydan başlayarak 21 yaşa kadar dental gelişim evrelerinin incelenmesi sonucunda 21 kronolojik evre tanımlanmıştır (AlQahtani ve ark., 2014).

Schour ve Massler Atlası, her bir yaşta beklenen dental gelişim evrelerinin maksilla ve mandibula radyografilerinin karşılaştırmalı diyagramlarını içermektedir. Schour ve Massler, yaş tayini gerçekleştirecek

çocuğun radyografilerinin bu diyagramlarla karşılaştırılması ile belli bir hata oranıyla yaştan belirlenebileceğini ortaya koymuşlardır (Schour ve Massler, 1941).

Nolla metodu (1960)

Bu metotta; tüm daimi dişler, germelerin oluşumundan, apeksogenezisin tamamlanmasına kadar 10 ayrı evrede değerlendirilerek skorlanmıştır. Daha sonra, 7 mandibular ve 7 maksiller dişin skorlarının toplanmasıyla elde edilen toplam diş gelişim skoruna göre kızlar ve erkekler için ayrı olmak üzere tablolar hazırlanmıştır. Radyografik değerlendirme sonucunda elde edilen toplam diş gelişim skorunun değerler tablosundaki karşılığı kullanılarak çocukların dental yaşlarının belirlenmesi esasına dayanan bir metottur (Nolla, 1960).

Bu metot; 3. molar dişlerin değerlendirmeyi etkilememesi, cinsiyete göre değerlendirme yapılabilmesi, çizim şeklinde ortaya konmuş 10 safhanın radyografilerle karşılaştırılması ile diş gelişim aşamalarının kolaylıkla belirlenebilmesi ve röntgen cihazı dışında bir ekipman gerektirmemesi açısından avantajlıdır (Nolla, 1960).

Moorrees, Fanning ve Hunt metodu (1963)

İskelet kalıntılarının kimliklendirilmesi amacıyla diş gelişimini incelemek için Moorrees ve ark.'ın geliştirdikleri bu metotta; gelişmekte olan daimi dişler tüberkül tepesi oluşumunun görüldüğü safhadan, apeksogenezisin tamamlandığı safhaya kadar 14 farklı gelişim evresinde incelenerek kız ve erkek çocuklar için farklı tablolar oluşturulmuştur (Moorrees ve ark., 1963). Tablolar yardımıyla her dişin mineralizasyon safhasına göre kronolojik yaş tayini yapılır (AlQahtani ve ark., 2014; Sinha ve Umapathy, 2014).

Yaş tayini için bu tekniğin kullanıldığı çalışmalarda, ± 2 yaş doğrulukta güvenilir sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Kelly ve Larsen, 1991).

Anderson ve ark. metodu (1973)

Moorrees ve ark.'ın metoduna ilave olarak 3. molar dişler de dahil olmak üzere tüm diş dizisi değerlendirilmiştir. Anderson ve ark.'ın hazırladıkları kapsamlı tablonun çocuklarda geniş bir yaş aralığında uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (Sinha ve Umapathy, 2014).

Demirjian, Goldstein ve Tanner metodu (1973)

Demirjian ve Goldstein tarafından, sol mandibular dişlerin mineralizasyon safhaları ve apeksogenezis aşamaları 8 evrede radyolojik olarak resimlendirilmiştir (Demirjian ve ark., 1973). Başlangıçta mandibular 14 diş kullanılmış olup, daha sonra sağ ve sol arasında belirgin simetri olduğu tespit edilerek sadece tek taraftaki 7 dişin kullanılmasına karar verilmiştir (Demirjian, 1986; Sinha ve Umapathy, 2014).

Bu yöntemde, elde edilen verilerden ve Tanner ve ark.'ın kemik gelişiminden yaş tayini amacıyla hazırladıkları tablolardan faydalanılarak mevcut tüm dişler için toplam gelişim skoru hesaplanır (Tanner ve ark., 1962). Çevrim tabloları yardımıyla mevcut gelişim skorundan dental yaş tayini yapılır.

Nyström ve ark. metodu (2000)

Dişlerin sürme periyotlarının değerlendirilmesinin uygun ve basit bir yaş tayini yöntemi olduğunu kabul eden bu metod, diş sürmesinin daha çok genetik açıdan kontrol edilmesinden dolayı sadece erüpsiyonu doğum sonrası 6. ayda başlayan ve yaklaşık 2,5 yaş civarında sona eren süt dişlerinde kullanılmaktadır. Ağız-içi şartlar, enfeksiyon, ark boyutu ve erken diş kaybı gibi etkenlere maruz kalmasından dolayı daimi dişlerin bu yöntemle değerlendirilmesi uygun bulunmamıştır (Singla ve ark., 2018).

Yetişkinlerde Radyolojik Dental Yaş Tayini Yöntemleri

Dentisyonun gelişiminin tamamlanmış olmasından dolayı, yetişkinlerde gerçekleştirilen dental yaş tayininin güvenilirliği daha genç yaş gruplarına oranla azalmakta ve hata oranı oldukça artmaktadır (Panchbhai, 2011). Yetişkinlerde dentisyondan faydalanılarak yapılan yaş tayinindeki değişiklikler sadece gelişimin tamamlanmasından kaynaklanmayıp beslenme, fiziksel koşullar, hastalıklar gibi birçok endojen ve eksojen faktöre de bağlıdır (Ritz ve ark., 1993).

Harris ve Nortjé yöntemi (1984)

Mandibular 3. molar dişlerin kök gelişim safhalarının 5 farklı evrede değerlendirildiği bu yöntemde, diş köklerinin uzunlukları esas alınmaktadır. Gelişmekte olan kökün ölçülen uzunluğuna göre bireyin yaş tayini yapılmaktadır (Harris ve Nortjé, 1984; Panchbhai, 2011).

Van Heerden sistemi (1985)

Bu yöntemde van Heerden, panoramik radyografiler yardımıyla mandibular 3. molar dişlerin mesial köklerinin gelişimini 5 farklı evrede değerlendirmiştir. Kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirilmiş olup cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı ortaya konmuştur (Panchbhai, 2011).

Kvaal'in pulpa-diş oranı yöntemi (1995)

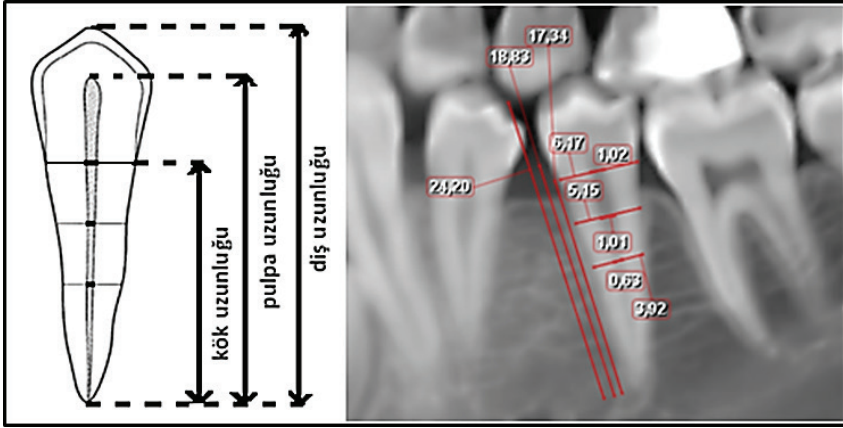
Kronolojik yaş ile pulpa boyutlarının orantılı bir şekilde değişimini esas alan bir metottur. Kvaal ve ark. bu yöntemde, periapikal radyografilerde diş ve pulpanın belli bölgelerinde gerçekleştirdikleri uzunluk ve genişlik ölçümlerinin yaş ile korelasyonunu incelemiştir.

Yaptıkları pilot çalışmada; maksiller santral keser, lateral keser ve 2. premolar, mandibular lateral keser, kanin ve 1. premolar dişlerin yaş ile en yüksek korelasyonu gösterdiğini saptayan Kvaal ve ark., değerlendirmelerde

bu dişleri kullanmışlardır. Sağ ve sol diş kadrantları arasında anlamlı bir fark saptamadıkları için herhangi bir kadrantdaki dişlerin değerlendirmede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Kvaal ve ark., 1995).

Bu yöntemde; intraoral periapikal radyografilerde dişin farklı seviyelerinde bir seri ölçüm (maksimum diş, kök ve pulpa uzunluğu, mine-sement birleşimi hizasında kök ve pulpa genişliği, kökün orta noktasında kök ve pulpa genişliği, mine-sement birleşimi ile kökün orta noktasının ortasında kök ve pulpa genişliği) gerçekleştirilmektedir (Resim 1). Elde edilen bu uzunluk ve genişlik değerleri kullanılarak; pulpa/kök uzunluk (P), pulpa/diş uzunluk (R), diş/kök uzunluk (T), mine-sement birleşimi hizasında pulpa/kök genişlik (A), kökün orta noktasında pulpa/kök genişlik (C), mine-sement birleşimi ve kökün orta noktasının ortasında pulpa/kök genişlik (B) oranları hesaplanmaktadır. Hesaplanan tüm oranların ortalama değeri (M), B ve C genişlik oranlarının ortalama değeri (W) ile P ve R uzunluk oranlarının ortalama değeri (L) elde edilmektedir.

Son olarak, 6 farklı diş üzerinde gerçekleştirilen lineer ölçümlerle elde edilen oranlar kullanılarak elde edilen değerlerin formüle aktarılmasıyla bireyin yaşı tayin edilmektedir (Kvaal ve ark., 1995).



Resim 1. Mandibular sol 2. premolar dişte Kvaal'in pulpa-diş oranı yöntemine göre gerçekleştirilen lineer ölçümler (İdman, 2019).

Kuronal pulpa kavite indeksi (2008)

Kuronal pulpa boyutlarında, kronolojik yaş ile orantılı olarak meydana gelen azalmanın değerlendirildiği bir yöntemdir. Panoramik radyografilerde; mandibular premolar ve molar dişlerin pulpa odaları, maksiller premolar ve molar dişlere oranla daha net olarak gözlemlendiğinden bu yöntemde değerlendirmelerde mandibular dişler kullanılmaktadır (Drusini, 2008).

Panoramik radyografilerde mandibular premolar ve molar dişlerin pulpa odalarının en net görüldüğü kadrantındaki dişlerin kuron uzunlukları ve kuronal pulpa odası yükseklikleri ölçülerek her diş için diş-kuronal indeks

değeri elde edilir. Elde edilen bu değerlerin formüle aktarılmasıyla bireyin yaşı tayin edilmektedir (Drusini, 2008).

Yaş Tayininde Kullanılan Dental Radyolojik Teknikler

Dental yaş tayini metotları arasında histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle karşılaştırıldığında; radyolojik yöntemlerin diş çekimi gerektirmemeleri, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmaları, yaşayan bireylerde de değerlendirmeye imkan vermeleri gibi avantajları söz konusudur.

Intraoral periapikal radyografiler, panoramik radyografi gibi ekstraoral radyografiler ve bilgisayarlı tomografi (BT), mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) gibi ileri görüntüleme teknikleri yaş tayininde kullanılan dental radyolojik teknikler arasında yer almaktadır (Panchbhai, 2011; Sinha ve Umaphy, 2014). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte üç boyutlu görüntüleme sistemlerindeki son yıllardaki gelişim, dental yaş tayini konusunda çok sayıda yeni ve farklı çalışma yapılmasına imkan tanımıştır.

Periapikal radyografi

Diş ve diş çevreleyen anatomik yapıların (alveol kemiği, periodonsiyum, lamina dura) birlikte değerlendirilebildiği intraoral radyografi yöntemi olan periapikal radyografi; travma, çürük, periodontal patolojiler, dental gelişimsel anomaliler gibi durumların incelenmesinde tercih edilmektedir (Iannucci ve Howerton, 2012).

Sekonder dentin depozisyonuna bağlı olarak pulpa boyutlarında meydana gelen değişim radyografik incelemelerle değerlendirilebilmektedir. Panoramik radyografilerle karşılaştırıldığında, periapikal radyografilerin daha kısa sürede elde edilmesi, daha yüksek kontrastlı görüntüye sahip olması ve daha az süperpozisyon gözlenmesi avantaj oluşturmaktadır (Jeon ve ark., 2014).

Sekonder dentin depozisyonuna bağlı olarak değişen pulpa boyutlarının esas alınmasıyla, periapikal radyografiler yardımıyla elde edilen pulpa ve diş uzunluk, genişlik ve alan değerleri kronolojik yaş tayininde kullanılmaktadır (Kvaal ve ark., 1995).

Panoramik radyografi

Ekstraoral görüntüleme teknikleri arasında yer alan, maksiller ve mandibular dişlerin, kemiklerin ve destek fasiyal yapıların bütününe aynı radyografik görüntü üzerinde değerlendirilebilmesini sağlayan tomografik görüntüleme tekniği olan panoramik radyografi; x-ışını kaynağı ile reseptörün, görüntülenmek istenen nesnenin etrafında tam bir dönüş yapması prensibine dayanır.

Geniş patolojik oluşumlarda, maksillofasiyal travmalarda, dişlerin gelişim ve sürme aşamalarının kontrolünde, gelişimsel anomalilerin ince-

lenmesinde ve temporomandibular eklem değerlendirmesinde panoramik radyografilerin yardımına sıklıkla başvurulmaktadır. İntraoral radyografilere oranla anatomik detayların daha az ayrıntılı olması ve magnifikasyon ve geometrik distorsiyon söz konusu olması gibi dezavantajlarının yanı sıra, düşük radyasyon dozu ve kısa sürede görüntü oluşumu gibi avantajları mevcuttur (White ve Pharoah, 2009; Iannucci ve Howerton, 2012).

Kvaal'in pulpa-diş oranı yöntemini panoramik radyografilere adapte eden Bosmans ve ark., periapikal radyografiler ile panoramik radyografilerden elde ettikleri sonuçlar arasında anlamlı farklılık bulmadıklarını bildirmişlerdir (Bosmans ve ark., 2005). Demirjian ve Gustafson metotlarının panoramik radyografiye adapte edildiği farklı popülasyonlarda gerçekleştirilmiş çalışmalar da mevcuttur (Warhekar ve ark., 2011; Si ve ark., 2019).

Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT); x-ışını kaynağında üretilen yelpaze şeklindeki x-ışınlarının görüntülenmek istenen alandan kesitler halinde geçtikten sonra dedektörler yardımıyla atenüasyonlarının değerlendirilmesi sonucunda elde edilen verilerin bilgisayar ortamında düzenlenerek bölgenin üç boyutlu görüntüsünün elde edildiği yöntemdir (White ve Pharoah, 2009).

Maksillofasiyal bölgede travma, patolojik durumlar ve kraniyofasiyal anomalilerin tanısı ve tedavi planlaması gibi durumlarda BT incelemesine başvurulabilmektedir. Tarama esnasında maruz kalınan radyasyon dozunun yüksek olması, uzun tarama süresi ve uzaysal çözünürlüğün düşük olması dezavantajları arasında yer almaktadır (White ve Pharoah, 2009).

Avustralya'nın Victoria eyaletinde 2007 yılında meydana gelen geniş çaplı yangında hayatını kaybeden iki çocuk kurbanın BT taramaları sonucu elde edilen görüntülerinin Schour ve Massler atlası yardımıyla değerlendirilmesi sayesinde dental yaş tayini gerçekleştirilmiştir (Bassed ve Hill, 2011). BT görüntülerinde; 3. molar dişlerin gelişim aşamalarının yaş ile ilişkisinin Demirjian yöntemine göre değerlendirildiği, kanin dişlerden elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon modellerinde pulpa/diş hacim oranının yaş ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (Bassed ve ark., 2011; Tardivo ve ark., 2011).

Mikro bilgisayarlı tomografi

Mikro bilgisayarlı tomografi (mikro BT), x-ışını üreten mikrofokal spot ile yüksek çözünürlüklü dedektörlerin arasına yerleştirilen nesnenin kendi etrafında döndürülmesi ile elde edilen kesitlerin bilgisayar ortamında birleştirilmesiyle nesnenin üç boyutlu görüntüsünün oluşturulduğu tekniktir.

Mikro BT, 1-50 µm arasında değişen voksel boyutları sayesinde iyi bir çözünürlüğe sahip olduğundan nesnelerin detaylarının incelenebilmesine olanak sağlar. Tarama süresinin uzun olması, maliyetinin yüksek olması ve görüntüleme alanının sınırlı olması nedeniyle incelenecek nesnenin parçalara ayrılmasına gereksinim duyulabilmesi yöntemin dezavantajlarıdır (Keleş ve Alçin, 2015).

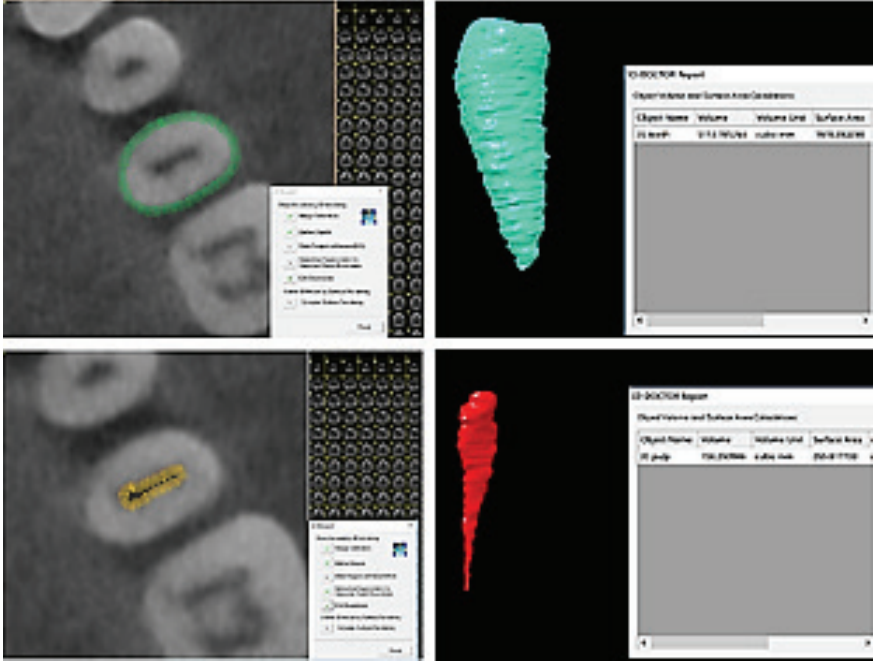
Maksiller 1. premolar dişlerin mikro BT görüntülerinde kuron, pulpa boynuzu ve kök bölgesindeki pulpa oranları ile bukkal ve lingual pulpa girişlerinin çaplarının, tek köklü dişlerin mikro BT görüntülerinde pulpa ve diş hacim oranlarının ve mandibular santral keser ve 2. premolar dişlerin mikro BT görüntülerinde pulpa odası hacminin yaş tayininde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (Oi ve ark., 2004; Vandervoort ve ark., 2004; Agematsu ve ark., 2010).

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) tekniğinin temelini; x-ışını kaynağı ile karşısında yer alan dedektörden oluşan gantri ünitesinin, başı sabitlenen hastanın etrafında 360°'lik eşzamanlı, tam bir tarama yapması oluşturmaktadır. KIBT taramalarında konik ışın kullanıldığından tek bir taramada elde edilerek yazılım programlarına aktarılan ham datadan sagittal, koronal ve aksiyal düzlemlerde kesitsel görüntüler oluşturulur (Görgen ve ark., 2014).

Ortodontik cerrahide, implant cerrahisinde, ortodontik ve endodontik uygulamalarda, maksillofasiyal bölgedeki patolojik oluşumların ve travmaların incelenmesinde, kraniyofasiyal anomalilerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan KIBT; tarama zamanının daha kısa olması, radyasyon dozunun daha düşük olması, daha ucuz olması, izotropik voksel içerdiği için tüm düzlemlerde aynı uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve uzaysal çözünürlüğün daha yüksek olması yönleriyle BT'ye göre avantajlıdır (Alamri ve ark., 2012).

Yaş tayininde, dişlerin KIBT görüntülerinde hesaplanan pulpa ve diş hacim oranlarının kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Yang ve ark., 2006; Pinchi ve ark., 2015; Rathore ve ark., 2016) (Resim 2).



Resim 2. Özel bir yazılım ile aksiyel kesitte mandibular sol 2. premolar diş ve pulpa sınırları çizilerek oluşturulan diş ve pulpanın hesaplanan hacimleri (İdman, 2019).

SONUÇ

Yaş tayini; çocuklarda süt ve daimi diş gelişim evreleri ve sürme zamanları, erişkinlerde ise daimi dişlerde ortaya çıkan morfolojik ve biyokimyasal değişimler değerlendirilerek yapılmaktadır. Kolay ve ekonomik olması ve klinik olarak teşhis ve tedavi amacıyla kullanılması nedeniyle radyografik yöntemler yaş tayininde tercih edilmektedir. Radyolojik yaş tayininde farklı metotlar ve radyolojik teknikler kullanılabilir. Radyolojik yaş tayini konusunda yapılan çalışmaların sonuçlarının bireye ve topluma spesifik faktörlere bağlı olarak farklı toplumlar arasında değişiklik göstermesi yaş tayininde en önemli problemlerden birini teşkil etmektedir. Temel amaç; belirli bir toplum için bu yöntemler arasından en doğru, en güvenilir ve en uygulanabilir olanının belirlenmesi olmalıdır.

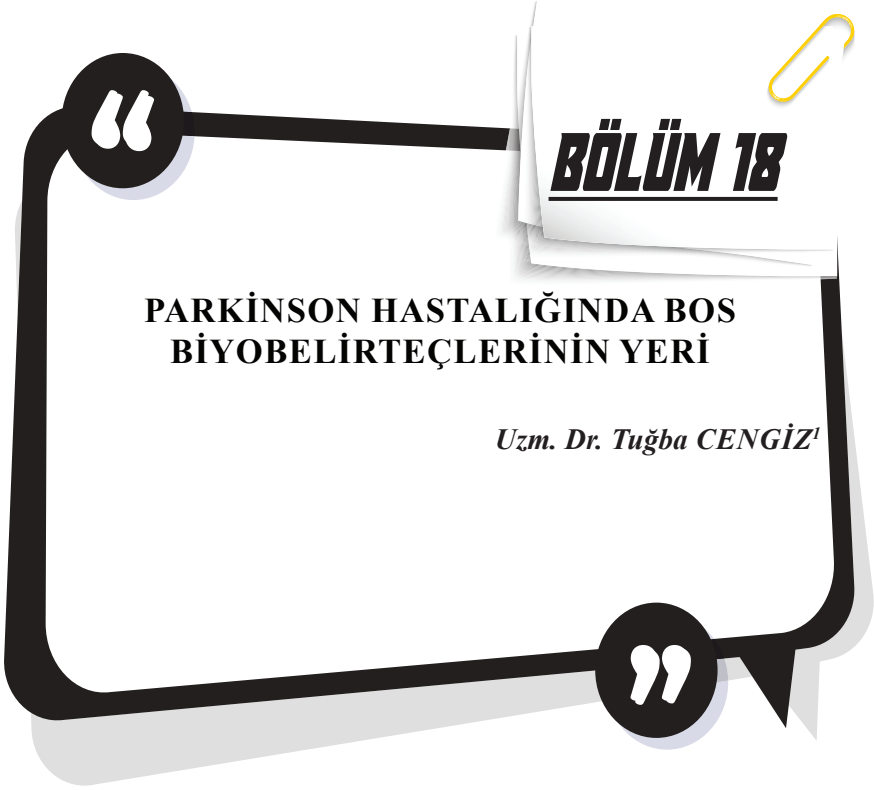
KAYNAKLAR

- Agematsu, H., Someda, H., Hashimoto, M., Matsunaga, S., Abe, S., Kim, H. J., Koyama, T., Naito, H., Ishida, R., & Ide, Y. (2010). Three-dimensional observation of decrease in pulp cavity volume using micro-CT: age-related change. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 51(1), 1-6.
- Alamri, H. M., Sadrameli, M., Alshalhoob, M. A., Sadrameli, M., & Alshehri, M. A. (2012). Applications of CBCT in dental practice: a review of the literature. *General Dentistry*, 60(5), 390-402.
- AlQahtani, S. J., Hector, M. P., & Liversidge, H. M. (2014). Accuracy of dental age estimation charts: Schour and Massler, Ubelaker and the London Atlas. *American Journal of Physical Anthropology*, 154(1), 70-78.
- Atılğan, M., & Akkoyun, M. (2017). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'ndan yaş tayini istenen olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bülteni*, 22(1), 34-39.
- Baransel Isır, A. (2009). Adli hekimlikte yaş tayini. *Klinik Gelişim Dergisi Adli Tıp Özel Sayısı*, 22(1), 114-121.
- Baransel Isır, A. (2011). Adli hekimlikte yaş tayini. Koç, S., & Can, M. (Ed.), *Birinci basamakta adli tıp içinde* (2. basım). (222-234. ss.). Türk Tabipleri Birliği: İstanbul Tabip Odası.
- Baransel Isır, A., & Dülger, H. E. (2007). 1998-2005 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalında raporlandırılan yaş tayini olgularının irdelenmesi. *Türkiye Klinikleri Forensic Medicine*, 4(1), 1-6.
- Bassed, R. B., & Hill, A. J. (2011). The use of computed tomography (CT) to estimate age in the 2009 Victorian Bushfire Victims: a case report. *Forensic Science International*, 205(1-3), 48-51.
- Bassed, R. B., Briggs, C., & Drummer, O. H. (2011). Age estimation and the developing third molar tooth: an analysis of an Australian population using computed tomography. *Journal of Forensic Sciences*, 56(5), 1185-1191.
- Bosmans, N., Ann, P., Aly, M., & Willems, G. (2005). The application of Kvaal's dental age calculation technique on panoramic dental radiographs. *Forensic Science International*, 153(2-3), 208-212.
- Demirjian, A. (1986). Dentition. In: Falkner, F., & Tanner, J. M. (Ed.), *Human growth* (1st ed.). (p:269-298). New York: Plenum Publishing.
- Demirjian, A., & Goldstein, H. (1976). New systems for dental maturity based on seven and four teeth. *Annals of Human Biology*, 3(5), 411-421.
- Demirjian, A., Goldstein, H., & Tanner, J. M. (1973). A new system of dental age assessment. *Human biology*, 45(2), 211-227.
- Demirkıran, D. S., Çelikel, A., Zeren, C., & Arslan, M. M. (2014). Yaş tespitinde kullanılan yöntemler. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal*, 41(1), 238-243.

- Drusini, A. G. (2008). The coronal pulp cavity index: a forensic tool for age determination in human adults. *Cuadernos de Medicina Forense*, 14(53-54), 235-249.
- Drusini, A. G., Toso, O., & Ranzato, C. (1997). The coronal pulp cavity index: a biomarker for age determination in human adults. *American Journal of Physical Anthropology*, 103(3), 353-363.
- Ge, Z. P., Ma, R. H., Li, G., Zhang, J. Z., & Ma, X. C. (2015). Age estimation based on pulp chamber volume of first molars from cone-beam computed tomography images. *Forensic science international*, 253, 133.e1-e7.
- Görgeç, V. A., Güler, Ç., & Kızılcı, E. (2014). Diş hekimliğinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT). İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(2), 36-40.
- Harris, M. J., & Nortjé, C. J. (1984). The mesial root of the third mandibular molar. A possible indicator of age. *The Journal of Forensic Odonto-Stomatology*, 2(2), 39-43.
- Iannucci, J. M., Howerton, L. J. (2012). *Dental radiography: Principles and techniques* (4th ed.). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- İdman, E. (2019). *Yetişkin Türk popülasyonunda radyografik yaş tayininde mandibular premolar dişlerdeki yapısal değişikliklerin konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülerinde retrospektif olarak değerlendirilmesi*. (Uzmanlık tezi). Marmara Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul.
- Jeon, H. M., Jang, S. M., Kim, K. H., Heo, J. Y., Ok, S. M., Jeong, S. H., & Ahn, Y. W. (2014). Dental age estimation in adults: a review of the commonly used radiological methods. *Journal of Oral Medicine and Pain*, 39(4), 119-126.
- Karadayı, B., Afşin, H., & Koç, S. (2013). Çocuklarda dişlerden yaş tahmininde kullanılan radyografik teknikler. *Türkiye Klinikleri Forensic Medicine*, 10(2):59-68.
- Keleş, A., & Alçin, H. (2015). Mikro bilgisayarlı tomografi ve endodontik araştırmalardaki yeri. *Türkiye Klinikleri Endodontics - Special Topics*, 1(3), 32-39.
- Kelly, M. A., & Larsen, C. S. (1991). *Advances in dental anthropology*. New York: Wiley-Liss.
- Kringsholm, B., Jakobsen, J., Sejrsen, B., & Gregersen, M. (2001). Unidentified bodies/skulls found in Danish waters in the period 1992-1996. *Forensic Science International*, 123(2-3), 150-158.
- Kvaal, S. I., Kolltveit, K. M., Thomsen, I. O., & Solheim, T. (1995). Age estimation of adults from dental radiographs. *Forensic Science International*, 74(3), 175-185.
- Liang, X. H., Tang, Y. L., Luo, E., Zhu, G. Q., Zhou, H., Hu, J., Tang, X. F., & Wang, X. Y. (2009). Maxillofacial injuries caused by the 2008 Wenchuan

- earthquake in China. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(7), 1442-1445.
- Logan, W. H. G., & Kronfeld, R. (1933). Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *The Journal of the American Dental Association*, 20(3), 379-428.
- Moorrees, C. F., Fanning, E. A., & Hunt, E. E. Jr. (1963). Age variation of formation stages for ten permanent teeth. *Journal of Dental Research*, 42, 1490-1502.
- Nolla, C. M. (1960). The development of the permanent teeth. *Journal of Dentistry for Children*, 27, 254-266.
- Oi, T., Saka, H., & Ide, Y. (2004). Three-dimensional observation of pulp cavities in the maxillary first premolar tooth using micro-CT. *International Endodontic Journal*, 37(1), 46-51.
- Panchbhai A. S. (2011). Dental radiographic indicators, a key to age estimation. *Dentomaxillofacial Radiology*, 40(4), 199-212.
- Pinchi, V., Pradella, F., Buti, J., Baldinotti, C., Focardi, M., & Norelli, G. A. (2015). A new age estimation procedure based on the 3D CBCT study of the pulp cavity and hard tissues of the teeth for forensic purposes: A pilot study. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 36, 150-157.
- Rathore, A., Suma, G. N., Sahai, S., Sharma, M. L., & Srivastava, S. (2016). Pulp volume estimation using CBCT - an in vitro pilot study on extracted monoradicular teeth. *Journal of Dental Specialities*, 4(2), 124-130.
- Ritz, S., Schütz, H. W., & Peper, C. (1993). Postmortem estimation of age at death based on aspartic acid racemization in dentin: its applicability for root dentin. *International Journal of Legal Medicine*, 105(5), 289-293.
- Schour, I., & Massler, M. (1941). The development of the human dentition. *The Journal of the American Dental Association*, 28, 1153-1160.
- Si, X. Q., Chu, G., Olze, A., Schmidt, S., Schulz, R., Chen, T., Pfeiffer, H., Guo, Y. C., & Schmeling, A. (2019). Age assessment in the living using modified Gustafson's criteria in a northern Chinese population. *International Journal of Legal Medicine*, 133(3), 921-930.
- Singla, Y., Sharma, R., Mishra, A., & Sharma, R. (2018). Age estimation by forensic odontology. *International Journal of Current Research in Life Sciences*, 7(5), 2097-2100.
- Sinha, S., Umapathy, D. (2014). *Dental Age Estimation*. LAP Lambert Academic Publishing.
- Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., & Healy, J. R. (1962). *A new system for estimating skeletal maturity from the hand and wrist, with standards derived from a study of 2600 healthy British children*. Paris: Centre International de L'enfance.

- Tardivo, D., Sastre, J., Ruquet, M., Thollon, L., Adalian, P., Leonetti, G., & Foti, B. (2011). Three-dimensional modeling of the various volumes of canines to determine age and sex: a preliminary study. *Journal of Forensic Sciences*, 56(3), 766-770.
- Teke, H. Y., Duran, S., & Bilge, Y. (2017). Radyolojik metotların adli antropolojide kullanımı. *Türkiye Klinikleri Forensic Medicine - Special Topics*, 3(1), 108-112.
- Vandevoort, F. M., Bergmans, L., Van Cleynenbreugel, J., Bielen, D. J., Lambrechts, P., Wevers, M., Peirs, A., & Willems, G. (2004). Age calculation using X-ray microfocus computed tomographical scanning of teeth: a pilot study. *Journal of Forensic Sciences*, 49(4), 787-790.
- Warhekar, A. M., Wanjari, P.V., & Phulambrikar, T. (2011). Correlation of radiographic and chronological age in human by using Demirjian's method: a radiographic study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 23(1), 1-4.
- White, S. C., & Pharoah, M. J. (2009). *Oral radiology: Principles and interpretation* (6th ed.). St. Louis Missouri: Elsevier Mosby.
- Yang, F., Jacobs, R., & Willems, G. (2006). Dental age estimation through volume matching of teeth imaged by cone-beam CT. *Forensic Science International*, 159 (Suppl 1), S78-S83.



¹ Uzm. Dr. Tuğba Cengiz, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nöroloji Bölümü, e-mail: mdtugbacengiz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6222-2878

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson Hastalığı Tanımı

Kuvvette azalma ya da kaslarda tonus artışı olmadan isteyerek ve otonomik olarak yapılan hareketlerde meydana gelen azalma veya artış ile oluşan nörolojik bozuklukların hepsine hareket bozukluğu denmektedir. Hareket bozuklukları, hipokinetik (hareketin azalması) veya hiperkinetik (hareketin artması) gibi anormal ya da atipik ve istemsiz olmasına göre iki gruba bölünmüştür. İşte bu gruplardan hipokinetik olan hareket azlığının olduğu gruba en iyi örnek parkinsonizmdir. Bu klinik altı çeşit değişik birliktelikte olabilen 6 adet antiteden oluşmaktadır. Bu özellikler hareketsiz iken meydana gelen tremor, bradikinezi ve hipokinezi, rijidite, fleksiyon halinin olması, postural reflekslerde bozukluk oluşması ve motor blok denilen donma refleksi olmasıdır. Bu belirtilerin varlığına göre klinik olarak kesin, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı olarak sınıflandırılabilir. Bu bulgulara göre hastalık klinik açıdan kesin olan, büyük ihtimalle olan veya düşük ihtimalli olarak sınıflandırılabilir. Parkinsonizm içinde en çok görülen İdiopatik Parkinson Hastalığı (PH)'dır. Hareket bozuklukları içinde en çok görülen hareket azalmasının içinde olduğu İdiopatik PH, parkinsonizm sebeplerinin yaklaşık %80'ine yakını oluşturur ve Alzheimer hastalığından daha az olmakla birlikte çok sık miktarda görülen bir nörodejeneratif bozukluktur (Group, 2017; Rizzo et al., 2016).

İdiopatik PH beyindeki hücre kaybı sonucunda yaklaşık olarak %60 ile %80 oranında dopamin nörotransmitterinin kaybolup azalmasıyla birlikte ortaya çıkan ve nörodejenerasyon sonucu oluşan bir hareket bozukluğudur. Genelde yaşla birlikte dopaminerjik hücreler azalmakta ve bunun sonucu bu hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluk genelde el ve ayaklarda titreme olması, genel olarak tüm hareketlerde yavaşlama olması, vücuttaki kaslarda sertlik meydana gelmesi ve yürümede zorluk oluşması ile görülen bir bozukluktur. PH' da öncelikli olarak enterik sinir sistemi, koku yolları ve alt beyin sapında bulunan dopamin salgılayan hücrelerde kayıp meydana gelir ve zamanla substansiya nigra veya beyin kabuğu gibi beynin üst bölümlerine doğru yayılım görülür, hastalıkta ilerleme meydana gelir (Cheng, Ulane, & Burke, 2010; Mahlkecht, Seppi, & Poewe, 2015). Buna göre, koku duyusunun kaybı, uyku bozuklukları ve kabızlık gibi belirtiler; titreme, hareketlerde yavaşlama, kasların sertliği, duruş ve denge bozuklukları gibi motor bozukluklardan yıllar önce ortaya çıkmaktadır.

Hastalığa bağlı bulgular ortaya çıkmadan uzun bir vakit önce hastalık başlamakta ancak buna tanı koymak mümkün olmamaktadır. Hastalığa bağlı gelişen motor ve motor olmayan semptomlar hastaların günlük hayat kalitelerini ileri derecede düşürmekte ve önemli oranda bir özür oluşmasına neden olmaktadır. İPH fizyopatolojisini net olarak ortaya koyacak tek

mekanizma henüz bulunmamaktadır. Asıl neden her ne kadar substansiya nigradaki dopamin salgılayan hücrelerin yıkılıp kaybolması ise de bununla birlikte hücre düzeyinde bazı mekanizmalar, genetik yatkınlık ve metabolik bazı bozukluklar da hastalığın oluşmasında yer almaktadır (**Gallagher & Schapira, 2009**).

İPH her ne kadar ailevi olarak da görülebilirse de genel olarak sporadik olarak ortaya çıkar. Hastaların büyük kısmında genetik parkinson bulunmamaktadır. Ancak genetik olarak ortaya çıkan PH' lığında belirli gen polimorfizmlerinde hastalığa yatkınlıkta artış meydana gelmiştir. Bu hastalıklarda %10'luk bir kesimde direkt olarak anne veya babasından hasta olan gen transfer edilir. Genç yaşta özellikle 40 yaş altındaki hastaların hemen hemen yarısı resesif gen ile o hastalığa sahip olmaktadır.

İnsidans ve Epidemiyoloji

İPH 5. ve 6. dekatta başlamakla birlikte yaşın artmasıyla birlikte hastalık riskinin artması meydana gelmektedir. Altmış beş yaş üzerinde hastalığın görülme hızı %1 ile %2 arasında değişmektedir. Genelde 60 yaşın üzerinde %2 sıklıkla hastalık görülürken 80 yaşın üzerinde görülme oranı %4'e çıkmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı ileri yaşlarda artarken genç yaşlarda da görülme ihtimalleri mevcuttur. Hastaların yaklaşık olarak %10'luk bir kısmı 40 yaşın altında olmakla birlikte 20 ile 40 yaş arası da %5-10 sıklığında görülmektedir. Genç yaşlarda hastalığı başlayan hastalarda özellikle genetik faktörler ön planda düşünülmelidir. Hastalığın cinsiyet yönünden araştırılmasında ise erkeklerde az da olsa daha fazla görülmektedir (de Lau & Breteler, 2006).

İPH' ya yaşam boyu yakalanma riski kadınlarda %1,3 iken bu oran erkeklerde %2 olarak bildirilmiştir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar görülsede, genel olarak yıllık insidansı 4,5-21/100.000 arasında değişmektedir (**18591073, 2508608**). En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochster, Minnesota'da 1935-1990 yıllarında yapılan çalışmalarda, insidansın büyük bir değişiklik göstermeden 18,2-20,5/100.000 arasında olduğu görülmüştür (Rajput & Birdi, 1997).

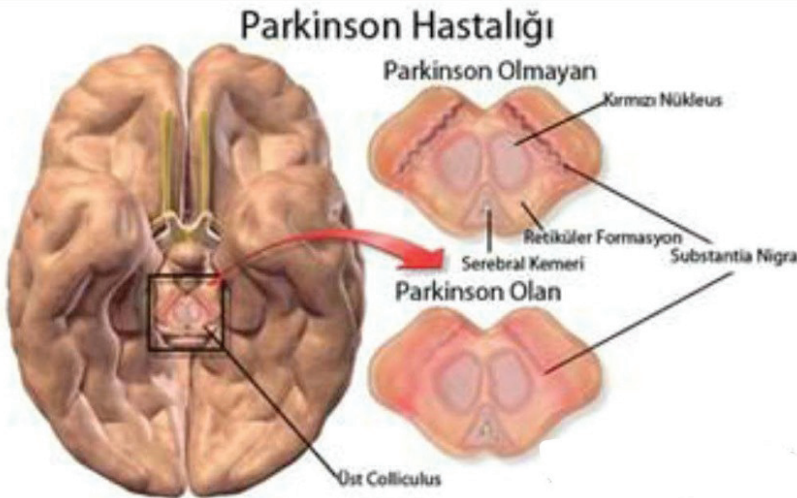
Hayat boyu PH görülme olasılığı kadınlarda %1,3 olarak bulunurken erkeklerde ortaya çıkma olasılığı %2 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda dünya genelinde görülme insidansı 4,5-21/100.000 olarak hesaplanmıştır (20,21). Güvenilirliği dünyada en yüksek olan Rochester, Minnesota'dan elde edilen analizler sonucunda PH görülme insidansı 1,2-20,5 olarak tespit edilmiş ve literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada görülme sıklığı 111/100.000 olarak bulunmuşken Avrupanın genelinde yapılan çalışmada 65 yaş üstü prevelans %1,6/100 olarak tespit edilmiştir (de Rijk et al., 1997). Tüm dünyada genel olarak prevelans 18-418/100.000 olarak hesaplanmıştır. Hastalığın

ortalama bir prognoz hızı mevcutken hastalar arasındaki farklılıklar nedeniyle net olarak ilerleme hızını tespit etmek zordur. Hastalığın ilerleyişi genel olarak ilk semptomun başlangıcından yaklaşık olarak 2 ile 5 yıl sonrasında başka bulgular meydana gelir ve hastalık ilerleyici olarak devam eder. Genelde hastaların %80 gibi büyük bir çoğunluğunda titreme şikayeti başlarken tüm hastaların %15'lik kısmında hiçbir zaman titreme görülmez. Son zamanlardaki değerlendirmeler sonrası mortalite normal insanlarla eşitlenmiş gibi gözükmektedir yaşam süresi de artmaktadır (Rajput & Birdi, 1997).

Nöropatoloji ve Etiyopatogenez

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH), bazal ganglionlarda yer alan substansiya nigranın zarar görmesi sonucu dopamin salınımı yapan hücrelerin bozulup yıkılması sonucu motor ve motor olmayan bulguların görülebildiği sinirsel dejenerasyon içeren kronik bir hastalıktır (Argandona-Palacios, Perona-Moratalla, Hernandez-Fernandez, Diaz-Maroto, & Garcia-Munozguren, 2010).

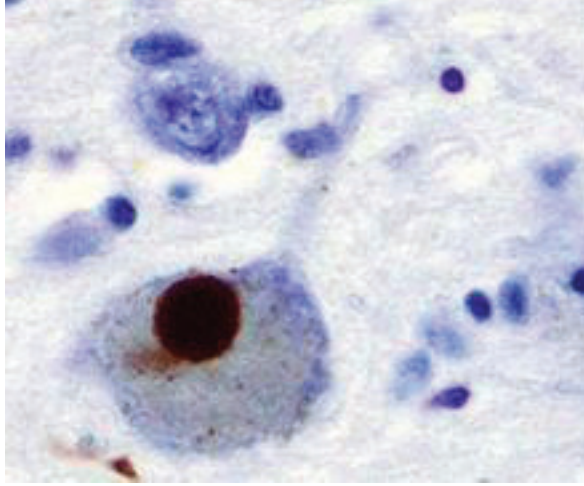
Bu yıkımın neden başladığı ve özellikle bu hücrelerin neden yıkıldığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Hastalığın görülen kişilerin hangi özelliklerden dolayı bunu oluşturduğu belirsizdir. Substansiya nigradaki toplam hücre sayısı yaklaşık olarak 800.000 civarındadır ve semptomların meydana gelebilmesi için bunların %80'inin yıkılması gerekmektedir. Yani hastalık daha ortaya çıkmadan çok öncesinde hücresel yıkım başlamakta ve ilerleyici olarak devam etmektedir. Hiçbir parkinson bulgusu olmadan ölenlerde buradaki hücrelerin yaklaşık yarısının yıkıldığı ancak semptomların ortaya çıkmadığı görülmüştür. Şekil 1. Parkinson hastalığı olan ve olmayan substansiya nigralar gösterilmiştir (Caviness et al., 2002).



Şekil 1. Parkinson Hastalığı olan ve olmayan substansiya nigralar

PH' da substansiya nigra da hücre kaybı olmakla birlikte ayrıca hücrelerin içinde bir protein yumağı olan ve 1876 yılında Friedrich H. Lewy tarafından bulunan "Lewy cisimciği" görülür. Bu cisimcikler sitoplazma içinde yuvarlak veya uzun eozinofilik inklüzyonlar olarak bulunur. Bu cisimcikler PH için patognomonik özelliğe sahiptirler (Joshi et al., 2015).

Şekil 2'de Parkinson Hastalığında biriken Lewy cisimcikleri gösterilmiştir.



Şekil 2. Parkinson Hastalığında biriken Lewy cisimcikleri (Bruscoli & Lovestone, 2004).

Parkinson Hastalığının etiopatogenezinde hem çevresel faktörler hem de genetik etkiler yer almakla birlikte nihai olarak Lewy cisimciği birikimi meydana gelir ve dağılım olarak da subkortikal görülür. Yaygınlığın fazla olması daha çok Diffüz Lewy Cismi hastalığında veya Alzheimer hastalığının lewy cisimcik alt varyatında görülür. Lewy cisimcikleri dağılımları senil plaklarla birlikte subkortikal olarak birikebileceği gibi limbik veya neokortikal olarak da dağılım görülebilir. Bu hastalarda neokortikal nörofibriller genelde çok az görülmekle birlikte subkortikal nukleusa yayılım yaygın görülmektedir. Lewy cisimcikleri özellikle neokorteksin temporal lobunda ve derin katmanlarda daha çok yayılım gösterir (Gibb, Fearnley, & Lees, 1990).

Vasküler bozukluklar, eski intrakraniyal infeksiyonlar, bir kısım ilaçlar, ateroskleroz, ailesel etkenler, zehirlenme, toksik maddeler, kanserler ve eritrosit hücrelerinin artmasına bağlı gelişen sinaps kaybolması, nöronal kayıp ve diğer bazı nörotransmitterlerin kayıpları PH nöropatolojisinde suçlanan bazı nedenlerdir (Zhou et al., 2015).

Ayrıca PH'da lokus seruleus, dorsal vagal çekirdek, beyin sapında bulunan rafe çekirdekleri, hipotalamus, olfaktor bulbus, neokorteks ve

limbik korteks ki bunlar motor kontrol altında olmayan bağımsız beyin kısımlarıdır bunların tutulumu da bu hastalıkta görülür (Braak et al., 2003).

PH etiyopatogenezinde genellikle genetik yatkınlık ve diğer çevresel faktörler rol aldığı için bu konuyla ilgili çalışmalar demografik özellikler ve çevresel faktörler ile ilgili olmaktadır. Genelde yaşlılık zemininde çevresel faktörlerin etkileriyle beraber hastalığın ortaya çıkabileceği teorize edilmektedir. Genetik yakınlık konusunda ise (LRRK2, α -sinüklein ve Parkin gibi bazı mutasyonların olduğu hastalarda daha çok görülmektedir. Özellikle genetik olan PH'da lewy cisimciği proteininin yani LRRK2'nin patogenezde rol aldığı düşünülmektedir. Parkinson hastalığı olan kişinin ailesinde bu hastalığın görülme olasılığı %15 civarında görülmekle birlikte tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre hastalık görülme sıklığında artış görülmemesi gibi bir paradoks da önümüzde durmaktadır (Dawson & Dawson, 2003).

Parkinson hastalığına neden olabilecek bir genin bozuk olduğu durumlarda sebepler bilinmekle beraber parkinsonun resesif genleri veya SNCA mutasyonları hastalığın alt tiplerini temsil eder. Çok faktörlü bozukluklara neden olabilen LRRK2 mutasyonları tek bir alt grupta ilişkili değildir. Bunların dışında birçok genetik mutasyon veya tek gen içeren parkinsonizm olgularında klinik olarak PH ile ilişkilendirilemez. GABA mutasyonları yanlış katlanmış proteinler veya α -synuclein agregatların meydana gelmesiyle birlikte Parkinson hastalığı için bir faktör olduğu kabul edilmektedir (Sidransky et al., 2009).

PH patojenik mutasyonların tespit edilmesi nadirdir ve hastaların yaşlarına, aile hikayelerine, kökenine ve klinik yapılarına bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte özellikle genç kişilerde sık görülmektedir.

PH için tariflenmiş bazı risk faktörleri bulunmaktadır ve bunlar şöyle sıralanabilir; erkek cinsiyeti, ailede hastalığın varlığı, beyin travmasına maruz kalmak, stres varlığı, yaşın ileri olması, beyaz ırk varlığı, utangaçlık veya risk alamamak gibi bazı kişisel faktörler, pestisitler, içilen artezyen suları, köy kesiminde yaşam, ağır metallere maruziyet gibi pek çok faktör mevcuttur. Diyetin hastalıktaki rolü değerlendirilmiş genelde antioksidanlar ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Bazı çalışmalarda E vitamini düşüklüğü, kafein, sigara içimi ile ters ilişkili bulunurken kafeinin adenosin reseptörünü antagonize ederek sigaranın da monoaminooksidaz-B (MAO-B) enzimini inhibe ederek yol açtığı bulunmuştur.

PH'daki patolojik nöron dejenerasyonu semptomlar ortaya çıkmadan çok önce başlamakta ve semptomların ortaya çıkması için SNpc'de hemen hemen hücrelerin yarısının striatumdaki dopamin içeren hücrelerin de yaklaşık %80'inin kaybolması gerekmektedir. Ayrıca SNpc'de ortaya çıkan değişikliklerden çok önce başka bir sürü yerde lewy cisimlerinin biriktiği bilinmektedir (Braak et al., 2003).

Dopaminerjik nöron harabiyeti patogeneğinde α -synuclein fonksiyonunda değişiklik, oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyon, demir depolanması, ubiquitin-proteaz sisteminde bozukluk, inflamasyon ve glial hücre hiperaktivitesini içeren mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Etiyopatogeneze net olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Parkinson için bilinen tek kesin ve ispatlanmış risk faktörü yaşlılık olduğu ve bahsedilen mekanizmalarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Collier, Kanaan, & Kordower, 2011).

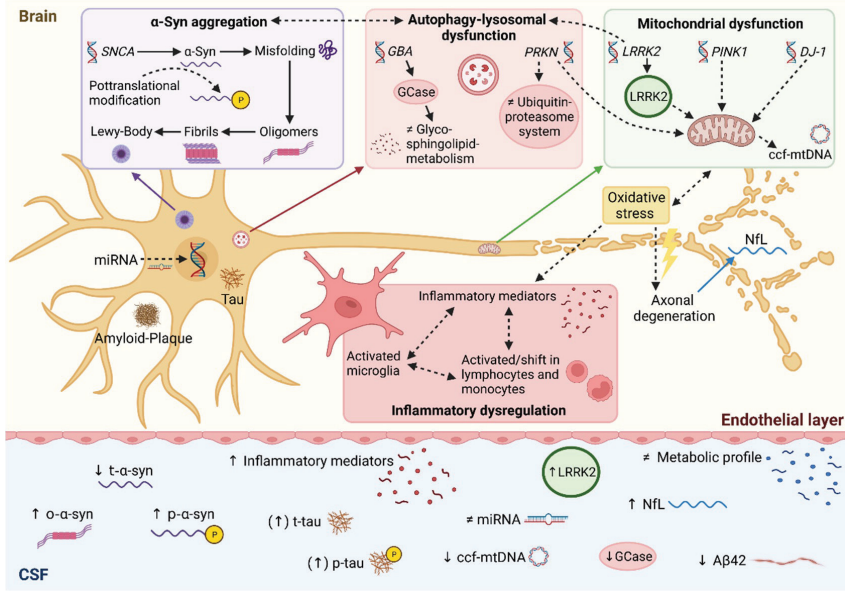
BOS BİYOBELİRTEÇLERİ

PH tanısı güncel olarak bazı klinik özelliklerin varlığına, klinik olarak yapılan gözlemlere, deneyime ve kişisel başarıya bağlı olarak konmaktadır. Tam olarak tanı koyabilecek herhangi bir laboratuvar veya görüntüleme metodu henüz bulunmamaktadır. Tanısının zorluğunun bir nedeni de yardımcı olabilecek herhangi bir belirtecin henüz bulunmamasıdır (**Ahmed, Santosh, Kumar, & Christlet, 2009**). Hastalığın klinik başlangıcından önce ölçülebilecek moleküler değişikliklerin varlığı nörodejenerasyonun erken başlangıcına, ilerlemesine hakim olmak anlamına gelir ve bu olasılık biyobelirteç arayışının itici gücünü oluşturur. Öncelikle PH' na premotor evrelerde tanı koydurabilecek ve hastalığa yakınlığı gösterebilecek objektif ve güvenilir biyobelirteçlere acilen ihtiyaç vardır. İkinci olarak ise, biyobelirteçler klinik tanıyı desteklemeli ve hastalık alt tipini ve şiddetini tanımlamalıdır. Üçüncüsü ise biyobelirteçlerin hastalığın ilerlemesinde güvenilir bir şekilde izlenebiliyor olması ve bunun yanında herhangi bir müdahalenin hastalık modifikasyonu üzerindeki etkisini kanıtlamak için yapılan klinik denemelerde anlamlı son noktalar ifade etmesi gerekir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS), ekstrasellüler boşlukla doğrudan temasa ve kompartmanlar arasında beyin-kan bariyeri tarafından sistemik dolaşımdan ayrılmış sınırsız çift yönlü bir molekül akışına sahip olduğundan biyobelirteç arayışında tercih edilen kaynaktır. Bununla birlikte BOS proteinlerinin yalnızca %20'si beyin kaynaklıdır, kalan %80'i ise periferik kanın filtrasyonundan elde edilir (Reiber, 2001).

Diğer periferik sıvılarla karşılaştırıldığında bu %20'lik beyin derivasyonlu bileşenler patolojik koşullarda beynin durumunu yansıtmak için en büyük potansiyele sahiptir. BOS, PH araştırma katılımcıları için uygulanabilir bir prosedür olan lomber ponksiyon ile elde edilir. Lomber ponksiyonda yan etkiler olarak yönetilebilir şiddette bir baş ağrısı ve bel ağrısı söylenebilir. Prosedürün göreceli invazivliği göz önüne alındığında, tekrarlanan lomber ponksiyonlarda, hastalığın ilerlemesi ve tedavi yanıtının takibi daha zor olabilir. Parkinson hastalığında BOS' taki biyobelirteç araştırmalarına ait son gelişmeler bu çalışmamızın ana özeti oluşturmaktadır. Buradaki odak; PH'nin genetik yönlerini aynı

zamanda da yararlılıkları ve sınırlamaları ile ilgili olarak hedeflenmemiş biyobelirteçler dahil olmak üzere patofizyolojik mekanizmayı yansıtan belirteçleri keşfetmektir.



Şekil 3. Parkinson hastalığında araştırılan BOS biyobelirteçlerinin özeti gösterilmektedir (Kwon et al., 2022).

Şekil 3. Parkinson hastalığında araştırılan BOS biyobelirteçlerinin özeti. Otofaji-lizozomal bozulma, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyon arasındaki patofizyolojik bağlantılar α -sinüklein birikimine yol açar. Buna göre, Parkinson hastalığında aday biyobelirteçler olarak görev yapan BOS’ ta moleküler değişiklikler tespit edilebilir. Düz çizgiler doğrudan ilişkileri temsil ederken, noktalı çizgiler çok adımlı süreçleri temsil eder. $\uparrow$ arttı; $\downarrow$ azaldı; $\neq$ değiştirilmemiş; A β 42, amiloid beta peptit 1-42; α -syn, α -sinüklein; ccf-mtDNA, dolaşan hücre dışı mitokondriyal DNA; miRNA, mikroRNA; NfL, nörofilament hafif zinciri; o- α -sin, oligomerik α -sinüklein; p- α -sin, fosforlanmış α -sinüklein; t- α -syn, toplam α -sinüklein; p-tau, fosforlanmış tau; t-tau, toplam tau proteinini.

Alfa-Sinüklein

Lewy cisimcikleri şeklindeki α -sinüklein (α -syn) anormal bir şekilde birikir ve bu dopaminerjik hücre ölümüyle ilişkili PH’ nın ana nöropatolojik özelliğini temsil eder. Genetik yatkınlık ve translasyon sonrası modifikasyonlar dahil olmak üzere birçok faktörün, α -syn’in yanlış katlanması ve agregasyonunu teşvik ettiği, oligomerlerin, amiloid benzeri fibrillerin ve Lewy cisimciklerinin oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (Meade, Fairlie, & Mason, 2019).

A-syn'nin PH'nin patogenezinde oynadığı merkezi rol baz alınarak, BOS' taki a-syn seviyeleri umut verici bir belirteç olarak dikkat çekmiştir. Özellikle çalışmaların çoğu periferik kandaki yetersiz bulguların aksine, BOS' taki a-syn seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha az seviyede olduğunu bildirir. Bununla birlikte, BOS total α -synuclein (t- α -syn) seviyeleri çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir, muhtemelen bunun nedeni klinik heterojenlik ve tanısal doğruluğu tehlikeye atabilecek metodsal farklılıklardır. Nitekim BOS' taki t- α -syn'nin %78-88'lik bir sensitivite ve %40-57'lik bir spesifite oranına sahip olması PH'nı kontrollerde tamamen ayırt etmek için hala yetersizdir (Chahine et al., 2020; Chang, Yang, Yang, Chang, & Wu, 2019; Parnetti et al., 2019).

Taupatiler gibi pek çok hastalıkta BOS'ta düşük seviyelerde seyrettiğinden, tek başına α -syn ile ayırıcı tanı desteklenemez. Alzheimer hastalığında (AH) BOS' taki α -syn'nin önemi, AH'daki lewy cisimciklerindeki ko-patolojinin açıklanmasına rağmen hala belirsizdir. AH belirteçleri ile BOS α -syn seviyesinin arasındaki ilişki bildirilmiştir. Lewy cisimcikleri nörolojik olarak asemptomatik yaşlı bireylerde de bulunur, bu yüzden hastalığa özgü a-syn formlarını hedeflemek önem arz eder. BOS'taki a-syn dinamiklerinin boylamsal çalışmasında, a-syn seviyesinin hastalık seyri boyunca arttığı fakat buna rağmen hastalık progresyonu ile uyumsuz (azalma gösteren) ve tutarsız bir seyir izlediği ortaya çıktı. BOS' taki α -syn konsantrasyon farklılığı, α -syn'in lewy cisimciklerinde birikmesi ve aynı zamanda dejeneratif sinaplardan salınmasından da kaynaklanabilir (Mollenhauer et al., 2019; Paolini Paoletti, Gaetani, & Parnetti, 2020; Parkkinen, Pirttilä, Tervahauta, & Alafuzoff, 2005).

Total α -syn seviyesi dışında, diğer α -syn türevleri de BOS' ta ölçülebilir. Kontrollere kıyasla Parkinson hastalarında ve hastalık seyri sırasında azalmış α -syn (p- α -syn) seviyeleri (BOS'ta posttranslasyonel olarak modifiye edilmiş fosforile edilmiş) hastalığın ilerlediğini gösterir. İlginçtir ki, p- α -syn'in ultrasensitif immünolojik testler ile yalnızca plazmada saptanabildiği fakat BOS'ta saptanamadığı gösterilmiştir (Cariulo et al., 2019; Eusebi et al., 2017).

Bu bulgu, translasyon sonrası modifiye edilmiş türlerin kararsızlığının ve BOS'ta bulunan proteinler ya da diğer bileşenler ile saptama için kullanılan tahlil arasında etkileşime yol açan matris etkilerinin altını çizer. Tanısal yararı geliştirmek için, oligomerik α -syn (o- α -syn) BOS seviyeleri ve o- α -syn/t- α -syn oranı araştırılmış ve Parkinson hastalarında bu oranın yükseldiği bulunmuştur. o- α -syn'in BOS seviyeleri; uzunlamasına bir artış, o- α -syn/t- α -syn'deki değişiklik; özellikle postür al instabilite ve yürüme güçlüğü baskın PH alt grubunda motor bozulma ile bir ilişki gösterdi (Majbour et al., 2016; Parnetti et al., 2014).

Son yıllarda iki aşırı duyarlı protein amplifikasyon deneyi, protein yanlış katlanması siklik amplifikasyon (PMCA) ve gerçek zamanlı sarımsı kaynaklı dönüşüm (RT-QuIC), BOS'ta toplanmış ve yanlış katlanmış α -syn'i tespit etmek için kullanıldı. PH'yi ayırt etmede yüksek tanısal doğruluk sağladı (PMCA için AUC 0,93 ve RT-QuIC için 0,89). Sinükleinopatileri doğru bir şekilde ayırt etmek için RT-QuIC uygulandı ve α -syn tohumlama aktivitesi ile yüksek bir sensitivite (%95,3) ve spesifite (%98) gösterildi. Böylelikle Multiple Sistem Atrofilerinin PH/DLB deneklerinden mükemmel bir şekilde ayrılması PMCA tabanlı o- α -syn analizi ile sağlanabilir. İlginç bir şekilde, PMCA yöntemi, MSA ve PH arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapabilen farklı konformasyonel kümeler oluşturan spesifik α -syn suşlarını da saptayabilir (Rossi et al., 2020; Singer et al., 2020).

Kesin PH teşhisinin klinik değerine emin olmak, farklı α -syn türlerinin veya konformasyonel durumların yeteneğini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İmmünolojik testlerin veya agregasyon testlerinin sağlamlığı, miktar tayinindeki standartlaştırılmış antijenlerin kalitesine bağlıdır.

Ek olarak kan kontaminasyonu, BOS' taki α -syn seviyesinin doğru ölçümünde dikkate değer bir zorluk teşkil eder.

Amiloid-Beta ve Tau Proteini

PH' nı tanımlayan sinüklein patolojisinin yanı sıra, AH' nın klasik özelliklerinden olan amiloid plaklar ve tau içeren nörofibriler yumaklar dahil olmak üzere Parkinson hastalarının beyinlerinde de yaşa bağlı diğer nörodejeneratif patolojiler bir arada bulunabilir. AH'de BOS biyobelirteçlerinin tanısal kullanışlılığı çoktan kanıtlanmıştır, bu PH gibi nörodejeneratif bozukluklarda BOS biyobelirteçleri kullanmak için itici bir güç sağlar. Amiloid- β (A β) ve tau proteinini, α -syn ile etkileşime girebilir bu da PH' da bilişsel zayıflamaya katkıda bulunan karşılıklı birikimleri oluşturur (Clinton, Blurton-Jones, Myczek, Trojanowski, & LaFerla, 2010).

Yapılan birçok çalışma AH' na benzer şekilde, kontrol çalışmalarına kıyasla başlangıçta daha düşük bir amiloid-beta1-42 (A β 42) seviyesi varlığının muhtemelen amiloid patolojisini yansıtan kognitif bozukluğu öngörebileceğini bildirmiştir (Alves et al., 2014).

BOS' taki A β 42 seviyesindeki azalma PH Demansı, LBD ve AH' da, PH' ye göre daha belirgindir. Ancak ayırıcı tanıyı yalnızca A β 42 seviyesine bağlamak hala zordur, diğer belirteçlerin kombinasyonunu gerektirir. Parkinson İlerleme Belirteçleri Girişimi (PPMI) kohortunda, erken parkinson hastaları üç yıla kadar takip edildi. BOS' ta A β 42, hastalık seyri sırasında daha büyük bir düşüş gösterdi ve başlangıçta daha düşük bir A β 42 seviyesi erken PH' da bilişsel ve aynı zamanda otonomik ve motor fonksiyonlarda

da mütevazı bir azalma öngördü. İlginç bir şekilde, BOS'taki düşük başlangıçlı A β 42 seviyesi PH' de dopa-dirençli yürüme bozukluklarının ilerlemesini de öngörebildi (Rochester et al., 2017). A β 42 konsantrasyonunun amiloid-beta1-40'a (A β 40: A β peptidlerinin en bol formu) normalleştirilmesi, A β 42/A β 40 oranı bireyler arası farklılıkları düzeltebilir. Bu nedenle gelecekteki PH araştırmalarına dahil edilmelidir. AH' daki tau patolojisi ve bilişsel işlev bozukluğu total tau (t-tau) ve fosforile tau (p-tau) ile ilişkilendirilir fakat BOS'taki tau türlerinin PH' daki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Özellikle belirgin demans tablosuna sahip PH' da t-tau ve p-tau'nun BOS'taki azalmış, benzer ve artmış düzeylerini gösteren karışık sonuçlar vardır (Hall et al., 2012).

Ayırıcı tanıda MSA' da, PH' na kıyasla daha yüksek t-tau seviyeleri gözlenmiştir. BOS'ta t-tau ve p-tau seviyelerindeki artış, felç veya viral ensefalitin neden olduğu spesifik olmayan nöronal hasar olaylarını yansıtabilir ve bu artış Creutzfeld-Jakob hastalığı olan hastalarda daha da yüksektir. Bununla birlikte, AH dışındaki tauopatiler için (frontotemporal demans (FTD) ve PSP), BOS tau konsantrasyonunun güncel sağlık kontrollerinden önemli ölçüde bir farkı yoktur (Brinkmalm et al., 2019).

Bu tauopatiler için ekstrasellüler boşlukta tau proteinlerinin daha düşük miktarda salgılanması ve mevcut tahlillerde tespitten kaçabilecek alternatif hastalığa özgü tau süreçleri tartışılmıştır. Bu nedenle, PH'na kıyasla APS'deki tau düzeylerindeki bir artışın hastalığındaki hızlı ilerlemeyi yansıtmadığı sorusu açıklığa kavuşturulmalıdır. En azından A β 42 kombinasyonu, BOS'ta artan t-tau ve p-tau seviyeleri ile hem hafıza hem de yürütücü işlevleri içeren bilişsel görevlerdeki zayıflamanın öngörülmesine izin verir (Liu et al., 2015).

Nörofilament Hafif Zincir

Nörofilament hafif zincir (NfL), nöronlara özel eksprese edilen nörofilamentlerin bir alt birimidir. Büyük, miyelinli aksonların ana yapısal bileşenidir. Nöronal aksonal hasar ve membran bozulmasından sonra sinyaller kesintiye uğrar, interstisyel boşluğa NfL salınır. Aksonal hasarın genel belirteci olan NfL, nörodejenerasyon alanında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. PH hastalarına kıyasla PSP ve MSA hastalarının BOS' unda daha yüksek NfL seviyeleri bildirilmiştir, bu da hastalığındaki daha agresif bir nörodejenerasyonla uyumluluk gösterir. Yapılan kapsamlı bir meta-analizde, PH ve Parkinson Hastalığı Demansı (PDD)/DLB hastalarının ortalama BOS NfL değerleri farklılık göstermedi, ancak MSA, PSP ve CBS hastalarında oranlar artan seviyelerde görüldü (Bridel et al., 2019).

De novo PH hastaları (DeNoPa) ile yapılan boylamsal bir çalışmada, BOS' taki NfL seviyeleri araştırıldı. PH ile karşılaştırıldığında MSA ve DLB dahil diğer nörodejeneratif hastalıklardaki en yüksek, kontrol grubu

hastalarında ise en düşük seviyelerde olduğu gösterildi. BOS'taki yüksek NfL seviyeleri MSA hastalarını, kontrol grubu hastalarından mükemmel bir şekilde ayırdı hatta daha yüksek kesim değerleri, MSA'nın PH ve DLB'den de mükemmel bir şekilde ayrılmasını sağladı (%97 sensitivite, %90 spesifite). Çoğu PH ve DLB vakasının BOS'unda NfL yükselmedi. Yakın tarihli bir çalışmada bilişsel bozukluğu olan PH hastalarının (kontrol grubuyla karşılaştırıldığında) en yüksek BOS NfL düzeyine sahip olduğu, normal bilişsel işlevi olan PH hastalarında ise orta derecede yüksek bir düzeyi gösterilmiştir. BOS'taki NfL seviyesi motor ve bilişsel bozukluklarla ilişkili olmasına rağmen, bilişsel bozukluğa dönüşümün erken evreleri NfL seviyesi ile tahmin edilememiştir. Ayrıca, NfL'nin yaşa bağlı olduğu ve yaşa özgü referans değerlerindeki eksikliğin, PH'nın yaşlı kontrol grubu hastalarından kesin olarak ayırt edilebilmesini engelleyebileceği gösterilmiştir (Lerche et al., 2020; Mollenhauer et al., 2020).

Bu sonuçlar, NfL'nin diğer belirteçlerle kombinasyon halinde bir biyobelirteç olarak kullanılmasındaki potansiyelin altını çizmektedir, ancak aynı zamanda farklı çalışmalar ve hastalık grupları arasında büyük bir örtüşme ve hastaların yaşlanması ile kritik bir korelasyon bulunmaktadır.

Lizozomal Belirteçler

Otofaji-lizozomal yolak, proteinlerin hücre içi bozulması için önemli bir yoldur. Bozulmuş bir otofaji-lizozomal sistem, α -syn'in daha az bozulmasına neden olur ve PH'daki α -syn birikimini artırır. Bu hipotez, PH için en yaygın genetik risk faktörü olarak lizozomal enzim glukoserebrosidazı (GCase) kodlayan GBA genindeki mutasyonların tanımlanmasıyla güçlenmiştir. Azalan GCase aktivitesinin, toksik çözünür oligomerik α -syn'i stabilize ederek α -syn seviyesini yükselttiği ve bunun da çift yönlü patojenik bir döngüde lizozomal aktivitenin azalmasına yol açtığı varsayılabilir. Yalnızca GBA değil, aynı zamanda 54 diğer lizozomal depo bozukluğu gen varyantının aşırı yükü de PH ile ilişkilendirilmiştir. Bu patofizyolojik yolu takiben BOS'ta lizozomal metabolizma belirteçleri, PH için aday biyobelirteçler olarak araştırılmıştır (Mazzulli et al., 2011; Nalls et al., 2013; Robak et al., 2017).

GBA mutasyonu (GBA-PH) taşıyan PH hastalarında, BOS GCase aktivitesi; sporadik PH'ye (sPH) kıyasla anlamlı derecede düşerken, ciddi mutasyonlara sahip GBA-PH; GBA mutasyonlarında hızlanan patolojik bir duruma işaret eden en düşük enzim aktivitesini gösterdi. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda GBA mutasyonlarından bağımsız olarak PH hastalarının BOS'unda GCase aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Bu kısmen yaşlanmanın kısmen de CGase aktivitesinde ilerleyen bilişsel bir zayıflamaya yol açması ile açıklanabilir. β -heksoaminidaz ve β -galaktosidaz gibi diğer lizozomal hidrolaz aktivitelerinin de kontrol gruplarına kıyasla

GBA-PH ve sPH' nin BOS' unda azaldığı bulundu (Balducci et al., 2007; Parnetti et al., 2017; Rocha et al., 2015).

Downstream metabolitleri ile ilgili olarak, GBA mutasyonundan bağımsız; PH ve diğer lewy cisimciği spektrum bozukluklarında seramid türlerinde önemli bir yükselme bildirilmiştir (Kurzawa-Akanbi et al., 2021).

Seramidlerin, nörodejenerasyona bağlı proteinlerle (a-syn ve tau da dahil olmak üzere) birlikte ekstrasellüler veziküllerde yoğun bir şekilde yüklendiği ve muhtemelen bu molekül etkileşiminin a-syn agregasyonuna aracılık ettiği bulundu. Lizozomal enzimlerin orta düzeydeki tanısısal doğruluğu ancak diğer belirteçlerle kombinasyon halinde elde edilebilir. GCase aktivitesi, o-/t- α -syn oranı ve yaştan oluşan bir kombinasyon, GBA mutasyonundan bağımsız olarak, PH' yi kontrol gruplarından ayırt etmede en iyi performansı gösterdi (%82 sensitivite ve %71 spesifite). Tanısısal doğruluk, kombine bir lizozomal enzim profili (β -glukoserebrosidaz, katepsin D ve β -heksosaminidaz) kullanılarak daha da geliştirilebilir (Parnetti et al., 2014; Parnetti et al., 2017). Bazı çalışmalar, lizozomal belirteçlerin prognoz takibindeki değerini bile önermektedir. GBA-PH ve sPH'yi içeren PPMI kohortunun boylamsal çalışmasında, glukozilseramid fraksiyonu artarken, GBA-PH hastalarının BOS'unda kontrol gruplarına kıyasla sfingomiyelin fraksiyonunun azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, daha düşük bir orana sahip sPH deneklerine kıyasla yüksek bir glukozilseramid/sfingomiyelin oranı, sPH'de hızlanmış bir bilişsel zayıflama ile önemli ölçüde ilişkilidir. Daha da önemlisi, bu bulgu, genetik olarak türetilmiş bulguların sPH'ye aktarılabilirliğini ve klinik deneylerde sınıflandırma için kullanılabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada ise indirgeyici lizozomal enzimler olan GCase ve katepsinin; Hoehn ve Yahr'da (H&Y) daha ileri motor aşamalarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu, düşük katepsin D ve β -heksosaminidaz aktivitelerinin ise daha zayıf bilişsel performansla önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirdi (Parnetti et al., 2017).

Sonuç olarak, lizozomal biyobelirteçler umut vericidir çünkü lizozomal metabolizma, PH patofizyolojisinde çok önemli bir rol oynar ve bu metabolizma ile önemli değişiklikler takip edilebilir. Lizozomal progresyon belirteçleri daha fazla araştırılmalıdır. α -syn'in BOS seviyeleri yada AH çekirdek biyobelirteçleri gibi PH ile ilişkili patolojiler bir arada değerlendirilerek tanısısal doğruluk artırılabilir (Parnetti et al., 2014; Parnetti et al., 2017). Bu nedenle, teşhis için potansiyele sahip lizozomal biyobelirteçler, PH' nin farklı patolojik yollarını kapsayan sağlam bir biyobelirteç paneline dahil edilmelidir.

İnflamatuvar Biyobelirteçler

Alfa-sinüklein, kalıtsal ve edinilmiş bağışıklık sisteminin aktivasyonunu tetiklediğinden; nöroinflamasyon, PH patolojisinde önemli bir rol oynar. Bağışıklık sisteminin hümmoral ve hüccresel bileşenleri, PH için aday biyobelirteçler olarak BOS'ta araştırılmıştır. PH hastalarında çok parametrelili akış sitometrisi ile; BOS'taki immün hücrelerin fenotiplenmesi, periferik kanda böyle bir durum olmayan PH hastalarında hücre oranlarında klasik monositlerden (CD14+/CD16-) klasik olmayan monositlere (CD14+/CD16+) bir kayma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Parkinson hastalarında, aktive edilmiş T lenfositlerin fraksiyonunun arttığı bulunmasına rağmen bu hücre popülasyonlarının mutlak sayıları önemli ölçüde değişmemiştir (Schroder et al., 2018).

Hümmoral inflamatuvar profil üzerine yapılan çalışmalar, umut vaat eden iki inflamatuvar belirteci vurgular, bunlar monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve YKL-40 (kitinaz-3-benzeri protein 1)'dir. MCP-1, monosit takviyesinde ve inflamasyonun yayılmasında rol oynayan bir kemokindir. Kontrol gruplarına kıyaslandığında, PH BOS'unda yüksek MCP-1 seviyeleri saptandı (Schroder et al., 2018) Bu farklılıklar klinik heterojenite, tanısali belirsizlikler ve kullanılan farklı testler ile açıklanabilir. YKL-40, mikrogliya ve astrositlerde primer olarak eksprese edilen bir glikoproteindir. PH, APS ve kontrol grupları arasındaki BOS seviyelerinin eğilimi ve farklılaşan biyobelirteç potansiyelleri hakkında tutarsız sonuçlar vardır. Bununla birlikte, PH'de zaman içinde BOS'ta YKL-40'taki bir artış, daha hızlı bilişsel zayıflama ile anlamlı şekilde bağlantılıdır (Hall et al., 2016).

Akut faz proteini olan ve yaygın olarak uygulanan bir inflamatuvar belirteç olan C-reaktif proteinin (CRP) yüksek BOS seviyeleri, PH ve APS'de motor (H&Y, UPDRS III) ve non-motor (biliş, depresyon ve yorgunluk) semptomların şiddeti ile önemli bir korelasyon gösterir (Hall et al., 2016; Lindqvist et al., 2013). Daha ileri çalışmalarda ise demanssız PH ve kontrol grupları, PHD ve MSA ile karşılaştırıldığında, PHD ve MSA'da önemli ölçüde daha yüksek CRP seviyeleri saptandı, bu da bilişsel fonksiyonların zayıflama için öngörücü değeri destekler. TNF- α , fraktal-kin, MIP1 α (CCL3), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TGF-21 ve IFN- γ dahil olmak üzere birçok inflamatuvar potansiyel belirteç önerilmiştir. Her belirteç yalnızca sınırlı bir biyolojik alanı kapsayabilir ve istatistikte anlamlandırmada tek başına başarısız olur. Bu dikkate alındığında, farklı belirteçleri sağlam büyük panellerde birleştirmek, daha yüksek tanısali duyarlılığa yol açabilir. Örneğin, CRP ve bir sitokin seti (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ), PH'yi MSA'dan ayırt edebildi. TNF- α ve p-tau/ α -syn oranı ise PH hastalarını kontrollerden ayırabilir (AUC > 0.9). Bu nedenle, özellikle daha agresif PH formlarında, özellikle motor ve non-motor PH ilerlemesini yansıtabilecekleri için inflamatuvar biyobelirteçler kapsamlı panellere dahil edilmelidir (Harms, Ferreira, & Romero-Ramos, 2021).

Metabolomikler

Yeni biyobelirteçlerin keşfinde hipoteze dayalı olmayan bir yaklaşım, hedeflenmemiş metabolomiklerle başarılabılır. Metabolomikler, son yıllarda dikkatleri üzerine çekmiş ve PH patogenezi ile ilişkili çok sayıda yeni metabolik yolu ortaya çıkarmıştır. Birkaç çalışma PH, PH alt grupları, APS ve diğer nörolojik durumlardaki değişmiş metabolik profilleri göstermiştir. Makine öğrenimi algoritmalarının kullanılmasıyla, erken PH'yi kontrol gruplarından yüksek doğrulukla ayırt etmeyi sağlayan 14 BOS metaboliti tanımlandı (Stoessel et al., 2018). Bu metabolitlerin, PH ile ilişkili kesin mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmesine rağmen, PH'deki amino asit metabolizmasındaki değişiklikleri göstermiştir. Erken dönem PH hastaları ile yapılan bir başka kohortta (DeNoPa), kontrol gruplarına kıyasla BOS'ta dehidroaskorbik asit seviyelerinde önemli bir düşüş ve fruktoz, mannoz ve treonik asit seviyelerinde (antioksidatif stres tepkisi, glikasyon ve inflamasyonda yer alan moleküller) önemli bir artış bildirildi (Trezzi et al., 2017).

Ayrıca, uyarlanmış metabolik profiller ile trikarboksilik asit döngüsü arasında, mitokondriyal disfonksiyon ve artan oksidatif stres ile ilişkilendirilen bir bağlantı gözlenmiştir (Willkommen et al., 2018). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada ise sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi kullanılarak PH ve APS deneklerinin BOS'unda prolin metabolik yolunun ara ürünlerinin seviyesinin arttığı, bu da onların parkinson sendromlarından ayırt edilemediği saptanmıştır (Willkommen et al., 2018).

PH' de ilaca bağlı sekellerle alakalı safra asidi biyosentezi ve glikosfingolipid/gliserofosfolipid metabolizmasındaki düzensizlikler, levodopa kaynaklı diskineziden (LID) muzdarip PH hastalarını, LID' siz PH ve kontrol gruplarından ayırt edebildi. Bu da düzensiz lipid metabolizması ve nöroinflamasyon arasında daha ileri bir ilişkiye işaret etti. Şaşırtıcı bir şekilde, buna uyarlanmış glikosfingolipid metabolik yol, diskinetik hareketlerin şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi. PH ilerleme belirteçleri açısından, ana dopamin metaboliti ve dopamin katabolizmasının son ürünü olan homovanilatın BOS'taki konsantrasyonları, zaman içinde sadece hafif bir değişiklik ve hastalık şiddetinin artmasıyla yetersiz bir bağlantı gösterdi; hastalığın ilerlemesini yansıtmada yetersiz kaldı (LeWitt et al., 2017).

Özetlemek gerekirse, bu bulgular PH patogenezinde yer alan çoklu metabolik yolların karmaşıklığını göstermektedir. Patofizyolojik bağlamı daha iyi anlamak ve bu umut verici metabolitleri doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genetik Perspektif

PH vakalarının yalnızca küçük bir kısmına (%5-10) monogenik mutasyonlar neden olsa da genetik temelin anlaşılması, PH patogenezi hakkında temel bilgilere ulaşmayı sağlamıştır ve gen hedefli tedavi stratejileri-

nin geliştirilmesine yol açmıştır. Genetik PH; otozomal dominant (SNCA, LRRK2), otozomal resesif formları (Parkin, PINK1, DJ-1) ve en yaygın genetik risk faktörü olan GBA'yı içerir. Genetik özellikler stabil olarak kabul edilir, inkomplet ve değişken penetrasyonla da olsa bir hastalığı yürütmedeki eğilimi gösterir. Gen mutasyonlarına ek olarak BOS'taki transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası gen ürünleri, PH'nin altında yatan patofizyolojik süreçleri yansıtabilecek belirteçler olarak hizmet edebilir. α -syn (SNCA tarafından kodlanır) ve GCase'nin (GBA tarafından kodlanır) biyobelirteç olma potansiyeli önceki bölümlerde kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. SNCA mutasyonlarının nadir görülmesine rağmen, α -syn içeren lewy cisimciklerinin bulunması, PH'nin genetik ve sporadik formları arasında çok önemli bir bağlantı kurar (Reed, Bandres-Ciga, Blauwendrat, & Cookson, 2019).

GBA mutasyonları penetransı azaltılmış PH için bir risk faktörünü temsil eder, GBA mutasyon taşıyıcılarının yaklaşık %9,1'inde de PH gelişimi beklenir. Ambroksol, GCase için bir şaperondur ve yeni bir nöroprotektif ajan olması ile ilgili tartışılmaktadır. Asellüler BOS'ta, ambroksolün inhibitör etkisi, azalmış GCase aktivitesi ile ölçülebilen dokuda CGase aktivitesinin artması beklenir. Hedef angajman, BOS'taki GCase protein seviyelerinin yukarı regülasyonu ile belirlenebilir. LRRK2 mutasyonları arasında, G2019S en sık görülen varyanttır. Yaşa ve popülasyona bağlı ek-sik penetrasyon ile monogenik PH'ye neden olur (Lee et al., 2017; Mullin et al., 2020).

LRRK2, kinaz alanı içeren çok işlevli bir proteini kodlar. Bu proteinin hücre iskeleti bakımı, mitokondriyal fonksiyon ve otofaji de dahil olmak üzere birçok fizyolojik rolü vardır. Patojenik varyantların çoğu, artan kinaz aktivitesine yol açtığından farmakolojik LRRK2 inhibisyonu, ters etkiye sebep olan bir terapötik strateji olarak önerilmiştir. LRRK2 ilk olarak BOS'tan saflaştırılmış eksozomlarda tespit edildi. pS1292'deki otofosforilasyon seviyesinin ölçümü LRRK2 kinaz aktivitesini ölçmek için daha güvenilir bir parametredir (Fraser et al., 2013; Wang et al., 2017).

Tipik erken başlangıçlı otozomal resesif PH formları en sık Parkin'deki mutasyonlarla bağlantılıdır, bunu PINK1 ve çok nadiren DJ-1 mutasyonları izlemektedir. Bu genler mitokondriyal kalite kontrolüne dahil edilir çünkü mutasyonlarının PH patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülür. PINK1, hasarlı mitokondriyi ortadan kaldırmak için Parkin'i (E3 ubiquitin ligası) fosforile eden bir mitokondriyal kinazdır. DJ-1 ayrıca mitokondriyal düzenleme ve antioksidatif stres mekanizmalarında yer alır. Oksidatif strese yanıt olarak hücrelerden, dolaşımdaki asellüler mitokondriyal DNA (ccf-mtDNA) salınır. Paradoksal olarak, PH hastalarının BOS'unda hücre ölümü başlamadan önce enerji üretiminin durdurulmasıyla açıklanabilecek daha düşük bir ccf-mtDNA seviyesi rapor edilmiş-

tir. BOS ccf-mtDNA seviyesi, tedavi ile ters korelasyonun gösterdiği gibi ilaçtan da etkilenebilir. DJ-1'in PH'de hem artmış ve hem azalmış BOS seviyeleri rapor edildiğinden sonuçlar net değildir. Bu nedenle, BOS'taki DJ-1'in PH'yi APS'den mi yoksa kontrol gruplarından mı ayırt edebileceği tartışmalıdır (Lowes, Pyle, Santibanez-Koref, & Hudson, 2020; Pyle et al., 2015).

MikroRNA'lar (miRNA'lar) hedef mRNA'ların translasyonunun; inhibisyon ve yıkılım yoluyla gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel düzenlenmesinde yer alan, küçük, kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Asellüler veya ekstrasellüler veziküller, BOS gibi çeşitli vücut sıvılarında stabil kalabildikleri gibi özellikle eksozomlar içinde de tespit edilebilirler (Dos Santos et al., 2018). Erken ve daha ileri evre PH BOS'larında belirgin miRNA imzaları bulunmuştur, bu da onları kontrol gruplarından ve APS'den ayırır. Bununla birlikte, standartlaştırılmış metodolojik ve normalleştirme yaklaşımları hala eksik olduğundan, miRNA çalışmaları arasındaki tutarsızlıklar ve tekrarlanabilirlik eksikliği miRNA'ların biyobelirteç olarak daha yaygın şekilde kullanılmasını engellemektedir (Starhof et al., 2019; van den Berg et al., 2020).

SONUÇLAR

BOS biyobelirteçlerinin araştırılması, beyinde meydana gelen biyolojik ve moleküler süreçler hakkındaki anlayışımızı derinleştirdi. Patofizyolojik kanıtlar ışığında α -syn türleri, kullanım için en güçlü gerekçeye sahiptir ve kompozit biyobelirteç panellerinin temelini oluşturmaktadır. Neyse ki, PMCA ve RT-QuIC gibi özgün teknikler, α -syn agregatlarının tespitini iyileştirdi. BOS'ta A β 42, PH'de bilişsel zayıflamadaki prognostik kullanımını kanıtlamıştır. Aksonal hasarla ilgili diğer biyobelirteçler (tau proteinleri ve NfL), PH teşhisi için spesifik değildir ancak PH'de hastalığın ilerlemesini değerlendirmede yardımcı olabilir. Ayrıca, bilinen (lizozomal, inflamatuvar, mitokondriyal disfonksiyon, LRRK2) ve PH (metabolomik) ile ilişkili yeni biyolojik yollar içinde de çok sayıda yeni aday biyobelirteç tanımlanmıştır. Farklı patofizyolojik mekanizmaların karmaşıklığı ve birbirleriyle olan karmaşık etkileşimi göz önüne alındığında, hastalıkla ilgili yolların farklı yönlerini aynı anda yansıtan bir belirteç panelinin uygulanması en gelecek vadeden yöntem olacaktır. BOS biyobelirteçlerinin faydasını optimize etmek için, sonuçların tekrarlanabilirliğini ve ilişkilendirilebilir kesme ve kalibrasyon değerlerinin oluşturulmasını sağlayabilecek tekniklerin (ölçüm için tahliller, numune toplama ve işleme prosedürleri dahil) farklı laboratuvarlarda standartlaştırılması yolu ile analitik olarak doğrulanması gereklidir. Büyük PH kohort çalışmalarında, daha fazla uygulanacak doğrulama analizleri klinik ve araştırma amaçları için en iyi değere sahip BOS biyobelirteç veya biyobelirteç kombinasyonlarını belirleyecektir. Daha da önemlisi modeller buna göre ayarlanmalı, yaş gibi kafa karıştırıcı

faktörler hariç tutulmalıdır. Zahmetli ve invaziv olmasına rağmen, prognostik değerlendirme için boylamsal BOS çalışmalarının arttırılması gerekmektedir. Çok erken evrelerdeki PH dahil olmak üzere çok merkezli büyük boylamsal biyobelirteç çalışmaları (pre-motor PH), erken teşhis için önemli moleküler değişikliklerin tanımlanmasına izin verecektir. Ayrıca belirli belirteçlerin prognostik değerinin, hastalık progresyonu ve hastalığı modifiye edici yeni terapötiklerin etkinliğini kanıtlamak ve zorunlu olan tedaviyle ilişkili değişikliklerin göstergeleri olarak kullanımlarının tespit edilmesi gerekir.

KAYNAKÇA

- Ahmed, S. S., Santosh, W., Kumar, S., & Christlet, H. T. (2009). Metabolic profiling of Parkinson's disease: evidence of biomarker from gene expression analysis and rapid neural network detection. *J Biomed Sci*, 16, 63. doi:10.1186/1423-0127-16-63
- Alves, G., Lange, J., Blennow, K., Zetterberg, H., Andreasson, U., Forland, M. G., . . . Pedersen, K. F. (2014). CSF Abeta42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 82(20), 1784-1790. doi:10.1212/WNL.0000000000000425
- Argandona-Palacios, L., Perona-Moratalla, A. B., Hernandez-Fernandez, F., Diaz-Maroto, I., & Garcia-Munozguren, S. (2010). [Non-motor disorders in Parkinson's disease: introduction and general features]. *Rev Neurol*, 50 Suppl 2, S1-5.
- Balducci, C., Pierguidi, L., Persichetti, E., Parnetti, L., Sbaragli, M., Tassi, C., . . . Rossi, A. (2007). Lysosomal hydrolases in cerebrospinal fluid from subjects with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(10), 1481-1484. doi:10.1002/mds.21399
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Bridel, C., van Wieringen, W. N., Zetterberg, H., Tijms, B. M., Teunissen, C. E., and the, N. F. L. G., . . . Wild, E. J. (2019). Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 76(9), 1035-1048. doi:10.1001/jama-neurol.2019.1534
- Brinkmalm, A., Portelius, E., Brinkmalm, G., Pannee, J., Dahlen, R., Gobom, J., . . . Zetterberg, H. (2019). Fluid-based proteomics targeted on pathophysiological processes and pathologies in neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 151(4), 417-434. doi:10.1111/jnc.14594
- Bruscoli, M., & Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*, 16(2), 129-140. doi:10.1017/s1041610204000092
- Cariulo, C., Martufi, P., Verani, M., Azzollini, L., Bruni, G., Weiss, A., . . . Petricca, L. (2019). Phospho-S129 Alpha-Synuclein Is Present in Human Plasma but Not in Cerebrospinal Fluid as Determined by an Ultrasensitive Immunoassay. *Front Neurosci*, 13, 889. doi:10.3389/fnins.2019.00889
- Caviness, J. N., Smith, B. E., Clarke Stevens, J., Adler, C. H., Caselli, R. J., Hentz, J. G., . . . Muentert, D. (2002). Motor unit number estimates in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 8(3), 161-164. doi:10.1016/s1353-8020(01)00007-4
- Chahine, L. M., Beach, T. G., Brumm, M. C., Adler, C. H., Coffey, C. S., Mosovsky, S., . . . Systemic Synuclein Sampling, S. (2020). In vivo distribution of alpha-synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology*, 95(9), e1267-e1284. doi:10.1212/WNL.0000000000010404

- Chang, C. W., Yang, S. Y., Yang, C. C., Chang, C. W., & Wu, Y. R. (2019). Plasma and Serum Alpha-Synuclein as a Biomarker of Diagnosis in Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 10, 1388. doi:10.3389/fneur.2019.01388
- Cheng, H. C., Ulane, C. M., & Burke, R. E. (2010). Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*, 67(6), 715-725. doi:10.1002/ana.21995
- Clinton, L. K., Blurton-Jones, M., Myczek, K., Trojanowski, J. Q., & LaFerla, F. M. (2010). Synergistic Interactions between Abeta, tau, and alpha-synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. *J Neurosci*, 30(21), 7281-7289. doi:10.1523/JNEUROSCI.0490-10.2010
- Collier, T. J., Kanaan, N. M., & Kordower, J. H. (2011). Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci*, 12(6), 359-366. doi:10.1038/nrn3039
- Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2003). Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, 302(5646), 819-822. doi:10.1126/science.1087753
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(6), 525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- de Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., . . . Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(1), 10-15. doi:10.1136/jnnp.62.1.10
- Dos Santos, M. C. T., Barreto-Sanz, M. A., Correia, B. R. S., Bell, R., Widnall, C., Perez, L. T., . . . Nogueira da Costa, A. (2018). miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget*, 9(25), 17455-17465. doi:10.18632/oncotarget.24736
- Eusebi, P., Giannandrea, D., Biscetti, L., Abraha, I., Chiasserini, D., Orso, M., . . . Parnetti, L. (2017). Diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 32(10), 1389-1400. doi:10.1002/mds.27110
- Fraser, K. B., Moehle, M. S., Daher, J. P., Webber, P. J., Williams, J. Y., Stewart, C. A., . . . West, A. B. (2013). LRRK2 secretion in exosomes is regulated by 14-3-3. *Hum Mol Genet*, 22(24), 4988-5000. doi:10.1093/hmg/ddt346
- Gallagher, D. A., & Schapira, A. H. (2009). Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem*, 9(10), 860-868.
- Gibb, W. R., Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1990). The anatomy and pigmentation of the human substantia nigra in relation to selective neuronal vulnerability. *Adv Neurol*, 53, 31-34.

- Group, G. B. D. N. D. C. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*, 16(11), 877-897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5
- Hall, S., Ohrfelt, A., Constantinescu, R., Andreasson, U., Surova, Y., Bostrom, F., . . . Hansson, O. (2012). Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol*, 69(11), 1445-1452. doi:10.1001/archneurol.2012.1654
- Hall, S., Surova, Y., Ohrfelt, A., Swedish Bio, F. S., Blennow, K., Zetterberg, H., & Hansson, O. (2016). Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 31(6), 898-905. doi:10.1002/mds.26578
- Harms, A. S., Ferreira, S. A., & Romero-Ramos, M. (2021). Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 141(4), 527-545. doi:10.1007/s00401-021-02268-5
- Joshi, N., Basak, S., Kundu, S., De, G., Mukhopadhyay, A., & Chattopadhyay, K. (2015). Attenuation of the early events of alpha-synuclein aggregation: a fluorescence correlation spectroscopy and laser scanning microscopy study in the presence of surface-coated Fe₃O₄ nanoparticles. *Langmuir*, 31(4), 1469-1478. doi:10.1021/la503749e
- Kurzawa-Akanbi, M., Tammireddy, S., Fabrik, I., Gliaudelyte, L., Doherty, M. K., Heap, R., . . . Morris, C. M. (2021). Altered ceramide metabolism is a feature in the extracellular vesicle-mediated spread of alpha-synuclein in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*, 142(6), 961-984. doi:10.1007/s00401-021-02367-3
- Kwon, E. H., Tennagels, S., Gold, R., Gerwert, K., Beyer, L., & Tonges, L. (2022). Update on CSF Biomarkers in Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 12(2). doi:10.3390/biom12020329
- Lee, A. J., Wang, Y., Alcalay, R. N., Mejia-Santana, H., Saunders-Pullman, R., Bressman, S., . . . Michael, J. F. L. C. C. (2017). Penetrance estimate of LRRK2 p.G2019S mutation in individuals of non-Ashkenazi Jewish ancestry. *Mov Disord*, 32(10), 1432-1438. doi:10.1002/mds.27059
- Lerche, S., Wurster, I., Roben, B., Zimmermann, M., Machetanz, G., Wiethoff, S., . . . Brockmann, K. (2020). CSF NFL in a Longitudinally Assessed PD Cohort: Age Effects and Cognitive Trajectories. *Mov Disord*, 35(7), 1138-1144. doi:10.1002/mds.28056
- LeWitt, P. A., Li, J., Lu, M., Guo, L., Auinger, P., & Parkinson Study Group, D. I. (2017). Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression. *Neurology*, 88(9), 862-869. doi:10.1212/WNL.0000000000003663
- Lindqvist, D., Hall, S., Surova, Y., Nielsen, H. M., Janelidze, S., Brundin, L., & Hansson, O. (2013). Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*, 33, 183-189. doi:10.1016/j.bbi.2013.07.007

- Liu, C., Cholerton, B., Shi, M., Ginghina, C., Cain, K. C., Auinger, P., . . . Zhang, J. (2015). CSF tau and tau/Abeta42 predict cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(3), 271-276. doi:10.1016/j.parkrel-dis.2014.12.027
- Lowes, H., Pyle, A., Santibanez-Koref, M., & Hudson, G. (2020). Circulating cell-free mitochondrial DNA levels in Parkinson's disease are influenced by treatment. *Mol Neurodegener*, 15(1), 10. doi:10.1186/s13024-020-00362-y
- Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2015). The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 5(4), 681-697. doi:10.3233/JPD-150685
- Majbour, N. K., Vaikath, N. N., Eusebi, P., Chiasserini, D., Ardah, M., Varghese, S., . . . El-Agnaf, O. M. (2016). Longitudinal changes in CSF alpha-synuclein species reflect Parkinson's disease progression. *Mov Disord*, 31(10), 1535-1542. doi:10.1002/mds.26754
- Mazzulli, J. R., Xu, Y. H., Sun, Y., Knight, A. L., McLean, P. J., Caldwell, G. A., . . . Krainc, D. (2011). Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*, 146(1), 37-52. doi:10.1016/j.cell.2011.06.001
- Meade, R. M., Fairlie, D. P., & Mason, J. M. (2019). Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease - lessons and emerging principles. *Mol Neurodegener*, 14(1), 29. doi:10.1186/s13024-019-0329-1
- Mollenhauer, B., Caspell-Garcia, C. J., Coffey, C. S., Taylor, P., Singleton, A., Shaw, L. M., . . . study, P. (2019). Longitudinal analyses of cerebrospinal fluid alpha-Synuclein in prodromal and early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 34(9), 1354-1364. doi:10.1002/mds.27806
- Mollenhauer, B., Dakna, M., Kruse, N., Galasko, D., Foroud, T., Zetterberg, H., . . . Graham, D. (2020). Validation of Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Parkinson's Disease Progression. *Mov Disord*, 35(11), 1999-2008. doi:10.1002/mds.28206
- Mullin, S., Smith, L., Lee, K., D'Souza, G., Woodgate, P., Elflein, J., . . . Schapira, A. H. V. (2020). Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol*, 77(4), 427-434. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4611
- Nalls, M. A., Duran, R., Lopez, G., Kurzawa-Akanbi, M., McKeith, I. G., Chinnery, P. F., . . . Sidransky, E. (2013). A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol*, 70(6), 727-735. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1925
- Paolini Paoletti, F., Gaetani, L., & Parnetti, L. (2020). The Challenge of Disease-Modifying Therapies in Parkinson's Disease: Role of CSF Biomarkers. *Biomolecules*, 10(2). doi:10.3390/biom10020335
- Parkkinen, L., Pirttilä, T., Tervahauta, M., & Alafuzoff, I. (2005). Widespread and abundant alpha-synuclein pathology in a neurologically unimpaired subject. *Neuropathology*, 25(4), 304-314. doi:10.1111/j.1440-1789.2005.00644.x

- Parnetti, L., Farotti, L., Eusebi, P., Chiasserini, D., De Carlo, C., Giannandrea, D., . . . Calabresi, P. (2014). Differential role of CSF alpha-synuclein species, tau, and Abeta42 in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 6, 53. doi:10.3389/fnagi.2014.00053
- Parnetti, L., Gaetani, L., Eusebi, P., Paciotti, S., Hansson, O., El-Agnaf, O., . . . Calabresi, P. (2019). CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 18(6), 573-586. doi:10.1016/S1474-4422(19)30024-9
- Parnetti, L., Paciotti, S., Eusebi, P., Dardis, A., Zampieri, S., Chiasserini, D., . . . Beccari, T. (2017). Cerebrospinal fluid beta-glucocerebrosidase activity is reduced in parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 32(10), 1423-1431. doi:10.1002/mds.27136
- Pyle, A., Brennan, R., Kurzawa-Akanbi, M., Yarnall, A., Thouin, A., Mollenhauer, B., . . . Hudson, G. (2015). Reduced cerebrospinal fluid mitochondrial DNA is a biomarker for early-stage Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 78(6), 1000-1004. doi:10.1002/ana.24515
- Rajput, A. H., & Birdi, S. (1997). Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 3(4), 175-186. doi:10.1016/s1353-8020(97)00029-1
- Reed, X., Bandres-Ciga, S., Blauwendraat, C., & Cookson, M. R. (2019). The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 124, 230-239. doi:10.1016/j.nbd.2018.11.012
- Reiber, H. (2001). Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*, 310(2), 173-186. doi:10.1016/s0009-8981(01)00573-3
- Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 86(6), 566-576. doi:10.1212/WNL.0000000000002350
- Robak, L. A., Jansen, I. E., van Rooij, J., Uitterlinden, A. G., Kraaij, R., Jankovic, J., . . . Shulman, J. M. (2017). Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain*, 140(12), 3191-3203. doi:10.1093/brain/awx285
- Rocha, E. M., Smith, G. A., Park, E., Cao, H., Brown, E., Hallett, P., & Isacson, O. (2015). Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 2(4), 433-438. doi:10.1002/acn3.177
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., Yarnall, A. J., Morris, R., Duncan, G., . . . Burn, D. J. (2017). Decrease in Abeta42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. *Neurology*, 88(16), 1501-1511. doi:10.1212/WNL.0000000000003840
- Rossi, M., Candelise, N., Baiardi, S., Capellari, S., Giannini, G., Orru, C. D., Parchi, P. (2020). Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol*, 140(1), 49-62. doi:10.1007/s00401-020-02160-8
- Schroder, J. B., Pawlowski, M., Meyer Zu Horste, G., Gross, C. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., . . . Warnecke, T. (2018). Immune Cell Activation in the Ce-

- rebrospinal Fluid of Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 9, 1081. doi:10.3389/fneur.2018.01081
- Sidransky, E., Nalls, M. A., Aasly, J. O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E. R., . . . Ziegler, S. G. (2009). Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 361(17), 1651-1661. doi:10.1056/NEJMoa0901281
- Singer, W., Schmeichel, A. M., Shahnawaz, M., Schmelzer, J. D., Boeve, B. F., Sletten, D. M., . . . Low, P. A. (2020). Alpha-Synuclein Oligomers and Neurofilament Light Chain in Spinal Fluid Differentiate Multiple System Atrophy from Lewy Body Synucleinopathies. *Ann Neurol*, 88(3), 503-512. doi:10.1002/ana.25824
- Starhof, C., Hejl, A. M., Heegaard, N. H. H., Carlsen, A. L., Burton, M., Lilje, B., & Winge, K. (2019). The biomarker potential of cell-free microRNA from cerebrospinal fluid in Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord*, 34(2), 246-254. doi:10.1002/mds.27542
- Stoessel, D., Schulte, C., Teixeira Dos Santos, M. C., Scheller, D., Rebollo-Mesa, I., Deuschle, C., . . . Maetzler, W. (2018). Promising Metabolite Profiles in the Plasma and CSF of Early Clinical Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 10, 51. doi:10.3389/fnagi.2018.00051
- Trezzi, J. P., Galozzi, S., Jaeger, C., Barkovits, K., Brockmann, K., Maetzler, W., . . . Mollenhauer, B. (2017). Distinct metabolomic signature in cerebrospinal fluid in early parkinson's disease. *Mov Disord*, 32(10), 1401-1408. doi:10.1002/mds.27132
- van den Berg, M. M. J., Krauskopf, J., Ramaekers, J. G., Kleijnans, J. C. S., Prickaerts, J., & Briede, J. J. (2020). Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*, 185, 101732. doi:10.1016/j.pneurobio.2019.101732
- Wang, S., Liu, Z., Ye, T., Mabrouk, O. S., Maltbie, T., Aasly, J., & West, A. B. (2017). Elevated LRRK2 autophosphorylation in brain-derived and peripheral exosomes in LRRK2 mutation carriers. *Acta Neuropathol Commun*, 5(1), 86. doi:10.1186/s40478-017-0492-y
- Willkommen, D., Lucio, M., Moritz, F., Forcisi, S., Kanawati, B., Smirnov, K. S., . . . Michalke, B. (2018). Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One*, 13(12), e0208752. doi:10.1371/journal.pone.0208752
- Zhou, T. T., Zu, G., Wang, X., Zhang, X. G., Li, S., Liang, Z. H., & Zhao, J. (2015). Immunomodulatory and neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 in the MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) -induced mouse model of Parkinson's disease. *Int Immunopharmacol*, 29(2), 334-343. doi:10.1016/j.intimp.2015.10.032



BÖLÜM 19

SINIF III MALOKLÜZYON TEDAVİLERİNE GENEL BAKIŞ

*Araş. Gör. Alp İLGENLİ¹,
Dr. Öğr. Üyesi Serpil ÇOKAKOĞLU²*

1 Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
E-mail: alpilgenli@gmail.com ORCID ID:0000-0001-7626-2582

2 Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
E-mail: serpilcokakoglu@gmail.com ORCID ID:0000-0002-1240-6951

Giriş

Angle ilk olarak 1899 yılında maloklüzyonları birinci molarları baz alarak Sınıf I, II ve III olarak kategorize etmiştir. Fakat bu sınıflama iskeletsel çene ilişkilerini yansıtmaması ve büyüme paternine yer vermemesinden ötürü hastanın problemini tam olarak ortaya koyamamaktadır. Ardından Tweed 1966 yılında sınıf III maloklüzyonları ikiye ayırmıştır. Kategori A, normal boyutlu mandibula ile olan pseudo sınıf III; kategori B ise büyük boyutlu mandibula veya az gelişmiş maksillaya sahip iskeletsel sınıf III maloklüzyondur. Moyers ise maloklüzyonları problemin sebebine göre osseöz, kassal ve dental kaynaklı olarak sınıflandırmıştır.¹

Günümüzde sınıf III maloklüzyonlar maksiller retrognati, mandibuler prognati veya ikisinin kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca Tweed'in bahsettiği gibi maksillo-mandibular uyumsuzluğa bağlı olarak sentrik ilişki ve sentrik oklüzyonda gözlenen bir sapma alt çenenin kaymasına neden olur ve pseudo sınıf III maloklüzyon görülür.²

Sınıf III maloklüzyonun görülme sıklığı toplumlar arasında oldukça değişkendir. Prevalans olarak sıklıkla Çin (%15.69) ve Malezya (%16.59) toplumlarında görülür. Hint popülasyonunda ise prevalansı diğer ırklara göre daha düşük (%1.17) bulunmuştur.³

Etiyoloji

Sınıf III maloklüzyon saf mandibuler prognati veya maksiller hipoplazi ve retrognatinin sonucu olabileceği gibi her ikisinin kombinasyonundan da oluşabilir. Bu durum, maloklüzyon tipinde anatomik heterojenite olabileceğini gösterir. Çünkü her iki çene sagittal uzunluk olarak etkilenebilir. Çevresel faktörler veya heredite sınıf III maloklüzyon etiyojisinde önemli bir rol oynar.¹

Sınıf III maloklüzyonun gelişimine neden olan oldukça fazla çevresel faktör bulunur. Bunlardan bazıları; maksiller keserlerin ektopik erüpsiyonu, büyüyen tonsiller, nazal havayolunda tıkanıklık, hipofiz bezini etkileyen hastalıklar (akromegali vb.) ve mandibulayı öne getirme alışkanlığıdır.⁴

Sınıf III Tedavi Yöntemleri

Sınıf III maloklüzyonların gelişmemiş maksilladan kaynaklı olma durumu %65-67'dir. Oran bu kadar yüksek olunca büyüme çağındaki hastalarda maksiller protraksiyon sık kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla yüz maskesi, zigomatik proçese uygulanan implant, minivida ve miniplaklar yardımıyla iskeletsel ankraj, dil plağı veya dil apareyi uygulamalarından faydalanılabilir.^{1,5,6} Günümüzde bu tedavi türlerine sürekli yeni apareyler ile ekleme veya bu apareylere modifikasyonlar yapılmaktadır.

Mandibular prognatide ise çenelik apareyi tercih edilebilir. Çeneliğin mandibula üzerinde mandibulanın aşağı ve geriye rotasyonu, gonial açının azalması, mandibula uzunluğunun azalması, kondil boynunun eğilmesi ve glenoid fossanın remodele olması gibi etkileri mevcuttur.⁷ Sugawara ve arkadaşları (1998) mandibula anteroposterior pozisyonunun ilk 2-3 yıl gelişebileceğini fakat gelişim tamamlanmadan aparey kullanımı kesilirse relaps olabileceğini bildirmişlerdir. Bu yüzden tedavi gelişim tamamlanana kadar sürdürülmelidir.⁸ Gelişimini tamamlamış bireylerde mandibular prognati durumlarında ise kamuflej tedavisi veya cerrahi uygulanabilir.¹

Yüz Maskesi

Yüz maskesi büyümesi devam eden sınıf III hastalarda sık kullanılan bir tedavi türüdür. Geçmiş yüzyıl öncesine dayanır. Yüz maskesi maksillaya direk devamlı anterior yönde kuvvet uygularken, mandibulaya aşağı ve geri yönde rotasyon yaptırır.⁵ Uygulanan kuvvet maksillaya anterior yönde rotasyon yaptırır. Maksiller molarlar bir miktar ekstrüze olur.⁵ Nanda ise uygulanan kuvvetin yönünü ve uygulama noktasını daha iyi kontrol etmeye çalışan modifiye protraksiyon headger kullanımını klinik pratiğine kazandırmıştır.⁹

Yüz maskesi ile ilgili en büyük problem hasta kooperasyonu gerekliliğidir. Şekli ve görünüşü, çocukların apareyi benimsemesine engel olur. Bunun haricinde mandibulada oluşan rotasyon, vertikal büyüme yönlü hastalarda durumu daha da kötüleştirebilir. Hastalarda maksillada oluşan saat yönünün tersine rotasyona dikkat edilmeli ve tedavi boyunca alt keserlerde oluşan lingual hareket takip edilmelidir.⁵

Sınıf III Hastalarda Maksiller Ekspansiyon

Sınıf III hastalarda maksiller protraksiyon öncesi ekspansiyon yapılmasındaki amaç maksillanın bağlı olduğu suturları gevşeterek maksiller protraksiyonu daha rahat gerçekleştirmektir. Bu teoriyi ilk olarak Oppenheim ortaya atmıştır.¹⁰ Ardından Haas tarafından desteklenmiştir.¹¹ Bacetti ve arkadaşları (1998) yaptıkları çalışmada 46 hastada yüz maskesi ve bonded maksiller ekspander uygulamasını kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda transversal olarak genişletmenin maksiller ekspansiyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir.¹² Fakat bu konuda karşıt görüşler de mevcuttur. Vaughn ve arkadaşları (2005) maksiller ekspansiyon olsun olmasın dentofasiyal komplekste benzer sonuçlar bulmuşlardır. Buna göre maksiller ekspansiyonun sınıf III'ü çözme amacından çok klinik ihtiyaca göre yapılması gerektiği savunulmuştur.¹³ Halicioğlu ve arkadaşları (2014) da ekspansiyonun, yüz maskesinin etkisini arttırmadığı sonucuna varmışlardır.¹⁴ Proffit ve arkadaşları (2018) ekspansiyonun eğer darlık varsa maksiller protraksiyon ile yapılabileceğini belirterek ekspansiyonun protraksiyonda ekstra avantaj sağlayacağı görüşünü desteklememişlerdir.¹⁵

Alternatif Rapid Maksiller Ekspansiyon ve Konstriksiyon (Alt-RAMEC)

Ekspansiyonun maksiller protraksiyonu etkileyip etkilemediği halen tartışılmakta ve bu alandaki araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla ortaya çıkan uygulamalardan biri de Alt-RAMEC tekniğidir. Bu teknik Liou tarafından 2005 yılında anteroposterior ve transversal yetmezliği olan sınıf III damak yarıklı hastalar için geliştirilmiştir. Amaç hastanın sadece midpalatal suturunun değil aynı zamanda posterior ve lateral suturlarının da gevşemesini ve maksillanın rahat hareket etmesini sağlamaktır.¹⁵

Alt-RAMEC protokolü maksillanın haftalık olarak günde 1 mm genişletilmesi ve ertesi hafta günde 1 mm daraltılması prensibine dayanır. Uygulama, dişi çekim esnasında alveol soketinde bukkale ve linguale doğru mobilize ettiğimiz çekim işlemine benzetilir. Yani maksilla genişletilip daraltılarak mobilize edilir. Alt-RAMEC tekniği için geliştirilen double hinge expander adı verilen özel bir vida kullanılabilir. Uygulama esnasında sabah-akşam 2 'şer tur vida çevirme protokolü ile haftalık 7 mm ekspansiyon veya konstriksiyon sağlanır. Uygulamaya 7 veya 9 hafta devam edilir. Ardından hastaya yüz maskesi kullanılarak maksiller protraksiyon sağlanır. Liou ilk olarak double hinge expander vidasını uygulasa da geçtiğimiz yıllarda standart hyrax vidaları ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir.¹⁶

İşçi ve arkadaşları (2010), 4 haftalık Alt-RAMEC grubu ile yüz maskesinden önce bir hafta RME kullanan iki grubu karşılaştırmışlardır. A noktasının ileri hareketi Alt-RAMEC grubunda (4.13 mm) neredeyse RME grubunun (2.33 mm) iki katı bulunmuştur.¹⁷

Masucci ve arkadaşları (2014), erken dönemde sınıf III hastalara 4 haftalık Alt-RAMEC uygulaması ile yüz maskesi tedavisi uygulamış ve RME ile yapılarına göre daha yüksek SNA, ANB ve Wits değerleri elde edilmiştir.¹⁸

Cantürk ve arkadaşları (2015), Alt-RAMEC tedavisinde maksiller protraksiyon uygulamasının zamanlamasını araştırmışlardır. İlk grupta yüz maskesi Alt-RAMEC uygulaması tamamlandıktan sonra, ikinci grupta ise yüz maskesi Alt-RAMEC uygulaması ile eş zamanlı olarak verilmiştir. Çalışmada iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar zaman kaybı olmaması açısından Alt-RAMEC uygulaması ile maksiller protraksiyonun eş zamanlı yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁹ Ancak Alt-RAMEC protokolü bazı araştırmacılar tarafından benimsenmemiştir. Liu ve arkadaşları (2015), Alt-RAMEC ardından yüz maskesi uygulayarak maksillayı ileri hareket ettirebilmiş, ancak 1 mm artışın konvansiyonel RME ardından yüz maskesi ile ileri alma miktarına göre klinik olarak önemsiz olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda fasiyal suturların sürekli açılıp kapanmasının Gli1+ hücrelerine zarar verebileceğini söylemişlerdir.

Bu hücrelerin kaybı kraniositozisler ile ilişkilendirilmiştir.²⁰ Bundan dolayı Proffit ve arkadaşları (2018) tarafından da Alt-RAMEC yöntemi önerilmemektedir.¹⁵

Kamufraj Tedavisi

Hafif ve orta şiddetteki sınıf III maloklüzyonlarda veya ortognatik cerrahiyi reddeden ve fasiyal görünümünden memnun hastalarda kamufraj tedavisi endikedir. İstenmeyen yan etkileri engellemek için doğru diaagnoz ile birlikte gerçekçi tedavi hedefleri belirlemek önemlidir. Tedavi planı dentoalveoler kompenzasyon içerdiğinde yapılacak işlemler ve sağlayacağı faydalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Çünkü aşırı dental kompenzasyonların istenmeyen fasiyal estetik sonuçlara yol açtığı bilinmektedir.²¹

Başarılı bir sınıf III kamufraj tedavisi için sefalometrik değerlendirme sırasında şu parametreler incelenmelidir:²²

- ANB (-2 ile -3 derece arasında)
- Witts (-2 ve -6 mm arasında)
- Co-A ve Co-Gn lineer ölçümleri
- Efektif maksiller / mandibuler uzunluk oranı (Co-A/Co-Gn)

Sınıf III kamufraj tedavisi diş çekimleri, mandibular dentisyonun distalizasyonu ve sınıf III lastik kullanmayı içerir. Sınıf III kamufraj, sınıf II kamufrajla göre daha zor bir tedavidir. Bunun nedeni diş hareketlerinin zor olması değil, estetik olarak kabul edilebilir bir görünüm sağlamanın daha zor olmasıdır.²²

Sınıf III vakalarda büyüme sırasında bir miktar dental kompenzasyon zaten oluşmuştur. Tipik olarak üst keserler maksillaya göre bir miktar protrüzyken, alt keserler çeneye göre retrüzyvdir. Sınıf III kamufraj tedavisinde alt keserler retrüze edilmelidir. Üst keserler ileri taşınmalıdır. Çene belirginliği kamufle edilmelidir.

Anterior çapraz kapanışı sadece ortodontik tedaviyle düzeltmek için üst keserlerin daha çok protrüzyonu, alt keserlerin de retraksiyonu gerekir. Üst keserler dental kompenzasyondan dolayı öne doğru devrildikleri için inklinasyonları estetik bir problem halini alır. Üst keserlere labial kök torku vermek kolay bir işlem olmamakla birlikte alt keserlerin daha çok retraksiyonunu gerektirir. Alt keser retraksiyonu, kamufraj tedavisinde işimizi zora sokacak şekilde çene ucunun belirginliğini artırır.²²

Hafif mandibular prognatiye ve orta düzeyde overbite miktarına sahip hastalarda maloklüzyonlar dentoalveolar hareketlerle düzeltilebilir. Sınıf III elastikler, çekim olsun olmasın iskeletsel uyumsuzlukları kamufraj için kullanılabilir. Hafif mandibular prognatiye ve çapraşıklığa sahip vakalarda ise uygulanabilecek çekimler ve limitasyonlar aşağıdaki gibidir;

- a) Dört premolar çekimi: Genelde maksiller 2. ve mandibular 1. premolarlar çekilir. Özellikle mandibular 1. premolar çekimi ardından keserlere yapılan retraksiyon çene ucunu daha belirgin hale getirir ve estetik olarak sıkıntı yaratır.
- b) İki premolar çekimi: Mandibuler 1. veya 2. premolarlar çekilir. Mandibular 1. premolar çekiminde benzer sorun karşımıza çıkar.
- c) Mandibuler keser çekimi: Anterior oklüzyonun iyileşmesine katkısı sınırlıdır.

Tüm bunlara rağmen dental oklüzyon düzelirken fasiyal deformite düzelmiyorsa ekstra cerrahi müdahale gerekebilir. Bu amaçla anterior maksillaya onley greftleme ve/veya genioplasti yapılabilir.²²

Sınıf III Kamuflaj Endikasyonları²²

- Büyüme modifikasyonu uygulamaları için yaşı geçen hastalar
- Hafif ve orta şiddette iskeletsel sınıf III vakalar
- Kabul edilebilir seviyede çapraşıklık
- Kabul edilebilir vertikal yüz ölçümlerine sahip olma

Sınıf III Kamuflaj Kontraendikasyonları²²

- Orta veya şiddetli iskeletsel sınıf III maloklüzyona sahip vertikal büyüme yönü olan hastalar
- Ciddi çapraşıklığa ve protrüze keserlere sahip ve çekim boşluklarının keserlerin seviyelenmesi için kullanılacağı hastalar
- Büyüme potansiyeli devam eden adolesanlar (önce büyüme modifikasyonu denenmeli)
- Periodontal problemlere sahip hastalar

Sakoda ve arkadaşları (2019) tedavi sonuçlarının seçilen kamuflaj tedavisi yöntemine göre değiştiğini ve genel olarak etkilerin dentoalveoler yönde olduğunu bildirmişlerdir.²¹

Sınıf III Hastalarda Ortognatik Cerrahi

Mandibular prognatizm için cerrahi tedaviye 20. yüzyılın başlarında molar veya premolar çekimiyle beraber blok kemik çıkartılmasıyla başlandı. Bu yüzyılın ilk yarısında prognatik mandibulaya yönelik cerrahi tedavi konusunda birçok gelişme yaşansa da 1957'deki sagittal split osteotomisi ortognatik cerrahideki modern çağı başlatmıştır. Bu teknik intraoralden uygulama ile birlikte ekstraoral insizyonun gerekliliğini ortadan kaldırmıştır.¹

Cerrahi sınıf III hastalar genel olarak kısa anterior ve posterior kranial kaideye, daha küçük saddle açısına, daha kısa maksiller uzunluğa, normal maksiller pozisyona ve daha fazla mandibuler uzunluğa sahip olurlar. Ayrıca alt yüz yüksekliğinde artış, geniş bir gonial açı, daha protrüziv maksiller keserler, daha retrüziv mandibuler keserler ve retrüziv üst dudak gözlenir.¹

Sınıf III hastalarda cerrahi sırasında mandibula öne ve arkaya hareket ettirilerek döndürülebilir. Aynı zamanda anterior kısmı aşağı hareket ettirilerek mandibular düzlem açısı ve anterior yüz yüksekliği artırılabilir. Anterior kısım daraltılabilir fakat genişletilmesi sadece distraksiyon osteogenezi ile olur. Hava yolu problemi olan hastalarda mandibuler setback hava yolunu daha da daraltacağından subapikal osteotomi düşünülebilir. Ayrıca maksillanın yukarı ve öne hareketinin stabilitesi mükemmel, aşağı hareketinin stabilitesi düşüktür. Posteriorundaki yapılardan dolayı maksillanın geriye hareketi oldukça zordur. Bu durumda protrüze konumdaki keserler segmental osteotomi ile geriye alınabilir. Segmental osteotomi aynı zamanda maksillanın genişletilmesine ve daraltılmasına izin verir. Fakat maksillanın genişletilmesi, palatal dokuların gerilmesi nedeniyle stabil olmamaktadır.¹

Sınıf III hastaların tedavisinde maksillada genelde majör relaps (4 mm veya daha fazla) olmamaktadır. Rijit fiksasyonla beraber maksillanın ilerletilmesi ve mandibular setback stabil olarak kabul edilir. Buna karşın tek başına mandibular setback genelde stabil değildir. Mandibuler cerrahide kondiler sarkma, hasta cerrahi sırasında supin pozisyonda olduğu için sık görülmektedir. Kondiller posteriora sarkarlar. İntermaksiller fiksasyon çıkarıldıktan sonra kondiller repoze olurlar. Bu durumda mandibula anteriora hareket ederek relapsa sebep olur. Bu yüzden günümüzde sınıf III hastalarda tek başına maksiller ilerletme ya da daha sıklıkla mandibular setback ile kombine olarak uygulanmaktadır.¹

Stellzig ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmada, sınıf III hastaların sefalometrik incelemesi sırasında ortodontik mi yoksa ortognatik tedavinin mi uygulanacağına karar verebilmek için 175 yetişkin hastaya ait sefalometrik filmler üzerinde 20 adet parametreyi incelemişlerdir. Wits ölçümü, anterior kafa kaidesi uzunluğu (SN), maksiller ve mandibuler uzunluk (M/M) oranı ve gonial açı önemli parametrelerden bazıları olmuştur. Wits ölçümü karar vermede en önemli parametredir. Cerrahi tedavi gereken hastalarda anterior kafa kaidesi uzunluğu, cerrahi tedavi gerekmeyen hastalara göre daha kısa bulunmuştur. Wits ölçümü gibi M/M oranı da anteroposterior yönde maksilla ve mandibula arasındaki uyumsuzluğu göstermektedir.²³

Troy ve arkadaşları (2009), kamufraj ve sınıf III cerrahi uygulanan hastaları tedavi sonrası keser inklinasyonları açısından karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda iki grup arasında tedavi bitiminde keser inklinasyonu ve pozisyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Cerrahi öncesi maksiller keserlere yeterli dekompanzasyon yapılamaması cerrahi düzeltimi sınırlandırmıştır. Optimal oklüzal sonucu elde etmek için cerrahi sonrası keserlere ortodontik kompenzasyon yapılmıştır.²⁴

Hong ve arkadaşları (2011), ortognatik cerrahi yapılacak sınıf III hastalarda uygulanan cerrahi yöntemin faringeal hava yoluna etkisini incelemişlerdir. Bimaksiller cerrahi ve izole mandibuler setback yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda her iki uygulama ile faringeal havayolu önemli miktarda daralmıştır. Fakat bimaksiller cerrahi uygulanan hastalardaki daralma miktarı, mandibuler setback uygulanan hastalardaki daralmaya göre daha az bulunmuştur.²⁵

Sınıf III Hastalarda İskeletsel Ankraj

Günümüzde iskeletsel ankraj kullanımının yaygınlaşması ile yeni tedavi olanakları ortaya çıkmıştır. Bu durum, sınıf III hastaların tedavisinde yeni yöntemlerin ortaya çıkmasına ve ortodontistin bazı durumlarda cerrahi müdahale yerine hastaya alternatif tedavi olanakları sunmasına izin vermiştir. Bu yeni yöntemler arasında iskeletsel ankraj destekli yüz maskesi, miniplaklar ile intraoral traksiyon, mentoplate uygulaması ve minividalar ile mandibular molar distalizasyonu sayılabilir.

a) İskeletsel Ankraj Destekli Yüz Maskesi

Yüz maskesi ile uygulanan kuvvetin maksiller dişlerde ankraj kaybına sebep olması ve ortopedik etkiyi sınırlaması önemli problemlerdir. İskeletsel ankrajın yüz maskesi ile beraber kullanılmaya başlanması ile sınıf III tedavisinde yeni ve etkili bir yöntem bulunmuştur. Bu sayede konvansiyonel yüz maskesine göre daha az diş hareketine neden olarak, daha çok ortopedik etki elde etmek amaçlanmıştır.

Nienkemper ve arkadaşları (2013) yüz maskesini hibrit hyrax ile beraber kullanmayı önermişlerdir. Araştırmacılar midpalatal suturun her iki tarafına birbirine paralel olacak şekilde Benefit vidaları (2×9 mm) uygulamışlardır. Protraksiyon kuvveti uygulamak için molar bölgesinden kancalar çıkarılarak kanin bölgesinde pozisyonlandırılmıştır. Aparey günde 4 tur çevrilerek günlük 0.8 mm ekspansiyon gerçekleştirilmiştir. Relapsa karşı %30 aşırı düzeltme yapılmıştır. Maksiller protraksiyon uygulamasına vida aktivasyonu eş zamanlı olarak başlanmıştır. Buna göre yüz maskesi çift taraflı 400 gr kuvvet verecek şekilde uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar apareyin iskeletsel ankraj ile ne kadar efektif bir şekilde çalıştığını

göstermektedir. Buna göre SNA (+2) ve ANB'de (+3.2) önemli miktarda artış olmuştur. SNB (-1.2) önemli miktarda azalmıştır. Vertikal boyutta ve keser açılarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Araştırmacılar ortalama tedavi süresinin 5.8 ± 1.7 ay olduğunu belirtmişlerdir.²⁶

Ngan ve arkadaşları (2015), 40 hastada yaptıkları çalışmada iskeletsel ankraj destekli yüz maskesi ve konvansiyonel yüz maskesi kullanımını karşılaştırmışlardır. İskeletsel ankraj grubunda hibrit hyrax kullanılırken, konvansiyonel grupta diş destekli hyrax apareyinden faydalanılmıştır. Araştırmacılar konvansiyonel yüz maskesi grubunda maksiller keserlerin daha çok procline olduğunu, iskeletsel ankraj grubunda ise keserlerin daha çok vertikal erüpsiyona uğradığını belirtmişlerdir. Özellikle hiperdiverjan büyüme yönü gösteren hastalarda yüz maskesi uygulaması yapılacağına iskeletsel ankraj kullanılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır.²⁷

Cha ve arkadaşları (2021) iskeletsel ankraj amacıyla bilateral olarak infrazigomatik bölgeye yerleştirilen miniplakları kullandıkları çalışmaları iskeletsel ankraj destekli yüz maskesi ile maksiller ilerletmenin konvansiyonel yüz maskesine göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.³⁰ Bu durum maksiller protraksiyon sırasında minimal dentoalveoler harekete ve iskeletsel ankrajla uygulanan kuvvetlerin maksillaya direk iletimine dayandırılmıştır. Araştırmacılar yüz maskesi tedavisinin seçilen ankraj tipinden bağımsız olarak her şekilde mandibulayı posteriora ve geriye rotasyon yaptırdığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda iskeletsel ankraj destekli yüz maskesi tedavisi ile elde edilen maksillomandibuler ilişkinin pubertal dönemden sonra bile stabil kaldığını belirtmişlerdir.²⁸

b) Miniplaklar ile İntraoral Traksiyon

İskeletsel ankraj destekli maksiller protraksiyon De Clerck ve arkadaşları (2009) tarafından miniplaklar ile denenmiştir. Bollard miniplakları adı verilen bu plaklar alt ve üst çene arasında sınıf III elastik kullanılmasına izin verir. Bu sayede ekstraoral olarak yüz maskesi kullanılmasına gerek kalmaz ve intermaksiller traksiyon 24 saat boyunca uygulanabilir.²⁹

De Clerck ilk olarak dört adet miniplak kullanmıştır. Bunlar sağ ve sol maksiller butresslere, mandibulada ise kanin ve lateral keser arasına yerleştirilmiştir. Cerrahi işlem genel veya lokal anestezi altında yapılmıştır. Miniplaklar kemiğe 2 veya 3 adet titanyum vida (2.3 mm genişliğinde, 5 mm uzunluğunda) ile sabitlenmiştir. Cerrahiden 3 hafta sonra her iki tarafa 100'er gr kuvvet uygulayan lastik kullanımı başlamıştır. Elastiklerin uyguladığı kuvvet (maksimum 200 gr olmak üzere) tedavinin ilerleyen aşamalarında arttırılmıştır. Hastalara lastikleri 24 saat kullanmaları ve günde bir kere yenilemeleri tembihlenmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar miniplaklara uygulanan elastikler ile saf iskeletsel ortopedik kuvvetler elde ettiklerini belirtmişlerdir.³⁰

Miniplak ile maksiller protraksiyonda, tedaviye başlama yaşı önemli bir konudur. Burada dikkat edilmesi gereken iki husus vardır. Bunlardan ilki suturların interdijitasyon seviyesi ve ikincisi infrazigomatik krestin kemik kalitesidir. Suturların büyüme potansiyeline adaptasyonu yaş ile birlikte azalır. Bu nedenle yüz maskesi ile maksiller protraksiyon 9 yaşından önce uygulanır. Fakat bu yaşta maksillanın kalınlığı vidalara mekanik retansiyonu sağlamak için yeterli değildir. Bundan dolayı miniplaklar ile maksiller protraksiyon erkekler için 12 yaş, kızlar için 11 yaş civarında uygulanmalıdır. Miniplak ile intraoral protraksiyon yapılan hastalarda maksillanın protraksiyonu haricinde üst keserlerde dental kompenzasyon görülmemiştir. Fakat alt keserlerin spontan proklinasyonu meydana gelmiştir. Mandibula da ise boyuttan çok, mandibulanın şeklinde değişim meydana gelmiştir. Gonial açıda azalma ve ramusun posteriora yer değişimi görülür. Yüz maskesi tedavisinin aksine elastikler ile maksiller traksiyonda mandibulanın saat yönünde rotasyonu gözlenmez.³⁰

Bollard miniplaklarının başarı oranının değerlendirildiği bir çalışma De Clerck ve arkadaşları (2011) tarafından 25 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalara aynı cerrah tarafından toplam 100 adet miniplak uygulanmıştır. Plakların ankraj bakımından başarı oranı %97'dir. Kuvvet yükleme sırasında 5 miniplak mobilite göstermiştir. İki aylık kuvvet kestintisinden sonra plaklardan ikisi tekrar stabil olmuştur. Fakat üç plak çıkartılıp, ortalama 3 ay iyileşme periyodundan sonra tekrar uygulanmıştır. Sonuç olarak miniplak tedavisinde başarının minimal invaziv cerrahiye, post-operatif talimatlara ve ortodontik takibe bağlı olduğu belirtilmiştir.³¹

Van Hevele ve arkadaşları (2018) ise Bollard miniplakları ile ilgili farklı sonuçlar rapor etmişlerdir. Toplam 872 miniplağın değerlendirildiği çalışmada tedavi sırasında başarısızlık oranı %25.7 olarak bulunmuştur. Bu da dört hastadan birinde bir miniplağın yenilenmesi anlamına gelmektedir. Ayrıca miniplak başarısızlığı maksillada mandibulaya göre 6 kat daha fazla bulunmuştur. Özellikle genç yaştaki hastalarda başarısızlık oranının daha çok olduğu bildirilmiştir. Yaşları 9 ve 10 yıl olan hastalarda neredeyse %50'ye yakın miniplak başarısızlığı gözlenmiştir. Maksiller protraksiyonun bu yaşlarda aktif olarak uygulanabildiği düşünülünce yüksek başarısızlık oranı tedavinin amacına ters düşmektedir.³²

c) Mentoplate uygulaması

Bollard plakları her ne kadar etkili olmuş olsa da Wilmes ve arkadaşları (2011) çeşitli sorunları nedeniyle sınıf III tedavisinde etkili yeni bir yöntem arayışına girmişlerdir. Bollard plaklarının kullanıldığı hastalarda maksiller ekspansiyon ve Alt-RAMEC uygulamalarının yapılamaması, miniplakların yerleştirilmesi için alt kaninlerin sürmesinin beklenmesi ve miniplaklarda yüksek başarısızlık oranı gibi sorunlar nedeniyle maksiller

protraksiyon amacıyla intraoral aparey olarak hibrit hyrax ve mentoplate kullanımını önermişlerdir. Hibrit hyrax ile suturlar gevşetilerek maksillanın protraksiyonunu kolaylaştırmak amaçlanmıştır. Hem diş hem iskeletsel destekli bu aparey, dişlerin mezial migrasyonunu engelleyerek, simultane olarak hızlı maksiller ekspansiyon ve iskeletsel maksiller protraksiyon sağlar.³³

De Clerck, Bollard miniplakları mandibular kaninler sürdükten sonra uygulamıştır. Wilmes ve arkadaşları (2011) ise daha erken uygulama amacıyla mentoplate uygulamasını geliştirmişlerdir. Mentoplate alt keserlere subapikal olarak yerleştirilir. Bu yüzden 8 yaşındaki hastalarda dahi kullanılabilir. Mentoplate alt çenede ve hibrit hyrax üst çenedeyken kuvvetler sadece iskeletsel yapılara aktarılır.³² Hibrit hyrax için midpalatal suturun her iki yanına (2. ve 3. ruga civarı) minividalar (2×9 mm) yerleştirilir. Hastaya molar bantlar uyumlanır. Ardından ölçü alınarak laboratuarda standart hyrax kolları anteriorda vidalara, posteriorda molar bantlarına lehimlenir. Ekspansiyona apareyin uyumlanmasından hemen sonra başlanmalıdır. Vidayı günde iki kere 180 derece çevirmek, günlük 0.8 mm ekspansiyona neden olur. Hastalar ekspansiyon tamamlandıktan sonra sınıf III lastik (3.5 oz, 3/16 inch) kullanımına geçerler.³³

Katyal ve arkadaşları (2016), hibrit hyrax ve mentoplate kullanımının etkilerini 14 hasta üzerinde araştırmışlardır. Buna göre hastalardaki Wits değerinde ortalama 3.4 mm artış gözlenmiştir. Ayrıca bu artış maksillanın iskeletsel protraksiyonu ile sağlanmıştır. Mandibulada, vertikal boyutta ve keser angulasyonundaki değişimler ihmal edilebilir düzeydedir.³⁴

Willmann ve arkadaşları (2018) yaptıkları çalışmada sınıf III hastalarda hibrit hyrax ve yüz maskesi ile hibrit hyrax ve mentoplate tedavisini karşılaştırdıkları çalışma sonucunda her iki grupta da önemli miktarda maksiller protraksiyon sağlandığını, konvansiyonel yöntemlerde görülen keserlerin proklinasyonu, kaninler için olan boşluğun kaybı ve molarların mezial migrasyonunun görülmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca yüz maskesi grubunda mandibulanın posterior rotasyonuna bağlı olarak mandibuler düzlem açısı artmıştır. Diğer bir değişle B noktası yüz maskesinin chin cup etkisine bağlı olarak geriye ve arkaya hareket etmiştir. Sonuç olarak yüz maskesi grubunda, mandibulanın posterior rotasyonuna bağlı olarak mandibulada görülen iskeletsel etki daha vertikal yönlüdür. Mentoplate grubunda ise B noktası stabil kalmıştır. Gonial açı mentoplate grubunda önemli derecede azalmıştır. Araştırmacılar bu durumu kondiler büyüme yönündeki değişikliklere ve ramus büyümesine bağlamıştır. Sonuç olarak vertikal yön büyümesine sahip hastalarda, mentoplate uygulamasının daha uygun olacağı görüşünü belirtmişlerdir.³⁵

d) Minividalar ile Mandibular Molar Distalizasyonu

Günümüzde sınıf III hastalarda kamuflaj tedavisinde sıklıkla minividalar kullanılmaktadır. Interradikuler, retromolar ve bukkal shelf bölgelerine uygulanan minividalar ile yapılan molar distalizasyonları sınıf III hastalarda kamuflaj tedavisini kolaylaştırır.

1) Interradikuler Bölgeler

Minividalar sıklıkla interradikuler bölgelere uygulanır. Fakat bu uygulama sonucu distalizasyon yapıldığında diş kökleri ile temas olur. Bundan dolayı minividaların yerlerinin değiştirilmesi gerekir. Aynı zamanda minividalarla 2-3 mm'den fazla distalizasyon yapmak oldukça zordur.³⁶

2) Retromolar Bölge

Minivida uygulaması ile sınıf III düzeltilebilmekte ve mandibular molarlar 4-5 mm distalize edilebilmektedir. Yine de bu uygulama çok kolay değildir. Çünkü her iki retromolar bölgeye yapılan birer minivida, tüm arkin total distalizasyonunda gerekli kuvvetler için yeterli olmayabilir. Aynı zamanda bu bölgeye yapılan minivida, inferior alveoler kanala zarar verebilir. Bundan dolayı minividanın yerinin tam olarak planlanması çok önemlidir. Retromolar bölgedeki yumuşak doku, her hastada minivida uygulanması için yeterli kalınlığa sahip olmayabilir.³⁶

3) Bukkal Shelf

Sınıf III maloklüzyonların tedavisinde oldukça sık tercih edilen bir bölgedir. Uygulanan her iki vidanın mandibular dentisyonun bukkalinde olmasından dolayı dentisyonun retraksiyonu ve rotasyonu ile neredeyse ideale yakın bir düzeltme elde edilir. Aynı zamanda dişlerin kemik üzerinde ideal bir şekilde sıralanması, yüz profilinde iyileşme ile sonuçlanır. Bukkal shelf bölgesine uygulanan minividalar sagittal problemler haricinde transversal problemlerde ve gömülü dişlerin sürdürülmesinde de kullanılır.³⁷ Vida yerleşimi öncesinde bölgedeki kemik miktarı değerlendirilmeli ve diş etinin durumu kontrol edilmelidir.

Araştırmacılar bukkal shelf bölgesine uygulanan minivida için anatomik olarak en iyi uygulama noktasını belirlemişlerdir.^{38,39} Bu nokta mandibular ikinci moların distal kökünün bukkalinde, sementoenamel bağlantıya 4 ile 8 mm mesafede bulunmaktadır. Ancak bu bölgenin anatomik olarak varyasyon gösterebileceği bilinmelidir. Kimi hastalarda sınırları belirli bir kemik platosu şeklinde olan bu bölgenin bazı hastalarda ise belirlenmesi oldukça zordur. Bu durum palpasyon veya bilgisayarlı tomografi ile tespit edilebilir.⁴⁰ Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, içinden inferior alveoler kanalın geçtiği mandibuler kanalın topografisidir. Molarların köklerinin apeksine göre daha lingualde seyretmesi nedeniyle kanala,

2x12'mmlik minivida kullanılsa dahi ulaşmak oldukça zordur. Sınırları belirli bukkal shelf bölgesine sahip ve yapışık diş eti miktarı yeterli olan hastalarda, minivida yerleştirilmesi daha kolay olup mandibuler molarların köklerine paralel bir şekilde neredeyse dik açıda yerleştirilir. Minividanın yerleştirilirken oklüzal düzlem ile 70 derece açı yapması istenmektedir.³⁹ Yerleştirilen minividaya uygulanan mekanik kuvvetin şiddeti, tedavinin başarısı için önemli bir faktördür. Çünkü bu durum minividadan alınan ankrajın stabilitesini etkileyebilir. Bukkal shelf bölgesi için önerilen kuvvet miktarı 340-450 gr civarında olmalıdır.⁴¹

Chang ve arkadaşları (2013), 840 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada bukkal shelf bölgesine yapılan minividaların yapışık veya hareketli mukozaya yapılmasının minividaların başarısızlık oranı üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını incelemişlerdir. Buna göre uygulanan minividaların, ilk 4 aylık başarısızlık oranlarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle vidaların hem yapışık diş eti hem de hareketli mukozaya yapılabileceği belirtilmiştir. Bu bilgi klinik olarak önemlidir. Çünkü hareketli mukozaya uygulanan minivida ile molar kökleri önündeki kemik bölgesine ulaşmak daha kolaydır. Aynı zamanda birçok hastada molarlar bölgesindeki yapışık diş eti miktarı azdır. Hekim bukkal shelf bölgesinde hareketli mukozaya minivida uyguladığında, minivida stabilitesinden taviz vermediğini bilmelidir.⁴²

2. KAYNAKLAR

1. Ngan, P., Moon, W. (2015), Evolution of Class III treatment in orthodontics, *Am J Orthod Dentofacial Orthod*, 148(1), 22-36.
2. Krishnaswamy, NR. (2015), Contemporary solutions for managing Class III malocclusion, *Journal of Indian Orthodontic Society*, 49, 19-26.
3. Hardy, Daniel (2012) Prevalence of angle class III malocclusion: A systematic review and meta-analysis, *Open Journal of Epidemiology*, 02, 75-82.
4. Zere, E., Chaudhari, PK., Sharan, J., Dhingra, K., Tiwari, N. (2018), Developing Class III malocclusions: challenges and solutions, *Clin Cosmet Investig Dent*, 10, 99-116.
5. Jamilian, Abdolreza & Saeed, Khosravi & Darnahal, Alireza (2016) Treatment Protocol for Skeletal Class III Malocclusion in Growing Patients, London: IntechOpen.
6. Jamilian, Abdolreza & Showkatbakhsh, Rahman (2009), The effect of tongue appliance on the maxilla in Class III malocclusion due to maxillary deficiency, *Int Orthod*, 20, 11-14.
7. Ngan, P. (2015), Treatment Strategies for Developing and Nondeveloping Class III Malocclusions, in: Nanda, R., editor *Esthetics and Biomechanics in Orthodontics* 2nd edition (s.246-292), St. Louis: Elsevier Inc.
8. Sugawara, J., Asano, T., Endo, N., Mitani, H. (1990), Long-term effects of chin cap therapy on skeletal profile in mandibular prognathism, *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 98, 127-133.
9. Nanda, R. (1980), Biomechanical and clinical considerations of a modified protraction headgear, *Am J Orthod*, 78, 125-139.
10. Oppenheim, A. (1944) A possibility for physiologic orthodontic movement, *Am J Orthod Oral Surg*, 30, 345-368.
11. Haas, AJ. (1965), Treatment of maxillary deficiency by opening the mid-palatal suture, *Angle Orthod*, 65, 200-217.
12. Baccetti, T., McGill, JS., Franchi, L., McNamara. JA Jr, Tollaro, I. (1998), Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 113, 333-343.
13. Vaughn, GA., Mason, B., Moon, HB., Turley, PK. (2005), The effects of maxillary protraction therapy with or without rapid palatal expansion: a prospective, randomized clinical trial, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 128, 299-309.
14. Halicioglu, K., Yavuz, I., Ceylan, I., Erdem, A. (2014), Effects of face mask treatment with and without rapid maxillary expansion in young adult subjects, *Angle Orthod*, 84, 853-861.

15. Proffit, WR. (2018), Treatment of Skeletal Transverse and Class III Problems, in: Proffit, WR. editor Contemporary Orthodontics 6th edition (s.430 - 452), St. Louis: Mosby Year Book
16. Büyükçavuş, MH. (2019), Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction (Alt-RAMEC) protocol: A Comprehensive Literature Review. Turk J Orthod, 32, 47-51.
17. İşçi, D., Türk, T., Elekdağ-Türk S (2010), Activation-deactivation rapid palatal expansion and reverse headgear in Class III cases, Eur J Orthod, 32, 706-715.
18. Masucci, C., Franchi, L., Giuntini, V., Defraia, E. (2014), Short-term effects of a modified Alt-RAMEC protocol for early treatment of Class III malocclusion: a controlled study, Orthod Craniofac Res, 17, 259-269.
19. Canturk, BH., Celikoglu, M. (2015), Comparison of the effects of face mask treatment started simultaneously and after the completion of the alternate rapid maxillary expansion and constriction procedure, Angle Orthod, 85, 284-291.
20. Liu, Weitao & Zhou, Yanheng & Wang, Xuedong & Liu, Dawei & Zhou, Shaonan. (2015), Effect of maxillary protraction with alternating rapid palatal expansion and constriction vs expansion alone in maxillary retrusive patients: A single-center, randomized controlled trial, Am J Orthod Dentofacial Orthop, 148, 641-651.
21. Sakoda-Laskos Bellini-Pereira, Silvio & Pinzan, Arnaldo & Aliaga-Del Castillo, Aron & Janson, Karine & Cury, Sérgio Elias. (2019), Class III malocclusion camouflage treatment in adults: A Systematic Review, Journal of Dentistry Open Access, 1-12.
22. Tekale, Pawankumar & Vakil, Ketan & Vakil, Jeegar & Parhad, Sameer. (2014), Orthodontic Camouflage in Skeletal Class III Malocclusion, A Contemporary Review. J Orofac Res, 4, 98-102.
23. Stellzig-Eisenhauer, A., Lux, CJ., Schuster, G. (2002), Treatment decision in adult patients with Class III malocclusion: orthodontic therapy or orthognathic surgery, Am J Orthod Dentofacial Orthop, 122, 27-37.
24. Troy, Beth & Shanker, Shiva & Fields, Henry & Vig, Katherine & Johnston, William. (2009), Comparison of incisor inclination in patients with Class III malocclusion treated with orthognathic surgery or orthodontic camouflage, Am J Orthod Dentofacial Orthop, 135, 146.
25. Hong, JS., Park, YH., Kim, YJ., Hong, SM., Oh, KM. (2011), Three-dimensional changes in pharyngeal airway in skeletal class III patients undergoing orthognathic surgery, J Oral Maxillofac Surg, 69, 401-408.
26. Nienkemper, M., Wilmes, B., Pauls, A., Drescher, D. (2013), Maxillary protraction using a hybrid hyrax-facemask combination, Prog Orthod, 14:5.

27. Ngan, P., Wilmes, B., Drescher, D., Martin, C., Weaver, B., Gunel, E. (2015), Comparison of two maxillary protraction protocols: tooth-borne versus bone-anchored protraction facemask treatment, *Prog Orthod*, 16, 26.
28. Cha, BK., Park, JH., Choi, DS., Jang, I. (2021), Facemask therapy with skeletal anchorage: A possible alternative to orthognathic surgery, *Orthod Craniofac Res*, 24, 13-20.
29. De Clerck, HJ., Cornelis, MA., Cevidanes, LH., Heymann, GC., Tulloch, CJ. (2009), Orthopedic traction of the maxilla with miniplates: a new perspective for treatment of midface deficiency, *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 2123-2129.
30. De Clerck, HJ. (2012), An interview with Hugo De Clerck, *Dental Press J. Orthod*, 17-23.
31. De Clerck, EE., Swennen, GR. (2011), Success rate of miniplate anchorage for bone anchored maxillary protraction, *Angle Orthod*, 81, 1010-1013.
32. Van Hevele, J., Nout, E., Claeys, T., Meyns, J., Scheerlinck, J., Politis, C. (2018), Bone-anchored maxillary protraction to correct a class III skeletal relationship: A multicenter retrospective analysis of 218 patients, *J Cranio-maxillofac Surg*, 46, 1800-1806.
33. Wilmes, Benedict & Nienkemper, Manuel & Ludwig, Björn & Kau, Chung & Drescher, Dieter. (2011), Early Class III Treatment with a hybrid hyrax-mentoplate combination, *J. of Clinical Orthod*, 45, 15-21.
34. Katyal, Vandana & Wilmes, Benedict & Nienkemper, Manuel & Darendeliler, M. Ali & Sampson, Wayne & Drescher, D. (2016), The efficacy of Hybrid Hyrax-Mentoplate combination in early Class III treatment: a novel approach and pilot study, *Australasian Orthod J.*, 32, 88-96.
35. Willmann, JH., Nienkemper, M., Tarraf, NE., Wilmes, B., Drescher, D. (2018), Early Class III treatment with Hybrid-Hyrax - Facemask in comparison to Hybrid-Hyrax-Mentoplate - skeletal and dental outcomes, *Prog Orthod*, 19, 42.
36. Park, JH., Bayome M., Kook, Yoon-Ah. (2020), Distalization of Maxillary and Mandibular Molars with TADs, in: Park, JH. editor *Temporary Anchorage Devices in Clinical Orthodontics* 1st edition (s.143-150), Hoboken: John Wiley & Sons Inc.
37. Chang, C.H., Lin J. (2020), Insights to Extraradicular Bone Screw Applications for Challenging Malocclusions, in: Park, JH. editor *Temporary Anchorage Devices in Clinical Orthodontics* 1st edition (s.433-441), Hoboken: John Wiley & Sons Inc.
38. Nucera, R., Lo Giudice, A., Bellocchio, AM. (2017), Bone and cortical bone thickness of mandibular buccal shelf for mini-screw insertion in adults, *Angle Orthod*, 87, 745-751.

39. Elshebiny, T., Palomo, JM., Baumgaertel, S. (2018), Anatomic assessment of the mandibular buccal shelf for miniscrew insertion in white patients, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 153, 505–510.
40. Almeida M. (2020), The Biomechanics of Extra-alveolar TADs in Orthodontics, in: Park, JH. editor *Temporary Anchorage Devices in Clinical Orthodontics* 1st edition (s.445-453), Hoboken: John Wiley & Sons Inc.
41. Almeida M. (2020), Application of Extra-Alveolar Mini-Implants to Manage Various Complex Tooth Movements, in: Nanda, R. editor *Temporary Anchorage Devices in Orthodontics* 2nd edition (s.209-219) St. Louis: Elsevier Inc.
42. Chang, C.H. & Roberts, Wilbur. (2013), A retrospective study of the extra-alveolar screw placement on buccal shelves, *Int J Orthod Implantol*, 32, 80-89.



1 Doktor (Medikal Doktor) Osman ALÇAY
Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiziyojji (Tıp) Doktora Programı,
Konya/Türkiye,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya/
Türkiye, osmanalcay@gmail.com, Orcid ID:0000-0003-3980-3604

Giriş

Ozonun % 90'ına yakını, atmosferin stratosfer tabakası içinde %10'u ise troposferde yer alır (Rowland, 2006). Atmosferde ozon, radyasyonunun etkisiyle stratosfer içerisinde ($3O_2 + 68,4Kcal \rightarrow 2O_3$) oluşur (Rowland, 2006).

Bilinen en güçlü oksidan maddeler florin ve persülfattan sonra üçüncü en güçlü oksidan madde ozondur (Rowland, 2006). Çok reaktif bir gaz olan ozonun canlılar için toksik etkileri vardır. Ozonun toksik etkisine en hassas organlar; akciğer ve gözlerdir. Göz ve akciğere zararlı etkileri, ozonun konsantrasyonu yanında ortamın sıcaklığı, nemi ve ozona maruz kalınan süreye bağlı olarak değişir. Az miktarda ozon inhalasyonu, boğazda irritasyon ve buna bağlı öksürüğe neden olabilir. Artan konsantrasyonlardaki inhalasyon ise akciğer ödemine sebep olabilecek bronşiyal mukoza ve pnömosit hasarı yapabilir (Sanhueza, Reed, Davis, & Miller, 2003; Wright, Dziedzic, & Wheeler, 1990).

Ozon, medikal ozon hali ile Avrupa'da 160 yıldan fazla süredir tıbbın hizmetindedir. Rusya'da ise son 50 yılda kullanımı artmıştır.

Bugünlerde medikal ozon kullanımı, özellikle modern tıbbının etkili bir tedavi sunmadığı durumlar için destekleyicidir. Bu kullanımı, ozonun kendi etkileri yanında vücuttaki bazı fizyolojik süreçleri aktiflemesi sebebiyledir. Güçlü antienfektif (antiviral, antifungal, antibakteriyel) etkisi, immünite düzenleyici etkisi, oksijenin dokulara kolayca ulaşması ve salıverilmesi üzerine olan olumlu etkisi sayesinde hızlı ve etkili yara iyileştirici özellikleri medikal ozonu, geniş bir yelpazede kullanım imkanı sunmaktadır. Cerrahi, iç hastalıklar, kadın hastalıkları ve doğum, dermatoloji, diş hekimliği, yoğun bakım, enfeksiyon hastalıkları gibi alanlarda kullanılabilmektedir.

Kullanma yöntemlerinin basit olması, hastalarca iyi tolere edilmesi, özellikle ozon kullanımına ait yan etki olmaması ve düşük maliyeti, medikal ozon uygulamasını, pratik, güvenli ve etkili bir metod yapmaktadır. Ozon tedavisi tek başına veya diğer tedavi yöntemlerinin etkinliklerini artırmak amacıyla, tamamlayıcı olarak kullanılabilir.

1. Ozon

Ozon ismi kokusuna istinaden Yunanca "Ozein (Tanrının nefesi)" kelimesinden türetilmiştir. Ozon (O_3) genellikle birmolekül oksijen (O_2) bir atom oksijen (O) in bir araya gelmesiyle oluşan, renksiz ve keskin kokulu bir gazdır (Rowland, 2006). Ozon aynı zamanda oksijenin kimyasal bir kuzenidir. Oksijen atmosferde; oksijen atomu (O), oksijen molekülü (O_2) ve ozon (O_3) olarak üç değişik biçimde bulunur ve ozon normal oksijenden daha az karardır.

Yüksek enerjiye sahip, 1300 ila 2025 °A arasındaki dalga boylarındaki bir foton olan güneş ışınlarının normal oksijen moleküllerine (O_2) çarpmasıyla ortaya çıkan oksijen atomlarının (O), diğer oksijen molekülleriyle (O_2) birleşmesi sonucunda ozon (O_3) meydana gelir. Güneşten gelen yüksek enerjili ultraviyole radyasyonunun (görünür ve uzun dalga boylu) etkisiyle atmosferde oksijen molekülü (O_2) parçalanarak, serbest oksijen atomu haline dönüşmektedir. Daha sonra bu serbest haldeki oksijen atomları (O) yine ultraviyole radyasyonunun etkisiyle oksijen molekülüyle (O_2) birleşerek ozon molekülünü (O_3) oluşturmaktadırlar. Yüksek enerjili ultraviyole radyasyonu (UV) ozonun hem oluşumunda, hem de parçalanmasında tek başına rol oynamaktadır (V. A. Bocci, 2006).

Ozonu yok eden kimyasal maddeler; hidrojen, azot, klor ve brom içeren bileşiklerdir. Bunların en bilinenleri ise Kloroflora karbonlar (CFC), Karbon tetra klorür, metil kloroform, metan ve azot oksittir.

Ozon, oksidasyon gücü çok yüksek olan bir gaz ve bilinen en kuvvetli dezenfektandır. Yüksek oksidasyon kuvveti, ozonun bakterilerin tahribatında etkin bir rol oynamasına sebep olur. Ozon gazının dezenfeksiyon etkisi, aynı şartlar altında klorunkinden 3125 defa daha fazladır. Klor ile kıyaslandığında; spor, kist ve virüslere karşı daha etkilidir. Ayrıca ozon, oksijenin parçalanması yoluyla elde edildiği için, kararsız yapısı sebebi ile dezenfeksiyon görevini tamamladıktan sonra daima oksijene geri dönüşür. Dezenfeksiyon sonrasında artık ve kalıntı bırakmayan tek dezenfektan oluşu, diğer dezenfektanlara göre özellikle gıda sanayisinde ozon gazının avantajlı kılmaktadır (V. A. Bocci, 2006).

Ozon, sayısız hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Terapötik uygulamasının endikasyonları ve faydası için kanıtlar artmaktadır. Antibakteriyel ve proliferatif aktivitesinin kanıtı, kronik yaraların tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir (Fitzpatrick, Holland, & Vanderlelie, 2018; Izadi, Bozorgi, Hosseine, Khalili, & Jonaidi-Jafari, 2018)

1.1. Tarihçesi

Christian Friedrich Schonbein (1799-1868) 1839' da ozonu keşfetti. Oksijen varlığında elektrik üreten bir araçla çalışırken, şaşırtıcı bir şekilde keskin koku ortaya çıktı. Fırtınalı bir havada, şimşek çaktığında, oluşan kokuya benzetmişti. Bunun bir tip süper aktif oksijen olabileceğini düşündü. Bu kokunun oluşumu, şimşek çakması esnasındaki elektrik deşarjı sayesinde, bulutlarla yer arasında, oksijenin ozon haline gelmesi olmalıydı (Bocci, 2004; Rowen, 2018a).

Bir elektrik deşarjı sırasında oksijenden ozon üretme teorisi, süper indüksiyon tüpünü icat eden kimyacı Werner von Siemens tarafından pratikte uygulandı. İki elektrot plağına yüksek voltaj verilip arasından

oksijen geçirildiğinde ozonu üretti. Üretilen ozonun, çok reaktif, kararsız yapıda ve depolanamaz olduğu sonucuna varıldı. Üretilen ozon öncelikle sanayide ve su dezenfeksiyonunda kullanıldı. Ozon gazıyla ilk medikal uygulama, 1. Dünya savaşı sırasında post-travmatik gangreni olan Alman askerlerine yapıldı. Bunun yanı sıra, Joachim Hansler (1908-1981)'in medikal kullanım için güvenli ozonizer icat etmesi ile büyük bir ilerleme oldu. İsviçreli diş hekimi E.A. Fisch (1899-1966) ozonu ilk defa diş tedavisinde kullandı. Diğer bir diş hekimi Dr. E. Payr (1871-1946) pulpit gangreninde ozon tedavisi uyguladı. “59. Alman Cerrahi Topluluğu Kongresi. Berlin” de tedavi sonuçlarını paylaştı. Hastalarının %75 inde olumlu sonuç aldığını bildirdi (Bocci, 2004; Rowen, 2018a).

1936 da Fransa’da Dr. P. Aubourg kolit ve fistül vakalarında, ozon oksijen karışımının insuflasyonunun faydalı olacağını ileri sürdü. Bakteriyel enfeksiyonlarda bakterilerin, geleneksel tedaviyi neredeyse imkânsız hale getiren biyofilmlere büründüğü, ozon gazının biyofilmleri kestiği ve yok ettiği gösterildi (Bialoszewski et al., 2011; Rowen, 2018a). Bu özellik, antibiyotiklerin genellikle başarısız olduğu esnek biyofilme karşı ozonun önerilmesini sağladı (Rowen, 2018a).

1. Medikal Ozon

Ozonun kararsızlığından dolayı, sadece gerektiğinde üretilmesi ve tek seferde kullanılması gerekmektedir. Ozon terapistlerinin mutlaka güvenli, toksik olmayan ve yeniden üretilebilir ozona sahip olmaları gerekmektedir (Rowland, 2006)

Nikola Tesla, ilk ticari ozon jeneratörü patentini aldı (ABD Patenti No. 568177). Tıbbi ozon, tıbbi sınıf oksijenin deşarj içinden geçirilmesiyle yapılır. Tedavide kullanılan “ozon”; % 1-5 ozon ve % 95-99 oksijen içeren bir gaz karışımından oluşur. Antibiyotiklere dirençli enfeksiyon hastalıklarında ozon terapiyi başarıyla kullanan Rowen gibi araştırmacılar, güvenli doz aralığında kalmışlardır. (Rowen, 2018a).

Ozon, organik bileşiklerin oksitlenmesi için belli bir kapasiteye sahiptir ve Smog mevcut olduğu zaman solunum yolları üzerinde toksik etkileri iyi bilinir (Folinsbee, 1981). Tıbbi kullanımda, ozon jeneratörüyle medikal oksijenden üretilen gaz, terapötik dozlarda diş çürük tedavisinde mükemmel sonuçlar verir, kan kolesterolünü düşürür ve fizyolojik antioksidan tepkilerin uyarılmasını sağlar. İstirahatte kaslardaki oksijenlenmeyi modifiye eder. Ayrıca hipoksik ve iskemik sendromların tamamlayıcı tedavisinde kullanılır (V. Bocci, 2006; Clavo et al., 2003; Elvis & Ekta, 2011).

2.1. Medikal Ozonun Etki Mekanizması

Medikal ozon asla saf ozon olarak kullanılmaz. %0.05-%5 O₃ geri kalan kısmı medikal oksijendir. Yani ozon-oksijen karışımı kullanılır ve bu

karışımında ozon %5'i kesinlikle geçmemelidir. Tıbbi uygulamada doz birimi olarak 1ml gaz karışımında bulunan ozonun mikrogram cinsinden miktarı önemlidir. Özel olarak GAMA (1mikrogram ozon/1mililitre gaz karışımı) tabiri kullanılır. Ozon sıvılarda diğer gazlar gibi Henry Kanunu'na göre çözünür. Kararsız yapıda olduğundan; 0 santigrad derecede 100 cc suda oksijene göre 10 kat daha fazla çözünür (V. A. Bocci, 2006). Bu nedenle de kimyasal tepkimelere daha kolay girmekte ve biyolojik cevap oluşturmakta daha etkin olmaktadır.

Ozonun medikal kullanımında çözündüğü sıvılar sırasıyla;

1. Plazma(Arteriel-Venöz)
2. Serum fizyolojik
3. Distile su
4. Bitkisel yağlar (ideali Zeytinyağı)

Ozonun konsantrasyonu ve çözünmesine etki eden faktörler;

- Isı
- Basınç
- PH
- Bir sıvıdaki iyon miktarı
- Antioksidan kapasite olarak söylenebilir.

Ozon, karsız yapısı sebebiyle, saniyeler içinde kendi atomları yada ortamdaki başka atomlarla reaksiyona girerek daha stabil olan oksijen ve ozonoid (OX) molekülüne dönüşür (Di Paolo et al., 2005; Pryor, Squadrito, & Friedman, 1995). OX moleülleri ise ROS (Serbest Oksijen Türevleri) ve LOPs (Lipid Oksidasyon Türevleri)'lara dönüşür (Schaub, 2003). ozonoid'ler içinde en etkili ve çoklu biyolojik etkileri oluşturan moleüller peroksid'lerdir.

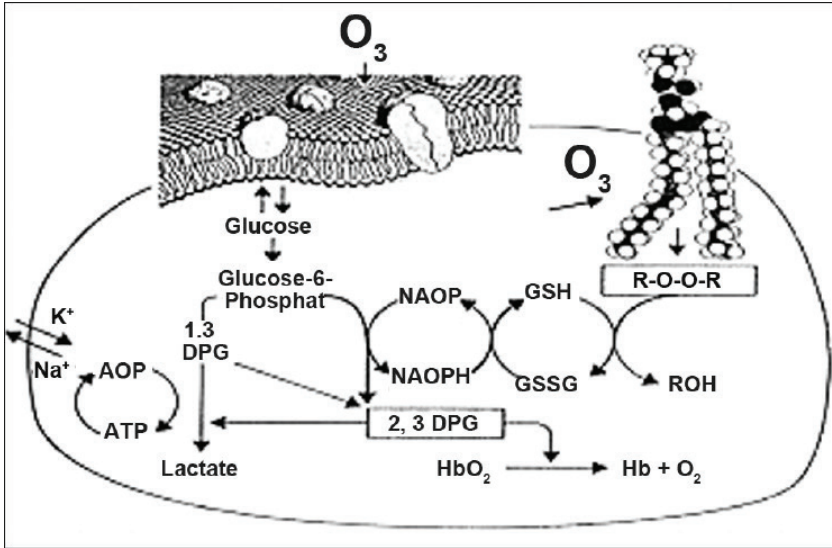
Ozon, H_2O_2 oluşmasına neden olur. H_2O_2 'in O_3 'un tedavi edici etkinliklerinin en azından bir kısmından sorumlu, ozonun ikincil habercisi gibi davrandığı kabul edilmektedir. Ozonun etkili olabilmesi için konsantrasyonu H_2O_2 düzeyinde artma sağlamalı ve LOPs'ları biyolojik etki noktalarını tetiklemeli. Plazma konsantrasyonu artan H_2O_2 kolayca hücre içlerine diffüze olarak; eritrosit, lökosit ve endotelial gibi hücrelerde çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin yapımını da artırır (Di Paolo, Bocci, & Gaggiotti, 2004; Travagli et al., 2010).

Ozonun, polyunsaturated fatty acids (PUFAs) ile reaksiyonu en önemlidir ve sonuç olarak önemli habercilere; H_2O_2 ve LOPs ürününe dönüşür. LOP olarak en çok bilinenler; Lipoperoksil radikaller (ROO) ,

Hidroperoksitler(R-OOH),aldehid yapıda son ürün Malondialdehid(MDA), izoprostan, akenler ve 4- Hidroksinonenal (4-HNE)'dir (Travagli et al., 2010).

2.1.1. Medikal ozonun fizyolojik etkileri

Ozon uygulaması, organizmada çoklu fizyolojik yanıt oluşmansa neden olur. Medikal ozon kana verilince ROS (erken etkili) oluşarak eritrositlerde fleksibilitayı artırarak kapillerlerden geçişini kolaylaştırır. Kan ozonlama sonrası total antioksidan durumu (TAS) ve plazma protein tiyol grupları (PTG) sırasıyla % 20 ve% 25 azalırken, tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) beş kata kadar artar. Hemoliz artışı, eritrosit zarının diğer substratlara kıyasla korunur. Bu, O_3 ayrışımının bir yan ürünü olarak hidrojen peroksitin, sitokin indüksiyonu için bir haberci görevi gördüğü düşünülmektedir (Bocci, Valacchi, Corradeschi, & Fanetti, 1998).Bu arada bazı enzimleri okside ederek glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G-6PD) enziminin anahtar rol oynadığı pentoz fosfat yolunu aktive eder. Glikoliz hızlanır ve ATP artar. Dahası 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) artar ve hemoglobinin dokulara oksijen bırakması kolaylaşır. Böylece dokular daha rahat oksijenlenir ve özellikle iskemik dokularda perfüzyon düzelir. (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Ozonun Alyuvarda Oksijen Metabolizması Üzerindeki Etkisi(Elvis & Ekta, 2011)

Oksijen metabolizmasında; Ozon tedavisi, kırmızı kan hücresi glikoliz oranında artışa neden olur. Bu, dokulara salınan oksijen miktarında bir artışa yol açan 2,3-difosfogliseratın uyarılmasına yol açar. Ozon, ATP üretimini uyarak piruvatın oksidatif karboksilasyonunu artırarak Krebs döngüsünü aktive eder. Aynı zamanda, NADH'da önemli bir azalmaya neden

olur ve sitokrom c'yi oksitlemeye yardımcı olur. Serbest radikal temizleyiciler ve hücre duvarı koruyucuları olarak işlev gören glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin üretiminin uyarılması görevi vardır: Prostacyline, bir vazodilatördür ve üretimi O_3 ile indüklenir (Elvis & Ekta, 2011).

Ozon (O_3) mevcudiyetinde, heparinin doza bağlı bir trombosit agregasyonunu desteklediğini, sitrat ile Ca^{2+} + şelasyonundan sonra trombosit agregasyonunun neredeyse ihmal edilebilir olduğunu göstermiştir. Burada, gerçekten önemli ölçüde daha yüksek miktarda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta1 (TGF-beta1) ve interlökin-8'in (IL-8) heparinize trombosit ozonlanmasından sonra doza bağlı bir şekilde salındığı gösterildi. Bu bulgular, O_3 otohemoterapisi (O_3 -AHT) ile tedavi edilen kronik ekstremitte iskemisi olan hastalarda, torpid ülserlerin iyileşmesini açıklayabilir (Valacchi & Bocci, 1999).

ROS ayrıca lökositlere etki ederek immun sistemin uyarılmasını sağlarken öte yandan trombositlere etki ile büyüme faktörlerinin salınmasına sebep olur (Rowland, 2006).

LOPs endotelden nitritoksit (NO) salınmasına etki ederek vazodilatasyon ve kan akımı düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca kemik iliğine etki ederek oksidatif strese dayanıklı eritrositler ve aktivasyonunda artış gözlenen kök hücre üretimini artırır. Diğer organlara etki ederek antioksidan enzimlerin miktarında artış sağlar (Rowland, 2006).

İmmun sistem aktivasyonunda: 30 ila 55 $\mu g / cc$ konsantrasyonunda uygulanan ozon, interferon üretiminde en yüksek artışa ve tümör nekroz faktörü ve interlökin-2'nin en yüksek çıktısına neden olur. İnterlökin-2 üretimi, müteakip immünolojik reaksiyonların bir dizisini başlatır (Elvis & Ekta, 2011; Fan et al., 2019).

Kronik hastalıklarda adezyon molekülleri, dolaşımdaki inflammatuar hücrelerini inflamasyon alanına çeker. Bu moleküllerin (intrasellüler adezyon molekül-1, E-selektin) gen ekspresyonundan sorumlu olan NFkB, H_2O_2 dozu ile kontrol edilebilmektedir. Ozon terapiyle üretilen H_2O_2 , düşük dozda NFkB'yi artırır, yüksek dozda baskılar. Böylece NFkB aktiflenir ve nükleusa ulaşarak, proinflammatuar Th1- fenotip hücrelerde; IL1, IL2, IL18, INFalfa, TNFalfa ve Th2-fenotipik hücrelerde; IL3, IL4, IL5, IL10, TGFbeta1, doza bağlı immun-inflamatuar yanıtta sorumlu bazı genlerin regülasyonunu sağlar (Bonizzi & Karin, 2004; Fan et al., 2019; Naldini, Carraro, Silvestri, & Bocci, 1997).

Ozon tedavisinin , sklerodermalı hastadalardaki yaralarda iyileştirici etkisinin olup olmadığı, endotelin-1 tip A reseptör (ETAR) otoantikorlarının ekspresyon seviyelerini belirleyerek mümkün olabilir (Hassanien, Rashad, Mohamed, Elawamy, & Ghaly, 2018).

Diyabetik komplikasyonlar vücuttaki oksidatif stresle ilişkilendirilir: Ozonun, glisemi düzeyini etkileyen antioksidan sistemini aktive ettiği bulunmuştur. Ozon süperoksit dismutazı aktive ederek organik peroksit seviyelerinin normalize edilmesi ile oksidatif stresi önlenir (Hazucha, Bates, & Bromberg, 1989; Martinez-Sanchez et al., 2005). Ampirik uygulamalar; ozonlanmış otohemoterapinin aterosklerotik hastalarda kronik ekstremit iskemisi semptomlarını (istirahatte kas ağrısı, aralıklı klodikasyon, vb.) belirgin bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir, ancak etki mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır.

Nörolojide; O_3 'un tek bir deri altı enjeksiyonu, siyatik sinirinin ikiye bölünmüş sinir yaralanması olan farede, nöropatik ağrıyı azalttığı bulunmuştur. Bu etki mekanizması henüz açık değildir, ancak O_3 uygulanınca, ağrı bakımında önemli rol oynayan genlerin ekspresyonunu regüle ettiği gözlenmiştir (Fuccio et al., 2009).

2.1.2. Medikal ozonun antienfektif etkisi

Bir invitro çalışmada, ozonun; *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* konsantrasyonlarını hem kuru hem de ıslak örneklerde azalttığı, bu sebeple iyi bir dezenfektan olduğu gösterildi (Johansson, Claesson, & van Dijken, 2009).

Ozon, *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacilli casei* ve *Streptococcus mutan*ların neden olduğu ağız içi enfeksiyonları tedavi etmek için etkili bir antibakteriyel madde olarak kullanıldı. Yaklaşık 60 sn maruz kalma% 99,9 öldürme verimi sergilendi, ancak böyle uzun bir süre maruz kalma, tükürük proteinlerinin bozulduğunu gösterdi. Bu nedenle, 10 sn ile 30 sn arasında maruz kalmanın, önemli sayıda bakteri öldürmede etkili olduğu kanıtlandı (Johansson et al., 2009).

Ozon tedavisi, bakteriyel hücre zarının bütünlüğünü fosfolipidlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu ile bozar. Mantarların belirli aşamalarda hücre büyümesini inhibe eder. Viral kapsidin peroksidasyonu ile virüs-hücre temasını bozar ve üreme döngüsünü kırar. Virüslerin işgaline karşı hücrelerin savunmasız kalmasını sağlayan enzim bozar, onları oksidasyon ve vücuttan atılmaya karşı duyarlı hale getirir (Elvis & Ekta, 2011).

Antikoagülan olarak kullanılan heparinin, 5 mM $CaCl_2$ ilavesi ile hemolizde sadece mütevazı bir artışla lökositler tarafından sitokin üretimini desteklediğini gösterdi. Yüksek plazma seviyelerde glikoz, glutatyon ve askorbik asit sitokin verimini azaltır, çünkü bu bileşikler antioksidanlar gibi davranır ve ozonun indüklemeye aktivitesini söndürür. Heparinize ve Ca^{2+} destekli kan ile otohemoterapi, gönüllülerde herhangi bir yan etki göstermedi (Bocci, Luzzi, Corradeschi, Paulesu, & Di Stefano, 1993).

H₂O₂ üretimi, hem biyokimyasal (heksoz monofosfat şantı) hem de immünolojik (NF-kB transkripsiyon faktörü) mekanizmalarının aktifleştirilmesinde çok önemli olsa da, lipid oksidasyon ürünlerinin (LOP) rolü araştırılmaya devam etmektedir. Burada, bazı sitokinlerin (TNF-alfa) küçük fakat tutarlı bir indüksiyon olduğunu gösterildi. IFN-gama ve IL-2 miktarı, insan kanı, doğrudan kanda 100 mikrogram / ml'ye kadar O₃ konsantrasyonlarına maruz kaldığında etkilenir. Öte yandan, doku kültürü ortamındaki izole edilmiş kan mononükleer hücreleri (PBMC), nispeten daha düşük O₃ konsantrasyonları ile proliferasyon endeksinin kademeli olarak azaltılmasıyla gösterildiği gibi, O₃'ün oksidan etkisine karşı çok daha duyarlıdır. Genel olarak, bu sonuçlar, O₃ toksisitesinin çoğunun, güçlü antioksidan kan sistemi tarafından etkisizleştirildiği kavramını desteklemektedir (Bocci, Valacchi, Corradeschi, Aldinucci, et al., 1998; Fan et al., 2019).

Ozonlanmış serumla tedavi; doza bağlı bir tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve protein tiyol gruplarında (PTG) bir düşüşe neden olur. Bununla birlikte, kontrol veya oksijenli numune ile karşılaştırıldığında, nitrik oksit (NO) üretiminde önemli ve sabit bir artış vardır; bu, L-arginin (20 mikromM) ilavesiyle belirgin şekilde artırılır ve NO inhibitörü L-NAME (20 mM) varlığında inhibe edilir. Ozonun ana aracısı H₂O₂'dir. Dahası, 24 saat inkübasyon sırasında endotelin 1 (ET-1), E-selektin ve İnterlökin 8 (IL-8) üretimi değerlendirildiğinde; ozonlamanın, IL-8'i arttırdığı, E-selektini inhibe ettiği ve ET'yi zorlukla değiştirdiği anlaşıldı. Ozonlu kanın yeniden infüzyonunun, NO salınımını artırarak iskemik bölgelerde vazodilatasyona neden olabileceği ve hipoksiyi azaltabileceği anlaşılmaktadır (Valacchi & Bocci, 2000).

Serbest radikal hasarının birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir; örneğin ilerici ve kümülatif yaralanmalar, serbest radikallerin normal veya anormal metabolik süreçleriyle ilişkilidir. Superoksit dismutaz (SOD) aktivitesi vücudun antioksidan kapasitesini ve oksidasyon dengesini yansıtan ana süperoksit anyon, radikal süpürücü enzimdir. Bu enzim, süperoksit radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksit dönüşümünü katalize eder ve hücrel immün hasarına karşı koruyan süperoksit anyon radikallerini temizler. SOD içeriği periferik sinir dokularındaki serbest radikalleri temizleme kapasitesinin önemli bir göstergesidir ve SOD aktivitesi inflamasyon ve otoimmün hastalıklar ile yakından ilişkilidir (Niu et al., 2018).

IL-1β ve IL-18 üretiminden sorumlu sitozolik bir kompleks olan NLRP3, COVID-19 gibi viral enfeksiyonlarda, inflamasyonun başlangıcında ve inflamasyon sırasında çok önemli bir rol oynar. Ozon, anti-inflamatuvar aktivitesini NLRP3 inflamatuvarının modülasyonu yoluyla gösterir. Bu yolla, NLRP3 aracılı iltihabı hafifletebilir, Nrf2'nin antioksidan

aktivitesini artırabilir ve apoptozu inhibe edebilir. COVID-19'dan etkilenen hastalarda meydana gelebilecek akut koroner sendromlardan ve akciğerlerinde oluşabilecek iskemi reperfüzyon hasarından koruyabilir (Wang et al., 2018).

Literatürde giderek artan sayıda rapor, medikal ozonun, COVID-19 hastalarının tedavisinde, ağrı ve semptomların iyileştirilmesinde, solunum parametrelerinde, inflamatuvar ve pıhtılaşma belirteçlerinde ve genel sağlık durumunda teşvik edici sonuçlarla kullanıldığını göstermektedir. böylece hastaların hastaneye yatış ve yoğun bakımda kalma sürelerini önemli ölçüde azaltır (Chirumbolo et al., 2021).

Ozon (O_3) gazının solunmasının akciğerler için toksik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, son kanıtlar uygun yollardan ve küçük dozlarda uygulanmasının paradoksal olarak endojen oksidatif stresi azaltabildiği ve hatta adaptif bir reaksiyonu indükleyebileceğini göstermektedir. COVID-19 pnömonisinde, akciğer dokuları için oksidatif stresin de oldukça zararlı olduğu görülüyor. Şiddetli COVID-19'un akciğer dokuları üzerindeki yıkıcı etkilerine karşı koymak için ozon tedavisi önerilmektedir (Izadi et al., 2021).

2.2. Medikal Ozon Kullanım Şekilleri

Tıbbi ozon lokal-parenteral yolla kullanılabilir. Ozonun çeşitli uygulama yöntemleri tek başına O_3 olarak yada daha güçlü etki sağlamak için birkaç yöntem ile birarada(ör: PRP+ O_3) uygulanabilir. Ozon tedavisi son derece güvenlidir - 100.000 işlemde komplikasyon oranı yalnızca % 0,7'dir. Hemen hemen bildirilen tüm bu komplikasyonlar yanlış uygulamaya bağlıdır (Rowen, 2018a).

En çok ozon verilmiş şekli “majör oto hemoterapi” dir. Bu yöntem “hiperbarik ozon tedavisi” (HBO_3) adı verilen bir prosedürle geliştirilmiştir. Bu yöntemde, genellikle hatadan venöz yolla 200 mL kan vakumlu cam şişeye çekilir ve heparine edilir. 30-70 ug/ml ozon gazı, mutlak 2 atmosfer (ATA, 2.066 kg / cm²) basınç altında bu şişe içine pompalanır. Daha sonra hastaya venöz yolla geri verilir Alman doktor Horst Kief tarafından geliştirilen bu yöntem, gaz ve kanın daha iyi karıştırılmasını, tedavinin daha hızlı uygulanmasını ve çözünmüş oksijen gazının ilave faydalı etkilerini sağlar (Rowen, 2018a).

Medikal ozon kullanma yöntemleri;

1. Majör Otohemoterapi (MAHT)

Hastadan venöz kan alınır, ozonlanır ve tekrar venöz yolla verilir.

Bilimsel araştırmalarda en çok kullanılan yöntemdir.

2. Minör Otohematerapi (MiAHT)

Hastadan alınan venöz 2-5 ml lik kan aynı hacimde ozonla muamele edilip intramusküler olarak uygulanır..

3. Paravertebral, İntra diskal ve intraartiküler (eklem içi) enjeksiyon

a)Paravertebral

Omurganın 2 cm lateralinden infiltrasyon yapılır.

b) İntraartiküler (eklem içi) tedavi

Eklem büyüklüğüne ve hasta yaşına göre verilecek gaz hacmi belirlenir

c) Disk içi Tedavi

Mobil radyolojik görüntüleme veya floroskopik kontrol ya da BT altında uygulanabilir.

4. Peridural tedavi (translaminar)

Çok sayıda disk hernisi olduğunda, ameliyathane şartlarında uygulanabilir

5. Ozon Torbası

Kronik yaralarda ve cilt hastalıklarında kullanılır.

6. Subkutanöz (deri altı) uygulama

Nöropatik ağrının tedavisinde de etkilidir, selülitte, kozmetik amaçlarla kullanılabilir

7. Ozon Kupa

Kupa uygulama sırasında kupa içine gaz verilerek uygulanır

8. Fistüllerde insüflasyon

Fistül ağzından direkt uygulama yapılır

9. Oftalmolojik

Oftalmolojik olgularda (keratit, korneal ülserler, konjunktivit ve göz yanıkları), göz çevresine göre ayarlanmış özel bir gözlük ataşmanı kullanılmaktadır.

10. Vajinal insüflasyon

Vajinal enfektif hastalıklarda direkt yada ozonlanmış su ile uygulama yapılır

11. Vezikoüretal insüflasyon

Tedavi edilecek olguya göre, mesane veya üretra içerisinde uygulanır.

12. Otik (kulağa) uygulama

Kulak zarının sağlam olduğunu kontrol edilmelidir.

13. İntratsiler yol

12 yaşından büyük hastalarda güvenli bir yoldur.

14. Tetik noktalarında ve akupunkturda ozon mikro-dozları

Genel kural olarak, tetik noktaları kaslarda ve sıklıkla derinde bulunmaktadır ve dolayısıyla, uygulama kas içi olmalıdır.

Akupunktur noktaları veya refleksoloji alanlarında, uygulama deri içidir

15. Su, yağ ve ozonlanmış kremlerle topikal uygulama

Yaralara, ülserlere ve çeşitli enfekte lezyonlara uygulanır.

16. Ozonlanmış Salin (Serum Fizyolojik) Çözeltisi

Zorunluluk yoksa tercih edilmemeli

17.Rektal insüflasyon (Sadece rektal yolla yapılan **sistemik** uygulamadır.) (Rowland, 2006). Bu yöntemler hasta ve hastalık özellikleri göz önüne alınarak seçilmeli, uygun dozlarda uygulanmalıdır (V. A. Bocci, 2006; Tirelli et al., 2019).

2.3. Dikkat Edilmesi Gerekenler

Endikasyon tam konulmalı, kontrendikasyon olup olmadığı sorgulanmalı. Uygulamalarda steriliteye dikkat edilmeli ve uygun yöntem seçilmeli. Ekipman güvenlik şartlarına uygun seçilmeli. Uygulayıcı, ozon tedavisi konusunda yetkin olmalı. Ozonun en toksik olduğu akciğer ve göz gibi organlara direk temas etmesini önleyici tedbir alınmadan tedavi başlanmamalı. Uygulama sonrasında, abdomenin alt tarafında sıcaklık hissi, iştah açılması ve uyku hali görülebilir. Bu tip hastalar daha dikkatle takip edilmeli gerekirse doz azaltılmalı (V. A. Bocci, 2006; Tirelli et al., 2019).

2.4. Ozon Terapi İçin Kontrendikasyon

Bazı durumlarda ozon terapisi uygulanması sakıncalı olabilir (V. A. Bocci, 2006).

Bu durumlar;

- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği (favizm),
- Özellikle erken dönem olmak üzere hamilelik,
- Anjiyotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görenler,

- Hipertiroidi,
- Kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar
- Ozona reaksiyon gösteren astım hastaları
- Hipokoagülasyon durumları,
- Akut alkolik psikoz,
- Kramp sendromu,
- Akut pankreatit,

3. Ozonun Klinikte Kullanımı

3.1. Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanım

Ozon tedavisinin immunsitumulasyon, analjezi ve antimikrobiyal etkileri vardır (Amin, 2018). Bununla ilgili olarak; Robert Jay Rowen'in 2018 yılında yaptığı bir olgu sunumunda, dermatomiyozit tanısı almış 48 yaşındaki bir hastayı incelemiştir. Hastaya lokal ve sistemik ozon tedavisi uygulamış ve klinik bulgulara ciddi gerileme olduğunu tespit etmiştir (Rowen, 2018b).

Kronik tekrarlayan aftöz stomatit (CRAS), oral mukozanın kronik, inflamatuvar, ülseratif hastalıkları grubuna aittir. Kovach ve arkadaşları, kronik tekrarlayan aftöz stomatit oluşturulmuş erkek tavşanlarla yaptıkları bir çalışmada, deney grubuna ozon tedavisi uyguladılar. Histolojik incelemede; ozon tedavisinin inflamasyonu ve ödemi azalttığı, yumuşak doku yara iyileşmesinde faydalı olduğunu gözlemlediler. Sonuçlar, ozon tedavisinin kronik rekürren aftöz stomatitte tedavi edici olabileceğini ortaya koydu (Kovach, Kravchenko, Khotimska, Nazaryan, & Gargin, 2017).

Amin (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, oral kandida enfeksiyonu oluşturulan ratlarda ozon tedavisi ve farklı medikal tedavi seçenekleri karşılaştırılmıştır. İntraperitoneal ozon enjekte edilen grubun histolojik incelemesinde ozon terapisinin en az diğer tedaviler kadar etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Ozon doğrudan Nrf2'ye etki eder ve SARS-CoV-2 reseptörleri ile teması önleyerek endojen COVID-19 replikasyonunu bloke etmek için önemli bir fizyolojik mekanizma olabilir (Cattel et al., 2021).

3.2. Eklem Patolojileri Ve Ağrı Tedavisinde

Ozonun medikal kullanımı, sırt ağrıları için destekleyici tedavi sunan farmakolojik bir maddedir. Sıklıkla kullanılan minimal invazif bir yöntemdir (Andreula et al., 2003). Medikal ozon, disk hernilerinde; fıtıklaşmış diskin hacmin azalmasını ve baskı yaptığı sinir kökünün rahatlamasını sağlar. Dahası, antienflamatuvar ve analjezik etkisi sayesinde ağrıyı azaltır (Bocci et al., 1993; Niu et al., 2018).

Genel popülasyonda lomber disk herniasyonu ile ilişkili bel ağrısı yaygındır; yaşam kalitesinde belirgin bir azalma ve ekonomik yük vardır. Konservatif tedaviye dirençli hastalar ek tedavi ve seçenek olarak minimal invaziv girişimler isterler. Ozon tedavisi, potansiyel analjezik ve anti-enflamatuar etkisi nedeniyle alternatif olarak önerilir. Ozon tedavisi uygulamasıyla birlikte ağrı ve fonksiyonel skorlarda bir iyileşme bildirilmiştir (Costa, Linhares, Ribeiro da Silva, & Neves, 2018).

Costa ve arkadaşları, ayrıca ozon tedavisinin diz osteoartriti üzerindeki etkinliğini yaptıkları araştırmada; Ozon tedavisinin, hyaluronik asitle birleştirildiğinde; kısa vadede plaseboya kıyasla etkili olduğunu bulmuşlardır (Costa, Rodrigues-Manica, et al., 2018).

Eklem içi ozon uygulamasının, diz osteoartriti ile ilişkili ağrının tedavisinde isteğe bağlı olarak etkili bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (Arias-Vazquez et al., 2019).

Ayrıca, Lomber disk hernisi (LDH) için ozon tedavi mekanizmasının, humoral immünitinin baskılanması olduğu düşünülecek yapılan çalışmada; LDH'li hastalarda IgG ve IgM ve VAS skorlarının, tedaviden sonra azaldığı, tıbbi ozonun otoimmün oluşumunu ve gelişimini engellediği, inflammatuar tepkiler ve klinik semptomları hafiflettiği gösterildi (Niu et al., 2018).

Vücutta “yaygın ağrı” temel semptomu olan Fibromiyalji hakkında Tirelli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; ozon terapinin etkili olduğunu buldular. Hastaların %70 inde semptomların %50 den fazla iyileşme olduğunu ve yan etkiye rastlanmadığını bildirdiler (Tirelli et al., 2019)

3.3. Kronik Yara Tedavisinde

Birkaç çalışma, diyabetik ayak ülseri gibi kronik yaraları olan hastalarda tıbbi ozon (O₃) tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini kanıtlamıştır (Elvis & Ekta, 2011; Liu et al., 2015; Wainstein, Feldbrin, Boaz, & Harman-Boehm, 2011).

Kronik alt ekstremitte ülserleri (CLEU) olan hastalar, perfüzyon bozukluğu, anjiyopati ve nöropati nedeniyle, bacak hissi kaybı ve ayak deformitesi yaşarlar. Yara iyileşmesinin inhibisyonunda rol oynayan gram pozitif ve gram negatif organizmaların davranışı, tedavi sırasında antibiyotik direnci olduğunu göstermiştir (Mantey et al., 2000). Bu nedenle, kan perfüzyonunu arttırmak ve lokal enfeksiyonu baskılamak, Kronik alt ekstremitte ülserleri tedavisinin temel amacı olarak bilinir.

Kronik alt ekstremitte ülserleri tedavisi için otohemoterapi, insüflasyon ve lokal uygulama gibi farklı tıbbi O₃ uygulama yöntemleri geliştirildi (V. A. Bocci, 2006; Zhang et al., 2014). Ozon tedavisinin; antioksidan enzim stimülasyonu, büyüme faktörü aktivasyonu, lokal kan perfüzyonunu artır-

ma ve antibakteriyel aktivite göstermesi, kronik yara iyileşmesinde faydalı rolleridir (Bocci, Borrelli, Travagli, & Zanardi, 2009; Zhang et al., 2014).

Diyabetik ayak ülseri, diyabet hastalığının tedavisi pahalı ve zor olan komplikasyonlardan biridir. Bu problem morbidite ve hatta ölüme neden olabilir. Ozon, hücrel metabolizmayı optimize edebilen bir gazdır ve antioksidan ve antibakteriyel etkileri nedeniyle, diyabetik ayak ülserinin daha iyi iyileşmesine yardımcı olabilir. Diyabetik Ayak ülseri tedavisinde, ozon kullanım metodlarının kombine edilmesi ile enfeksiyon ve amputasyon oranındaki azalmada, ozon tedavisinin etkinliğini desteklemektedir (Izadi et al., 2019).

O₃ tedavisinin kronik yaralı olgularda yaşam kalitesini iyileştirmek için güvenli, verimli ve oldukça potansiyel bir terapötik yöntem olabileceği kanıtlanmıştır (Izadi et al., 2018).

4. Sonuç

Ozon terapi, potansiyeli henüz yeterince bilinmemekle birlikte birçok hastalığın ve rahatsızlığın gidişatını değiştirebilir. Ozon terapinin özellikle diyabetik ayak iskemik yaralar ve periferik vasküler hastalıklarda faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Izadi et al., 2019; Smith, Wilson, Gandhi, Vatsia, & Khan, 2017).

Kanın ozonlanması, birçok ülkede viral hastalıkların tedavisi için izlenen tıbbi bir prosedür olduğundan, bu çalışma hem biyolojik olarak hem de yararlı sonuçlar verebilecek yeni bir araştırma ve pratik terimler alanı açabilir (Bocci & Paulesu, 1990; Elvis & Ekta, 2011)

Günümüzde, antibiyotiklere direnç geliştiği ve etkinliklerinin azaldığı kültür antibiogramlarda görülmektedir. Kronik ağrı tedavisinde ise, kullanılan ilaçların miktar ve süresi çok uzamakta, bu da başta böbrek hasarı olmak üzere ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Romatizmal ve kronik ağır hastalıklarda kortizon içerikli ilaç kullanımı artmaktadır. Sanayileşme ve sedanter yaşam, hastalıklara sebep olmakta ve tedavilerin etkisini zayıflatmaktadır.

Yeni tedavi arayışları giderek artmaktadır ve ozon tedavisi, yeni bir yöntem olarak oldukça fazla yer bulmaktadır. Ancak, bir taraftan toksik olduğu bilinen diğer bir taraftan da etkileri ve doz-cevap çeşitliliği çok olan bir yöntem olması, şüpheleri de beraberinde getirmektedir.

Ozonun hem terapötik etkinlik hem de güvenlik açısından onaylanması, yetkili klinik çalışmalarla elde edilen sonuçlara bağlı olacaktır. Bu çalışmalar daha çok; çift-kör ve/veya örnekleme büyük randomize klinik çalışmalar içermelidir.

Kaynaklar

- Amin, L. E. (2018). Biological assessment of ozone therapy on experimental oral candidiasis in immunosuppressed rats. *Biochem Biophys Rep*, 15, 57-60. doi:10.1016/j.bbrep.2018.06.007
- Andreula, C. F., Simonetti, L., De Santis, F., Agati, R., Ricci, R., & Leonardi, M. (2003). Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(5), 996-1000.
- Arias-Vazquez, P. I., Tovilla-Zarate, C. A., Hernandez-Diaz, Y., Gonzalez-Castro, T. B., Juarez-Rojop, I. E., Lopez-Narvaez, M. L., . . . Legorreta-Ramirez, G. (2019). Short term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: A Meta-analysis. *PM R*. doi:10.1002/pmrj.12088
- Bialoszewski, D., Pietruczuk-Padzik, A., Kalicinska, A., Bocian, E., Czajkowska, M., Bukowska, B., & Tyski, S. (2011). Activity of ozonated water and ozone against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Med Sci Monit*, 17(11), BR339-344.
- Bocci, V. (2004). Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*, 13(1), 3-11. doi:10.1080/0962935062000197083
- Bocci, V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol*, 216(3), 493-504. doi:10.1016/j.taap.2006.06.009
- Bocci, V., Borrelli, E., Travagli, V., & Zanardi, I. (2009). The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*, 29(4), 646-682. doi:10.1002/med.20150
- Bocci, V., Luzzi, E., Corradeschi, F., Paulesu, L., & Di Stefano, A. (1993). Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res*, 12(2), 121-126.
- Bocci, V., & Paulesu, L. (1990). Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*, 75(6), 510-515.
- Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., Aldinucci, C., Silvestri, S., Paccagnini, E., & Gerli, R. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents*, 12(3), 67-75.

- Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., & Fanetti, G. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm*, 7(5), 313-317. doi:10.1080/09629359890820
- Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*, 37(4), 425-435. doi:10.1016/j.arcmed.2005.08.006
- Bonizzi, G., & Karin, M. (2004). The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol*, 25(6), 280-288. doi:10.1016/j.it.2004.03.008
- Cattel, F., Giordano, S., Bertiond, C., Lupia, T., Corcione, S., Scaldaferrì, M., . . . De Rosa, F. G. (2021). Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res*, 291, 198207. doi:10.1016/j.virusres.2020.198207
- Chirumbolo, S., Valdenassi, L., Simonetti, V., Bertossi, D., Ricevuti, G., Franzini, M., & Pandolfi, S. (2021). Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int Immunopharmacol*, 96, 107777. doi:10.1016/j.intimp.2021.107777
- Clavo, B., Perez, J. L., Lopez, L., Suarez, G., Lloret, M., Rodriguez, V., . . . Gunderoth, M. (2003). Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med*, 9(2), 251-256. doi:10.1089/107628003322490698
- Costa, T., Linhares, D., Ribeiro da Silva, M., & Neves, N. (2018). Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port*, 43(3), 172-181.
- Costa, T., Rodrigues-Manica, S., Lopes, C., Gomes, J., Marona, J., Falcao, S., & Branco, J. (2018). [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta Med Port*, 31(10), 576-580. doi:10.20344/amp.10330
- Di Paolo, N., Bocci, V., & Gaggiotti, E. (2004). Ozone therapy. *Int J Artif Organs*, 27(3), 168-175.
- Di Paolo, N., Bocci, V., Salvo, D. P., Palasciano, G., Biagioli, M., Meini, S., . . . Gaggiotti, E. (2005). Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs*, 28(10), 1039-1050.
- Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*, 2(1), 66-70. doi:10.4103/0976-9668.82319
- Fan, H., Gao, Z., Ji, K., Li, X., Wu, J., Liu, Y., . . . Zhao, F. (2019). The in vitro and in vivo anti-inflammatory effect of osthole, the major natural coumarin

from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss, via the blocking of the activation of the NF-kappaB and MAPK/p38 pathways. *Phytomedicine*, 58, 152864.
doi:10.1016/j.phymed.2019.152864

Fitzpatrick, E., Holland, O. J., & Vanderlelie, J. J. (2018). Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*, 15(4), 633-644. doi:10.1111/iwj.12907

Folinsbee, L. J. (1981). Effects of ozone exposure on lung function in man: a review. *Rev Environ Health*, 3(3), 211-240.

Fuccio, C., Luongo, C., Capodanno, P., Giordano, C., Scafuro, M. A., Siniscalco, D., . . . Berrino, L. (2009). A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*, 603(1-3), 42-49. doi:10.1016/j.ejphar.2008.11.060

Hassanien, M., Rashad, S., Mohamed, N., Elawamy, A., & Ghaly, M. S. (2018). Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port*, 43(3), 210-216.

Hazucha, M. J., Bates, D. V., & Bromberg, P. A. (1989). Mechanism of action of ozone on the human lung. *J Appl Physiol* (1985), 67(4), 1535-1541.
doi:10.1152/jappl.1989.67.4.1535

Izadi, M., Bozorgi, M., Hosseini, M. S., Khalili, N., & Jonaidi-Jafari, N. (2018). Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine (Baltimore)*, 97(48), e12505.
doi:10.1097/MD.00000000000012505

Izadi, M., Cegolon, L., Javanbakht, M., Sarafzadeh, A., Abolghasemi, H., Alishiri, G., . . . Ghazale, A. H. (2021). Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol*, 92, 107307. doi:10.1016/j.intimp.2020.107307

Izadi, M., Kheirjou, R., Mohammadpour, R., Aliyoldashi, M. H., Moghadam, S. J., Khorvash, F., . . . Khalili, N. (2019). Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr*, 13(1), 822-825. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.060

Johansson, E., Claesson, R., & van Dijken, J. W. (2009). Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. *J Dent*, 37(6), 449-453.
doi:10.1016/j.jdent.2009.02.004

- Kovach, I., Kravchenko, L., Khotimska, Y., Nazaryan, R., & Gargin, V. (2017). Influence of Ozone Therapy on Oral Tissue in Modeling of Chronic Recurrent Aphthous Stomatitis. *Georgian Med News*(264), 115-119.
- Liu, J., Zhang, P., Tian, J., Li, L., Li, J., Tian, J. H., & Yang, K. (2015). Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*(10), CD008474. doi:10.1002/14651858.CD008474.pub2
- Mantey, I., Hill, R. L., Foster, A. V., Wilson, S., Wade, J. J., & Edmonds, M. E. (2000). Infection of foot ulcers with *Staphylococcus aureus* associated with increased mortality in diabetic patients. *Commun Dis Public Health*, 3(4), 288-290.
- Martinez-Sanchez, G., Al-Dalain, S. M., Menendez, S., Re, L., Giuliani, A., Candelario-Jalil, E., . . . Leon, O. S. (2005). Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol*, 523(1-3), 151-161. doi:10.1016/j.ejphar.2005.08.020
- Naldini, A., Carraro, F., Silvestri, S., & Bocci, V. (1997). Hypoxia affects cytokine production and proliferative responses by human peripheral mononuclear cells. *J Cell Physiol*, 173(3), 335-342. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(199712)173:3<335::AID-JCP5>3.0.CO;2-O
- Niu, T., Lv, C., Yi, G., Tang, H., Gong, C., & Niu, S. (2018). Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Med Sci Monit*, 24, 1962-1969.
- Pryor, W. A., Squadrito, G. L., & Friedman, M. (1995). The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radic Biol Med*, 19(6), 935-941.
- Rowen, R. J. (2018a). Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report. *Med Gas Res*, 8(3), 121-124. doi:10.4103/2045-9912.241078
- Rowen, R. J. (2018b). Remission of aggressive autoimmune disease (dermatomyositis) with removal of infective jaw pathology and ozone therapy: review and case report. *Auto Immun Highlights*, 9(1), 7. doi:10.1007/s13317-018-0107-z
- Rowland, F. S. (2006). Stratospheric ozone depletion. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1469), 769-790. doi:10.1098/rstb.2005.1783
- Sanhueza, P. A., Reed, G. D., Davis, W. T., & Miller, T. L. (2003). An environmental decision-making tool for evaluating ground-level ozone-related health effects. *J Air Waste Manag Assoc*, 53(12), 1448-1459.

- Schaur, R. J. (2003). Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal. *Mol Aspects Med*, 24(4-5), 149-159.
- Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res*, 7(3), 212-219. doi:10.4103/2045-9912.215752
- Tirelli, U., Cirrito, C., Pavanello, M., Piasentin, C., Lleshi, A., & Taibi, R. (2019). Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(4), 1786-1788. doi:10.26355/eurev_201902_17141
- Travagli, V., Zanardi, I., Bernini, P., Nepi, S., Tenori, L., & Bocci, V. (2010). Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *Int J Toxicol*, 29(2), 165-174. doi:10.1177/1091581809360069
- Valacchi, G., & Bocci, V. (1999). Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm*, 8(4-5), 205-209. doi:10.1080/09629359990360
- Valacchi, G., & Bocci, V. (2000). Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm*, 9(6), 271-276. doi:10.1080/09629350020027573
- Wainstein, J., Feldbrin, Z., Boaz, M., & Harman-Boehm, I. (2011). Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther*, 13(12), 1255-1260. doi:10.1089/dia.2011.0018
- Wang, Z., Zhang, A., Meng, W., Wang, T., Li, D., Liu, Z., & Liu, H. (2018). Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. *Eur J Pharmacol*, 835, 82-93. doi:10.1016/j.ejphar.2018.07.059
- Wright, E. S., Dziedzic, D., & Wheeler, C. S. (1990). Cellular, biochemical and functional effects of ozone: new research and perspectives on ozone health effects. *Toxicol Lett*, 51(2), 125-145; discussion 119-123.
- Zhang, J., Guan, M., Xie, C., Luo, X., Zhang, Q., & Xue, Y. (2014). Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 273475. doi:10.1155/2014/273475



BÖLÜM 21

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE DİŞ MACUNLARI

Özlem AŞKAROĞLU¹, Esra KIZILCI²

1 Araş.Gör. Özlem AŞKAROĞLU
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
E-mail:ozlemaskaroglu23@gmail.com
2 Dr.Öğr.Üyesi Esra KIZILCI
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
E-mail:esra_ayhan85@hotmail.com

1.Giriş

Diş macunları oral hijyenin sağlanması ve ağız sağlığının korunması amacıyla en çok kullanılan kozmetik ve terapötik ajanlardan biridir. Toplumda diş çürüğünü önlemek, ağız ve diş sağlığını korumak amacıyla uygulanan bireysel yöntemlerden en etkili olanı diş fırçalama alışkanlığının kazandırılmasıdır. Bu nedenle günümüzde diş macunlarına olan ilgiyi giderek arttırmaktadır (1).

Diş macunları ve diş tozları M.Ö 3000-5.000 yıllarından beri kullanılmaktadır. Ancak bu dönemlerde diş macunlarında yüksek aşındırıcı özellik, kötü tat ve yüksek maliyet gibi sorunlarının olması nedeniyle kullanımı sınırlıydı.18.yüzyılın sonlarına doğru diş macunlarına köpürme etkisi yaratmak için boraks eklenmiş, 19.yüzyılda ise daha lezzetli olmasını sağlamak ve macunun kurummasını önlemek için gliserin eklenmiştir. 1873'te Colgate & Co tarafından diş macunu kutularda seri olarak üretilmiş ve kullanıma sunulmuştur (1,2).

1914'te İngilizlerin çürük önleyici özelliği olan sodyum florü diş macunlarına katması, diş macunları tarihinin atılımlarından biri olmuştur. 1956'da tüm ABD genelinde tanıtılan CREST diş macunu, dünyada ilk olarak pazarlanan flor içerikli diş macunu olmuştur ve 1960 yılında Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA), macunlarda flor tozlarının kullanımını onaylayarak , flor içeren diş macunlarının kullanımının küresel olarak yaygınlaşmasının önünü açmıştır (3).

1978'de Japonyadaki Sangi Co firması tarafından diş macunlarına minerin onarılmasına yardımcı olan hidroksiapatit eklenmiştir. Böylelikle firmanın kendi teknolojisini kullanarak ürettiği dünyanın ilk sentetik nano-hidroksiapatit içeren diş macunu 1980 yılında APADENT ismiyle piyasaya sürülmüştür (4).

Diş macunlarının etiketinde ürünü tanımlayan (örneğin: hassasiyet giderici diş macunu), kullanım sebebini anlatan (örneğin: hassasiyet gidermeye yardım etmek için), uyarıcı (örneğin: yüksek dozlarda ve sürekli olarak yutulması durumunda 6 yaşın altındaki çocuklarda daimi dişlerde renklenmeye sebebiyet verebilir) ve kullanımlarını anlatan (örneğin:, 6 yaş üzeri bireyler günde en az 2 defa dişlerini fırçalamalıdır) şeklinde açıklamalar bulunmalıdır.FDA, diş macunu üreticilerine diş macunu tüplerinin kapaklarının çocukların açamayacağı şekilde yapılmasını önermiştir (1).

Diş macunlarındaki mevcut eksiklikleri gidermek için yapılan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

2.Diş Macunlarının İçeriği

Diş macunları piyasada toz, macun ve jel olarak mevcuttur. Kozmetik ve terapatik etki sağlamak ve güzel tat vermek için geliştirilmişlerdir. Dışsal renklemelerin giderilmesinde etkilidir.

Diş macunlarının içeriğinde bulunan maddeler Tablo 1’de gösterilmiştir (1).

Tablo 1: Diş macunlarının içeriği

Diş macununun içeriğinde bulunan elemanlar	%
Nemlendiriciler	20-40
Su	20-40
Aşındırıcılar	20-40
Deterjanlar	1-2
Tatlandırıcılar	2
Bağlayıcı ajanlar	2
Terapötik ajanlar	5
Renklendiriciler ve koruyucular	1

2.1. Aşındırıcılar

Diş macunları yapısında bulunan aşındırıcılar, dişler üzerinde bulunan renklenmeleri gidermede fiziksel yolla işlev görürler. Aşındırıcılar dişler üzerinde meydana gelen renklenmelerinin kontrolünde zorunlu kullanımı olan maddelerdir (5).

Diş macunlarında yan etki olarak oluşabilecek en önemli problem, macunların büyük bir kısmını oluşturan aşındırıcılardan kaynaklanabilir. Bu tarz bir yan etki abrazyonların büyüklüğü ve sertliğine bağlı olarak mine, dentin ve sement dokularında bazı defektler şeklinde ve uzun sürede kötü sonuçlar doğurabilecek özellikte olabilir. Hasar meydana geldiğinde genellikle mine-sement sınırının hemen altında V şeklinde bir çentik olarak görülür. Çünkü mine; dentin ve semente göre yaklaşık 20 kat daha serttir (6).

Aşındırıcılar genelde mineye zarar vermez ancak dişin rengini matlaştırabilir. Bunu telafi etmek için diş macununun yapısına çeşitli parlaticılar eklenmiştir. Bu parlatma maddeleri genellikle alüminyum, kalay, magnezyum, kalsiyum ve zirkonyumdur. Kalsiyum karbonat ve silika gibi ajanların hem parlatma hem de aşındırıcı etkileri olabilir (7).

Aşındırıcı maddel, sıvıda çözünmeyen, inert, nontoksik ve tercihen beyaz olmalıdır. Diş macununun içeriğinde en yaygın kullanılan aşındırıcılar kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfattır. Fakat kalsiyum içerikli bu maddeler florürlerle olumsuz reaksiyona girmektedir. Bunların yanısıra kullanılan diğer aşındırıcılar silika, sodyum bikarbonat ve alüminadır (8).

Diş macunu içerisindeki aşındırıcı oranı arttıkça diş fırçalarına ve fırçalama tekniklerine verilmesi gereken önem artmaktadır. Yumuşak kılı diş fırçası ile dokulara fazla basınç uygulamadan yumuşak dokularda

yaralanmaya neden olmayan fırçalama teknikleri ile dişler fırçalanmalıdır. Fırça darbelerinin yönü ve sayısı bireyin tükürük özelliği gibi diğer faktörler de aşındırıcılık derecesini etkileyebilir (9).

2.2.Nemlendiriciler

Yalnızca diş tozu ve su içeren diş macunlarının sert olması ve raf ömrünün kısa olması gibi istenmeyen özellikleri vardır. Bu problemi çözmek ve diş macunlarına nem kazandırmak için formülasyona nemlendiriciler de eklenmiştir. İlave edilen nemlendiriciler diş macununun yapısını güçlendirerek ağızda daha iyi bir his bırakırlar. Ayrıca tatlandırıcı etkileri de olabilmektedir (10).

En yaygın olarak kullanılan nemlendiriciler:

- Sorbitol
- Gliserin,
- Propilen glikol
- Mannitol

Bunlar arasında gliserin ve sorbitol en **çok** tercih edilenlerdir.

Bu nemlendiricilerin toksik özelliği yoktur. Fakat varlıklarında küf veya bakterilerin üremesi gerçekleşebilir . Bu nedenle içeriğe koruyucu özelliği olan sodyum benzoat eklenmektedir. Nemlendiriciler diş macununun yoğunluğunu da temin ederler. Ama varlıklarına rağmen diş macununda katılaşma olabilmektedir. Bu problemi çözebilmek için inceltici ve bağlayıcı ajanların ilavesi gerekli olmuştur. Nemlendiricilerin yüksek konsantrasyonları, aynı zamanda koruyucu olarak fonksiyon görürler (1).

2.3.Sabun ve Deterjanlar

Sabunlar diş macunlarının içerisinde temizleme ajanları olarak kullanılmaktadır. Diş fırçası kılları, debris ve plağı yerinden kaldırırken sabunların köpürücü etkisinin yardımıyla gevşek materyalin uzaklaştırılması sağlanır. Mukoz membranı irrite edebilmeleri, diş macununun içeriğinde bulunan diğer maddelerle (kalsiyum) uyumsuz olabilmeleri, tatlarının kötü olması ve mide bulantısına sebep olabilmeleri gibi bazı dezavantajları vardır (1).

Deterjanların piyasaya çıkması ile sabunlar diş macunlarının yapısından hızlı bir şekilde çıkarıldılar. Günümüzde sodyum lauril sülfat (SLS) en yaygın kullanılan deterjandır. SLS; kararlı yapıdadır. Diş macunun diş yüzeyinde kolay akmasını sağlayan düşük yüzey gerilimine sahiptir. Nötral pH'da aktiftir. Tadının maskelenmesi kolaydır. Yapıdaki mevcut olan diğer malzemelerle uyumludur (1).

SLS' nin düşük dozları epitel hücre proliferasyonunu artırırken, yüksek dozları epitelyal atrofi ve hücre ölümüne yol açar. Barkvoll, çeşitli oral mukozal problemlere sahip hastaların, SLS içeren diş macunlarından kaçınmaları gerektiğini önermektedir. SLS'nin ticari olarak izin verilen diş macunu dozu %1-3'tür. Oral dokularda organopatik değişime yol açacak konsantrasyon aralığı ise %0.015- 1.5'tir (11).

2.4.Bağlayıcılar

Bağlayıcılar macunun tüpten kolaylıkla sıkılmasını ve diş fırçası üzerinde iyi görünüme sahip olmasını sağlayan, macunun stabilitesini ve kıvamını kontrol eden ajanlardır. Ayrıca diş macununun ağızda kolay dağılmasını sağlarlar. En yaygın olarak kullanılan bağlayıcılar carrageenates, aljinat, sodyum karboksimetilselüloz, magnezyum alüminyum silikat, sodyum magnezyum silikat, koloidal silikadır (10).

2.5.Tatlandırıcılar

Tat tüketicilerin diş macunu tercihinde büyük öneme sahiptir. Ağızda ferahlık, tazelik hissi bırakan ürünler tercih edilir. Diş macunu içeriğinde sıklıkla bulunan tatlandırıcılardan birisi çözülebilir sakkarindir. Ayrıca nane, anason, limon, tarçın, okalüptüs gibi maddelerde kullanılır. Bazı üreticiler timol ve mentol gibi yağlarda kullanılabilmektedir, bu yağlar ayrıca antibakteriyal özellik kazandırmaktadır. Ancak mentolün astım ve ürtikere sebep olabileceği bildirilmiştir (12).

İlk üretilen diş macunu formülasyonlarında bal ve şeker gibi tatlandırıcılar kullanılmıştır. Bu maddeler bakteriler tarafından fermente edilebilmesi nedeniyle sakkarin, siklamat, sorbitol ve mannitol gibi karyojenik olmayan ajanlar ile değiştirilmiştir. Sorbitol ve mannitol tatlandırıcı ve nemlendirici olarak ikili role sahiptir. Daha çok nemlendirici olarak kullanılan gliserinin de tatlandırıcı özelliği vardır (13).

Diş macununu gibi ürünlerde tatlandırıcı olarak kullanılan ksilitol bakteriler tarafından metabolize edilmez. Sıklıkla floridlerle kombine olarak kullanılan ksilitol başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunu kolaylaştırmaktadır (1).

2.6.Terapötik Ajanlar

Diş macunları, ağız sağlığının temininde yararlanılabilecek en uygun ağız hijyen ürünlerinden biridir. Yapısına pek çok farklı terapötik ajan eklenebilir.

- Çürük önleyici ve remineralize edici ajanlar
- Antiplak ve antibakteriyal ajanlar
- Hassasiyet giderici ajanlar
- Beyazlatıcı Ajanlar (10).

2.6.1.Çürük Önleyici ve Remineralize Edici Ajanlar

2.6.1.1.Flor

Florun çürük önleyici etkisi, minede remineralizasyon gerçekleştirilmesi ve bakteri metabolizmasını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir (14).

20. yüzyılın ikinci yarısında, florürlerin diş macunlarına başarılı bir şekilde dahil edilmesiyle, macunlar temizleme etkisine ek olarak terapötik (çürük önleyici) etki kazanmıştır.. O zamandan beri, diş macunlarına tek başına veya kombinasyon halinde, sodyum florür (NaF), kalay florür (SnF), sodyum monoflorosfat (NaFMP) ve amin florür (AmF) dahil çeşitli florür bileşikler eklenmiştir (Lippert, 2013). Diğerleri ile karşılaştırıldığında NaFMP'nin diğerlerine göre en yüksek düzeyde flor sağladığı bildirilmiştir (15).

Flor içerikli diş macunlarının etkinliği florid konsantrasyonu, kullanım sıklığı, kullanılan macun miktarı, ağız çalkalama alışkanlığına bağlı olarak değişir (16).

1977 'de Avrupa Komisyonu, reçetesiz satılan macunlarının florür konsantrasyonlarının üst sınırının 1500 ppm olması gerektiğini bildirdi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standart diş macununun florür içeriğinin 1000 ile 1500 ppm arasında olması gerektiğini belirtmiştir. Ancak yüksek çürük risk grubunda bulunan yetişkin bireyler reçete ile daha yüksek flor içerikli (2000-5000 ppm) macunlarını satın alabilmektedir. Çocuklar içinse 1000 ppm'den daha düşük (400-550 ppm) aralığında flor içerikli diş macunları üretilmektedir (16).

Diş macunlarının çürük oluşumunu önlemedeki etkinlikleri bir çok sistematik derleme ile kanıtlanmıştır (17,18).Ancak optimal dozun üzerinde alındığı durumlarda ise mine gelişimini olumsuz etkileyerek florozis oluşumuna neden olur. Florozis çocuklara oranla erişkinlerde, kadınlara oranla erkeklerde, daimi dişlerde gürülme oranı süt dişlerine göre daha fazladır. Flora maruziyette en kritik dönem doğumla ilk 8 yaş arası olduğu bildirilmiştir. Kesici dişler için 15-24 ay arası dönemin, 4-5 yaş arası döneme göre dental florozis gelişimi açısından daha riskli ve hassas dönem olduğu aktarılmıştır (19).

Çocuklarda dişler ağız içerisine sürer sürmez fırçalanmaya başlanmalıdır ve bu konuda ebeveynler bilgilendirilmelidir. 3 yaş altındaki çocukların flor içeren diş macunlarını kullanıp kullanmaması ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Amerikan Diş Hekimliği Birliğine göre 3 yaşından küçük çocukların ebeveynleri florürlü diş macununu bir yaymadan fazla olarak veya pirinç tanesi olarak tanımlanan miktarda kullanarak çocukların dişlerini fırçalamalıdır. 3-6 yaş gruplarında ise diş macununun miktarı bezelye tanesi büyüklüğünü geçmemelidir (20).

Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi'ne göre; 2 yaş altı çocuklarda, 500ppm F içeren diş macunu fırça üzerine “sürüntü” (0,1 ml) kadar konmalı, 2 yaş üstünde ise bu miktar “bezelye” (0,25 ml) boyutuna çıkarılmalıdır. Çürük aktivitesi yüksek 2-6 yaş arası çocuklarda ise 1000 ppm F içeren diş macunu önerilmektedir (21,22).

Amerikan Diş Hekimliği Birliği; 2 yaş altı çocuklarda macunsuz fırçalamayı önerirken, 2-6 yaş arasında ‘bezelye tanesi’ kadar macunla diş fırçalanması gerektiğini savunmaktadır (23). Kanada Diş Hekimliği Birliği ise, her fırçalama, 3 yaş altına “pirinç tanesi”, 3 yaş üstünde ise “bezelye tanesi” kadar macun kullanımını önermektedir (24).

Uluslararası Pediatrik Diş Hekimliği Derneği (IAPD), 2019’da erken çocukluk çağı çürüklerinin yaygınlığını azaltmak için tüm çocuklarda dişin ağıza sürmesiyle günde iki defa florürlü diş macunu (en az 1000 ppm) kullanılmasını önermektedir (25).

Tablo 3: EAPD uygulama rehberine göre macunlarda bulunması gereken flor miktarı

Yaş grubu	Flor konsantrasyonu (ppm)	Kullanım sıklığı	Miktarı
6 ay-2 yaş	1000 ppm	Günde 2 defa	Pirinç tanesi
2-6 yaş	1000ppm	Günde 2 defa	Bezelye büyüklüğü
6 yaş üstü	1450 ppm	Günde 2 defa	1-2 cm

9 yaş altındaki yüksek çürük riski bulunan çocuklarda yüksek flor içerikli diş macunları kullanıldıktan sonra su ile ağız çalkalamak önerilirken, normal alması gereken miktarda flor içeren diş macunlarını kullanan bireylerin fırçalamadan sonra ağız çalkalamak yerine durulamadan tükürmeleri istenmektedir (26).

Tablo 3: İçeriklerine göre diş macunlarının kullanım şekli

Ajan	Konsantrasyon	Ppm	Ağırlık	Total Doz	Öneriler
0.22 % NaF	0.10%	1000	1g.	0.1 mg	6 ay-3yaş
Diş MACUNU					pirinç boyutu
0.22 % NaF	0.10%	1000	1g.	0.25mg	3-6 yaş
Diş MACUNU					bezelye boyutu
0.22 % NaF	0.10%	1000	1g.	1 mg	>6 yaş
Diş MACUNU					kullanımdan sonra tükür
1.1 % NaF	0.50%	5000	1 g.	5 mg	<9 yaş
Diş MACUNU					kullanımdan sonra durula

2.6.1.2.Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Ajanlar

Son dönemlerde yapılan çalışmaların çoğu kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yapısı üzerindeki konsantrasyonlarını arttırmaya yöneliktir. Kalsiyum ve fosfat iyonlarının plak ve tükürükte yeterli oranda bulunması sağlanabilirse agresif F tedavilerine gerek olmayacağı düşüncesiyle remineralizasyon çalışmalarında kalsiyum bazlı stratejilere ağırlık verilmektedir (27).

Dikalsiyum fosfat dihidrat: Dental plakta serbest kalsiyum iyon miktarını arttırdığı belirtilmektedir. Remineralizasyonu artırma etkisiyle genellikle F içermeyen bebek diş macunlarında kullanılan bir ajandır (28).

Sodyum trimetafosfat: Sodyum trimetafosfat, organik bir fosfattır. Asit ataklar sırasında kalsiyum, fosfat ve florun diş üzerinden uzaklaşmasını engelleyip geri çökeltme oranını arttırdığı belirtilmiştir. 500 ppm F içeren diş macununa %1 sodyum trimetafosfat eklenmesi ile 1100 ppm F'li diş macununa denk remineralizasyon sağlandığı tespit edilmiştir (29).

Fonksiyonelleştirilmiş beta-trikalsiyum fosfat (fTCP): fTCP, beta-trikalsiyum fosfat ve sodyum lauril sülfat (SLS)'in mekanokimyasal reaksiyonu ile elde edilen bir üründür. Mensisncai ve ark., 50 ppm fTCP'nin 500 ppm F'li diş macununa eklediklerinde, sadece 500 ve 1100 ppm F içeren macunlara göre daha belirgin remineralizasyon alanları sağladığını tespit etmişlerdir (30).

Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CCP-ACP): Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) kompleksi; süt ve süt ürünlerinden elde edilmektedir. Bu kompleks ilk defa Avusturalya'da patent hakkı alarak (Recaldent) geliştirilmiştir. Süt içerisinde yoğun olarak bulunan kazein fosfopeptidleri (CCP), amorf kalsiyum fosfatı (ACP) stabilize ederek, CCP-ACP kompleksini oluşturur ve minenin mineral doygunluğunun devam etmesini sağlarlar. Böylece ağız içerisindeki kalsiyum-fosfat seviyesi artırılarak mine demineralizasyonunun önüne geçilmiş olur (31).

Nanohidroksiapatit: Nanohidroksiapatit, hidroksiapatit partiküllerinin boyutunun küçültülerek kristal büyüklüğü 50-1000 nanometre arasında değişen, morfolojik ve kristal yapısı mine ile benzerlik gösteren bir yapıdır. Hidroksiapatit içeren ağız ürünlerinin başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda, demineralize mine yüzeylerinin tamirinde ve hipersensitivite tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (32).

Hidroksiapatitin diş macunlarında kullanımı ilk olarak 1978 yılında Japonya'daki Sangi Co firması tarafından gerçekleştirilmiştir ve dünyanın ilk sentetik nanohidroksiapatit içeren diş macunu 1980 yılında Apadent ismi ile piyasaya sürülmüştür. Aynı firmanın 1985 yılında Apagard marka ismiyle ürettiği nanohidroksiapatit içeren diş macunu çürük önleyici ve beyazlatıcı özellikleri için otuz yılı aşkın bir süredir Japonya'da yaygın bir

şekilde kullanılmıştır (33). Apagard ile yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda nanohidroksiapatit, 1993 yılında aktif çürük önleyici bileşen olarak onaylanmıştır. Sangi Co tarafından 2000’li yıllarda nanohidroksiapatit içeren ve profesyonel kullanım için uygun olan dental ürünler geliştirilmiştir (Apagard Renamel, Sangi Co. Ltd. Japonya). Tüm bu ürünlerde nanohidroksiapatit konsantrasyonunun %5-20 arasında olduğu bildirilmiştir. Nanohidroksiapatit içeren diş macunları Avrupada ise 2006 yılında kullanılmaya başlanmıştır (34).

Günümüzde piyasada aktif bileşen olarak nanohidroksiapatit içeren ağız hijyen ürünleri mevcuttur. Bunlardan bazıları ApaCare (Cumdente, Almanya), PrevDent (Hollanda), Megasonex (Hollanda), UltraDex (Periproductions), BioRepair (İtalya) olarak sıralanabilir (34).

Apagard ile Japonya’nın farklı yerleşim bölgelerinde ilkökul çağındaki 1000’den fazla çocukta gerçekleştirilen alan çalışmalarında, günde bir defa nanohidroksiapatitli diş macunu kullanan çocuklarda, nanohidroksiapatit içermeyen diş macunu kullananlara oranla üç yılın sonunda yeni çürük oluşumunda %36-56 oranında azalma saptanmıştır. Sonraki yıllarda invitro koşullarda yapılan çalışmada 5 ve 10 günlük sürelerle kullanılan sferik ve iğne şeklinde partikül içeren nanohidroksiapatitli diş macunların, remineralizasyonu sodyum florür solüsyonundan daha fazla arttırdığı bildirilmiştir (35).

Huang ve ark (2009) yaptıkları çalışmada nanohidroksiapatitin başlangıç mine lezyonlarını remineralize etme potansiyeli olduğunu ve bu etki için optimal konsantrasyonun %10 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada çürük remineralizasyon hızının ilk 6 günde en hızlı olduğu ve daha sonra yavaşlayarak stabil hale geldiği belirtilmiştir (36).

Jeong S (2006) yaptığı invitro çalışmada, nanohidroksiapatit ve sodyum monoflorofosfat kombine kullanıldığında oluşan remineralizasyon etkisinin, sadece nanohidroksiapatit ile sağlanan etkiden farklı olmadığı görülmüştür (37). Boyutu 100 nanometreden küçük ve %10 konsantrasyonunda nanohidroksiapatit içeren diş macununun aktif bileşen olarak 950 ppm NaF içeren bir diş macunu ile karşılaştırıldığı 2010 yılında yapılan diğer bir invitro çalışmada, her iki diş macununda demineralizasyon sürecini yavaşlatıp, yapay çürük lezyonlarında remineralizasyonu artırma bakımından benzer etkiye sahip olduğu saptanmıştır (38).

J Shanti ve Arathi (2012) sentetik olarak işlenmiş %10’luk nanohidroksiapatit partiküllerinin ve %2’lik sodyum florürün remineralizasyonda etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada remineralizasyondan sonra yüzey mikrosertliği, elektronik mikroskopik görünüm ve mineral içeriği değerlendirilmiştir. Florür uygulanan grupta demineralize yüzeylerde kalsiyum florür globüllerinin biriktiği görülürken, nanohidroksiapatit uygulanan grupta demineralizasyon sonucunda oluşan porların

apatik kristallerle kaplandığı ve biyolojik mineye benzer bir yüzey morfolojisi oluşturduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde nanohidroksiapatit uygulanan grupta kalsiyum/fosfor oranındaki ve remineralize olan mine yüzeyinin mikrosertliğindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirildi (39).

Nanohidroksiapatitin demineralize diş yüzeyindeki etkisini araştıran *invivo* çalışma sayısı kısıtlıdır. Dişlerde erozyona neden olan asidik içeceklerden birisi olan sporcu içeceklerine eklenen nanohidroksiapatitin etkisinin araştırıldığı bir *in situ* çalışma mevcuttur. Yedi günlük demineralizasyon ve remineralizasyon siklusunun sonunda %0,25 konsantrasyonda nanohidroksiapatit içeren sporcu içeceğinin erozyonu önlemede etkili olduğu saptanmıştır (40).

Novamin: Novamin içerikli preparatlar hem dişlerde görülen erken çürük lezyonların remineralizasyonunda hem de dentinin açığa çıktığı durumlarda hassasiyet giderici ajan olarak kullanılmaktadır. Günümüzde novamin içerikli ürünler piyasada diş macunu, hassasiyet giderici ve profilaksi pastaları olarak kullanılmaktadır (41). Sensodyn Onarım ve Koruma diş macunu piyasada bulunabilecek novamin içerikli diş macunlarından biridir

2.6.1.3.Yüzey Reaksiyona Girmiş Cam Doldurucu (SPRG)

Giomerler, önceden reaksiyona giren cam iyonomer siman (CİS)'ların doldurucu olarak kullanıldığı PRG teknolojisi ile üretilmektedir (42). Yüzey reaksiyonuna girmiş cam doldurucu (S-PRG) teknolojisinin kullanılması ile üretilen bu restoratif materyallerin üstün F salma ve reşarj olma kapasiteleri remineralizasyondaki etkinliklerini göstermiş ve bu ajanın diş macunlarına eklenmesi düşünülmüştür. Bu amaçla planlanan bir çalışmada; %5 ve %20 S-PRG doldurucu içeren diş macunları ile 1500 ppm sodyum monoflorofosfat içerikli bir diş macununun demineralizasyonu önleme kapasiteleri ağız ortamını taklit eden “mikrobiyal çürük modeli” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak her iki orandaki cam doldurucu içerikli macunun da F içerikli macundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (43). Ancak, henüz piyasada S-PRG içerikli bir diş macunu bulunmamaktadır.

2.6.1.4.Teobromin

Teobromin, beyaz kristal yapıda bir toz olup kakao ve çikolata içerisinde bulunan bir alkaloiddir. Siyah çikolatada sütlü çikolataya oranla daha fazla miktarda bulunmaktadır. Çalışmalar, teobrominin hem demineralizasyonu önleyici hem de remineralize edici etkisi olduğunu göstermektedir. Amaechi ve ark. (2013), NaF içerikli standart bir diş macunu ile teobrominin yapay mine çürük lezyonlarını remineralizasyon potansiyellerini karşılaştırdıkları çalışmalarında teobrominin remineralizasyon etkisinin anlamlı ve florür ile kıyaslanabilir olduğunu bulmuşlardır (44).

2.6.1.5.Ksilitol

Ksilitol, 5 karbonlu bir şeker alkolüdür. Diş hekimliğinde ksilitolün değeri 1970'lerin başında Finlandiya'da ilk olarak ortaya konmuştur. Ksilitol'ün remineralizasyon için saptanan etkileri şu şekildedir:

-Karyojenik plak oluşumunu ve oluşan plağın bağlanma yeteneğini azaltır

-Laktik asit oluşumunu azaltmasıyla plak asitlerini nötralize eder

-S. mutans sayısını azaltır

-Çürük gelişimini uzun süre azaltır

-Tükürük akış hızını artırır bu sayede hem minenin remineralizasyonuna destek olur hem de ağız içi yumuşak dokuların korunmasını sağlar.

Ksilitol'ün florürlerin yapısını desteklediği ve sadece florür kullanılarak yapılan remineralizasyonun etkinliğine göre florürün Ksilitol ile desteklendiği durumlarda remineralizasyonu şiddetli derecede arttırdığı saptanmıştır (45).

Ksilitol'ün florürlerin yapısını desteklediği ve sadece florür kullanılarak yapılan remineralizasyonun etkinliğine göre florürün Ksilitol ile desteklendiği durumlarda remineralizasyonu şiddetli derecede arttırdığı saptanmıştır (45).

Cochrane derlemesine göre ksilitol içerikli ürünlerin çürük önlediğine dair şu an yeterli kanıt olmadığı belirtilmesine rağmen, düşük oranda F içeren, özellikle 2 yaş altında kullanılmak üzere üretilen macunların çoğunda %5-10 arasında değişen oranlarda ksilitol bulunmaktadır (46).

2.6.1.6.Arjinin

Arjinin, bir aminoasit türü olup tükürüğün de önemli bir bileşenidir. Ağız ortamında arjinin bulunduğu argionilitik bakterilerin miktarı artar, asidojenik bakteriler azalır ve daha az karyojenik özellikte bir biyofilm oluşur. Diş macunlarına %1,5 oranında arjinin eklenmesi ile remineralizasyon etkisini anlamlı şekilde artırılabilir; ancak bu ajan henüz sadece yetişkin macunlarında bulunmaktadır. 6 yaş altı çocuklara uygun diş macunlarına doğal tükürük savunma sistemi üyelerinden olan arjininin eklenmesi remineralizasyon etkinliğini artırabilir (47).

Wolff ve Schenkel (2018) yaptıkları çalışmada içeriğinde %1,5 oranında arjinin içeren diş macunlarının, sadece flor içeren diş macunlarına göre daha üstün çürük önleme özelliği olduğunu belirtmişlerdir (48).

2.1.6.7.Kitosan

Kitosan, yeryüzünde kimyasal yapısı selüloza yakın olan ve bol bulunan ikinci doğal biyopolimerdir. Kitin molekülünün N-deasetilasyonundan

oluşur. Biyoyumluudur, antibakteriyel ve antioksidan özellik taşır. Diş macununa düz yüzeylere bağlanabilme kapasitesinin yüksek olması ve biyoyumlu olması nedeniyle eklenmiş olmasına rağmen raf ömrünün kısa olması nedeniyle henüz rutin kullanıma girmemiştir (49).

2.6.2. Antiplak –Antimikrobiyal Ajanlar

Sağlıklı bir ağızda, tükürük peroksidaz sistemi, laktoferrin, lizozim, immunoglobulin ve büyüme faktörleri gibi tükürük savunma sistemi üyeleri iyi ağız hijyeni ile birlikte nötral pH'yi sürdürmeye yardım ederler ve zararlı bakterilerin inhibe edildiği, biyofilm oluşumunun önlendiği ağız ortamını sağlarlar. Tükürük savunma elemanları içeren diş macunu ve floridli ticari diş macununun incelendiği bir çalışmada, tükürük savunma elemanlarını içeren diş macununun istatistiksel olarak belirgin şekilde daha etkin biyofilm redüksiyonu sağladığı tespit edilmiştir. Söz konusu araştırmanın sonuçlarına göre, insan tükürüğü elemanlarını içeren diş macunun floridli ticari diş macununa göre çok daha iyi plak önleyici ve antimikrobiyal bildirilmiştir. (50).

Çinko sitrat, plakta bakteriyel proliferasyonu azaltıcı etkisi göstermesi nedeniyle plak oluşumunu engelleyen ve gingival sağlığı geliştiren bir ajan olarak diş macunlarına ilave edilmiştir. Çinko sitratin etkisini artırmak, sinerji sağlamak amacıyla başka antimikrobiyal ajanlar örneğin klorheksidin, kalay florür, amin florür, heksetidin, heksametafosfat ve sanguinarin diş macunlarının yapısına katılmıştır (51).

Sanz ve ark (2013) yaptıkları çalışmada klorheksidin ve çinko sitratin beraber formüle edildiği durumlarda plak ve diş eti iltihabında azalmaya neden olduğu ancak klorheksidinin dişlerde boyanmaya neden olduğunu görmüşlerdir. Aynı çalışmada triklosan, kalay florür ve klorhesidin kombinasyonlarının önemli antiplak etkinlik gösterdiği belirtilmiş olup, sanguinarinin lökoplaki ile ilişkisi nedeniyle kullanımı önerilmemiştir (52).

Triklosan geniş spektrumlu antimikrobiyal bir ajandır. Riberio ve ark (2018), agresif periodontitis riski yüksek olan bireylerde triklosanlı macunların kullanımının Agregabacter actinomicetanscomitans (Aa)'a karşı antibakteriyel etkinlik göstererek oral koşulları iyileştirebildiğini belirtmişlerdir (53).

Yapılan bir araştırmaya göre, tiyosiyonat/karbamid peroksit içerikli diş macunu, gingivitis kontrolünde ticari olarak elde edilebilen triklosanlı diş macunu kadar etkili bulunmuştur. Tiyosiyonat/karbamid peroksit içerikli diş macunları, konvansiyonel diş macunlarına göre etkin bir alternatif olarak sunulmuştur (54).

Hekzametafosfat ve pirofosfat supragingival diş taşı oluşumunu önlediği için diş macunlarına antitartar ajan olarak ilave edilmişlerdir. Ancak bu ürünler dentinde aşırı duyarlılığa neden olabilmektedir. (55).

2.6.3. Hassasiyet Giderici Ajanlar

ADA ve FDA tarafından onaylanan tüm reçetesiz (over-the-counter; OTC) dentin duyarlılığını giderici ürünler genel olarak potasyum nitrat içerirler. Potasyum nitrat dentin tübüllerinden penetre olarak siniri depolarize eder, repolarizasyon önlenir, ağrı uyaranlarının beyne iletimi engellenir. Etiyolojinin kaldırılmasına rağmen hipersensitivite devam ediyorsa, reçetesiz dentin duyarlılığını giderici diş macunlarının kullanımı hem basit ve hem de maliyet açısından en etkili yoldur. Üreticinin tavsiyesine göre günde 2 kez diş fırçalamak şartıyla en az 2 hafta bu ürünlerin kullanımı gerekir (55).

Liu ve ark (2018) yaptığı çalışmada kalsiyum sodyum fosfosilikat (CSP) ve potasyum nitratin dentin hassasiyetindeki etkinlikleri değerlendirilmiş ve CSP'nin dentin hassasiyetini azaltmada potasyum nitrata göre daha etkili olduğu görülmüştür (56).

Joana ve Favaro (2019) yaptıkları çalışmada içerikleri farklı Tabloda belirtilen 9 tip diş macununun dentin hassasiyeti üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Sitronsiyum ve amorf kalsiyum fosfat içerikli 2 tip diş macunu dışında 7 tip diş macununun hassasiyetini azaltmadaki etkinliği negatif kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur (57).

Martins ve ark (2020) yaptıkları çalışmada arjinin, sitronsiyum, potasyum, kalay florür, hidroksiapatit ve kalsiyum sodyum fosfosilikatin (CSP) dentin hassasiyetinin yönetimindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Arjininin termal hassasiyete bağlı duyarlılığın, sitronsiyumun ise dokusal hassasiyete bağlı duyarlılığın giderilmesinde diğer ajanlara göre daha etkili olduğu görülmüştür. Potasyum, kalay florür ve hidroksiapatit kombinasyonunun hem dokusal hem termal uyaranlara daha etkili olduğu, CSP'nin tüm aktif bileşenler arasında en etkili ajan olarak dikkat çekmiştir (58).

Tablo 4: Çeşitli hassasiyet giderici diş macunlarının metaanaliz sonuçları

Toothpaste	Number of	Standardized mean	%95 confidence
active ingredient	studies	difference	interval
Arginine	13	-2.52	(-3.20,-1.84)
Potassium and stannous fluoride	3	-2.50	(-4.10,0.91)
Potassium and strontium	3	-2.42	(-4.60,-0.23)
Stannous fluoride	9	-2.31	(-3.39,-1.23)
Nano-hydroxypatite	2	-2.19	(-2.61,-1.76)
Calcium sodium phosphosilicate	6	-2.01	(-3.06,-0.95)
Potassium	18	-1.27	(-1.77,-0.77)
Strontium	7	-0.34	(-1.04,0.37)
Amorphous calcium phosphate	2	-0.54	(-1.40,0.33)

ADA dental terapötikler meclisi, hassasiyet giderici ve çürük önleyici niteliği bulunan bir diş macununu (Sensodyn F) uygun bulmuştur. Bu diş macununu her iki problemi de aynı fırçalamada çözmeye yöneliktir (1).

2.6.4.Beyazlatıcı Ajanlar

Beyazlatıcı diş macunlarının yapısında enzim, peroksit, yüzey aktif maddeler, sitrat, pirofosfat ve heksametafosfat bulunabilir. (59). Beyazlatıcı diş macunlarının leke çıkarıcı etkisi, içerdikleri aşındırıcı miktarına bağlı olarak değişebileceği gibi her zaman doğrudan ilişkili değildir (60). Bu partiküllerin sertliği, şekli ve büyüklüğünün yanı sıra pH değeri de diş macununun aşındırma kapasitesini belirler. (61). Beyazlatıcı ajan olarak enzim içeren macunlar, biyolojik film tabakasının organik moleküllerini parçalar. İlave olarak, alumina, dikalsiyum fosfat dihidrat ve silika gibi abrazyivler diş macunun beyazlatıcı etkisini artırır. Ancak beyazlatıcı diş macunlarındaki abrazyivlerin oranı, mine ve dentinde meydana gelebilecek aşırı düzeydeki aşınmayı önlemek amacıyla dikkatle düzenlenmelidir. (62).

Mavi kovarin dişlerin sarılığında azalma ve beyazlığında artışa neden olduğu için diş macunlarına eklenen optik bir ajandır. Diş minesini kaplayarak renk filtresi özelliği gösterir ancak dişleri beyazlatmada 8 saat kadar süren geçici bir etkiye sahiptir. Dişlerdeki beyazlatıcı etkisi birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. TaO ve ark (2017) yaptıkları çalışmada mavi kovarin içeren silika bazlı diş macunlarının bir fırçalamadan hemen sonra bile dişlerde anlamlı bir beyazlatmaya neden oldukları bildirilmiştir (63).

Tablo 5: Diş beyazlatma ajanları

Diş beyazlatma ajanları	
Abrazyivler	Kalsiyum karbonat Silika Dikalsiyum fosfat dihidrat Kalsiyum pirofosfat Alümina Sodyum bikarbonat
Kimyasal ajanlar	Hidrojen peroksit Kalsiyum peroksit Sodyum sitrat Sodyum pirofosfat Sodyum heksametafosfat Papain
Optik ajanlar	Mavi kovarin

Son yıllarda kömür esaslı diş macunları piyasada bulunmaktadır. Üreticiler, bu tür kömür bazlı ürünlerin beyazlatıcı, remineralizasyon, antimikrobiyal ve antifungal özelliklerine sahip olduğunu iddia etmektedir.

Franco ve ark (2020) yaptıkları çalışmada 1450 ppm flor içeren diş macunu, aktif kömür içerikli diş macunu ve %10 karbamid peroksit içerikli diş macunlarının beyazlatmadaki etkinliğini değerlendirmişler ve karbamid peroksit içerikli diş macunlarının diğer iki gruba göre anlamlı bir etki yarattığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda kömür bazlı macunun herhangi bir ağartıcı etkisi olmadığı bildirilmiştir (64).

3.Sonuç

Diş macunları kozmetik ve terapötik etki sağlamak için kullanılan, kullanımı kolay, ucuz ve etkili bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde sağlık, hijyen ve güzelliğe ilgi giderek artmaktadır. Bu durum en yaygın kullanılan ağız bakım ürünü olan diş macunlarının gelişimini tetikleyen bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan epidemiolojik çalışmalarda insanların geçmiş yüzyıllara göre dişlerini daha uzun süre koruyabildikleri görülmüştür. Diş macunları geçmişte olduğu gibi gelecekte de çürük önleyici uygulamalardaki yerini koruyacaktır.

4.Kaynaklar

- 1.Harris, N.O. (2004). Primary preventive dentistry. Sixth edition. *Upper Saddle River; New Jersey*, 119-283
- 2.Fischman, S. (1997). The history of oral hygiene products: How far have we come in 6000 years? *Periodontology* 2000, 15: 7-14
- 3.Muhler JC, Radike AW, Nebergall WH, Day HG: The effect of a stannous fluoride-containing dentifrice on caries reduction in children. *J Dent Res* 1954
- 4.Sangi's Pioneering Technology. Sangi Co. Ltd. Japan. [Http://Www.Sangi-Co. Com/En/ Technology/İndex.Html](http://www.sangi-co.com/en/technology/index.html) (Erişim Tarihi: 30.01.2017)
5. Claydon, N.C.A., Moran, J., Bosma, M.L., Shiroadaria, S., Addy, M., Newcombe, R. (2004). Clinical study to compare the effectiveness of a test whitening toothpaste with a commercial whitening toothpaste at inhibiting dental stain. *J Clin Periodontol*, 31:1088-109
- 6.Moore, C., Addy, M. (2005). Wear of dentine in vitro by toothpaste abrasives and detergents alone and combined. *J Clin Periodontol*, 32 ;1242-1246.
- 7.Hefferren, J. J. (1976). A laboratory method for assessment of dentifrice abrasivity.
8. White D, Cox E, Susczynskymeister E, Baig AA. (2002) İnvitro studies of the anticalculus efficacy of a sodium hexametaphosphate whitening dentifrice
- 9.Zero DT. Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. *BMC Oral Health* 2006;6 Suppl 1: S9.
- 10.Forward GC, James AH, Barnett P, Jackson RJ. Gum health product formulations: what is in them and why? *Periodontol* 2000 1997; 15:32-
11. Quirynen M, de Soete M, Pauwels M, Goossens K, Teughels W, van Eldere J, et al. Bacterial survival rate on tooth- and interdental brushes in relation to the use of toothpaste. *J Clin Periodontol* 2001; 28:1106-14.
12. Neppelberg E, Costea DE, Vintermyr OK, Johannessen AC. Dual effects of sodium lauryl sulphate on human oral epithelial structure. *Exp Dermatol* 2007; 16:574-9.
13. Takatsuka T, Exterkate RA, ten Cate JM. Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. *Clin Oral Investig* 2008; 12:173-7.
- 14.Featherstone JD. The science and practice of caries pre-vention. *J Am Dent Assoc* 2000; 131:877-89919.
15. Rao A, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: A review. *Compendium july/august* 2011; 32(6); 26-34.

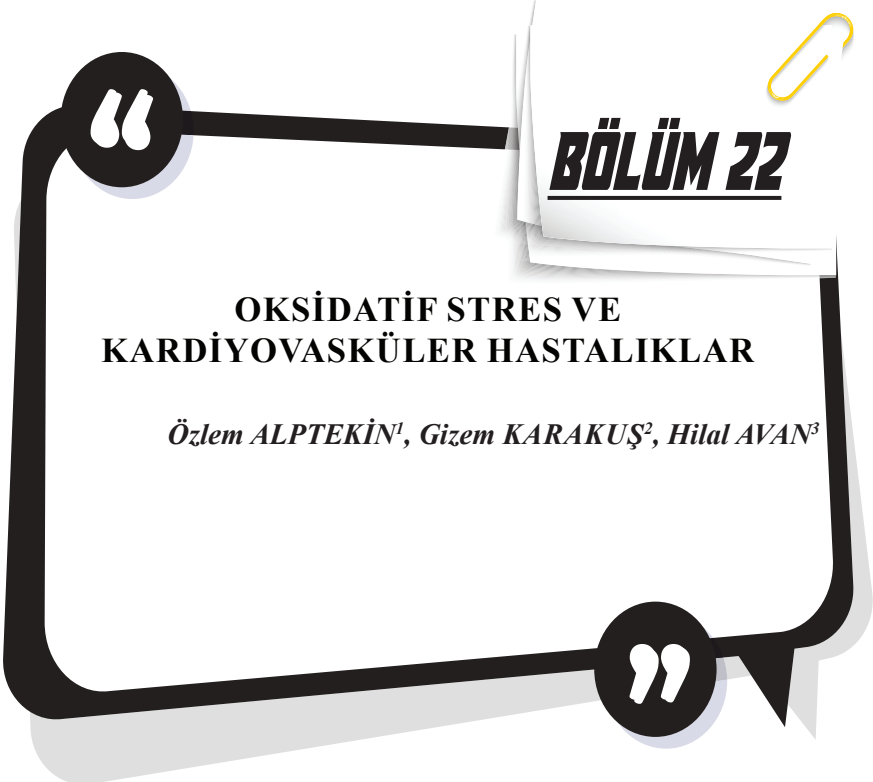
16. D.M. O'Mullane, R.J. Baez ,S. Jones , M.A. Lennon, P.E. Petersen , A.J. RuggGunn6 , H. Whelton7 and G.M. Whitford8, Fluoride and Oral Health,2015
17. Twetman S. (2009) Caries prevention with flouride tothpaste in children: up date
18. Walsh , T ¹ , Worthington HV , Glenney PM , Marinho VC , Jeroncic bir. F fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries,2019
19. British Fluoridation Society. One in a million: the facts about water fluoridation. 3rd edition. 2012. Available at: www.bfsweb.org/onemillion/onemillion2012.html. Accessed January 2, 2018.
20. Pollick H. (2018). The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. doi: 10.1016 / j.pcl.2018.05.014
21. Zafar S, Harnekar Sy, Siddiqi A. Early Childhood Caries Etiology Clinical Considerations Consequences And Management. J Int Dent Sa 2009;11(4):24-36.
22. Policy On Early Childhood Caries (EEC): Unique Challenges And Treatment Options. Pediatr Dent 2016;38(6):55-6. 2.
23. American Dental Association. Healthy Habits. [Http://Www.Mouthhealthy.Org/En/Babies-AndKids/Healthy-Habits](http://www.mouthhealthy.org/en/babies-and-kids/healthy-habits). Erişim Tarihi: 20.01.2017
24. Canadian Dental Association. Cleaning Teeth. [Http://Www.Cda-Adc.Ca/En/Oral_Health/Cfytdental_Care_Children/Cleaning.Asp](http://www.cda-adc.ca/en/oral_health/cfytdental_care_children/cleaning.asp). Erişim Tarihi: 20.01.2017
25. Early Childhood Caries IAPD Bangkok Declaration. Int J Paed Dent 2019
26. Pretty IA. High fluoride concentration toothpastes for children and adolescents. Caries Res 2016;
27. Reynolds Ec. Calcium Phosphate-Based Remineralization Systems: Scientific Evidence Remineralization Systems: Scientific Evidence? Aust Dent J 2008;53(3):268-73.
28. Sullivan Rj, Masters J, Contore R, Roberson A, Petrov I, Stranick M, Et Al. Development Of An Enhanced Anticaries Efficacy Dual Component Dentifrice Containing Sodium Fluoride And Dicalcium Phosphate Dihydrate. Am J Dent 2001;14
29. Takeshita Em, Danelon M, Castro Lp, Cunha Rf, Delbem Acb. Remineralizing Potential Of A Low Fluoride Toothpaste With Sodium Trimetaphosphate: An İn-Situ Study. Caries Res 2016;50(6):571-8
30. Mensinkai Pk, Ccahuana-Vasquez Ra, Chedjieu I, Amaechi Bt, Mackey Ac, Walker Tj, Blanken Dd, Karlinsey Rl. İn Situ Remineralization Of White

Spot Enamel Lesions By 500 And 1100 Ppm F Dentifrices. *Clin Oral Investig* 2012;16(4):100714.

31. Walker GO, Cai F, Shen P, Bailey DL, Yuan Y, Cochrane NJ, Reynolds C, Reynolds EC. Consumption of milk added casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate remineralizes enamel subsurfaces lesions in situ. *Aust Dent J* 2009;54(3):245-9.
32. Walker GO, Cai F, Shen P, Bailey DL, Yuan Y, Cochrane NJ, Reynolds C, Reynolds EC. Consumption of milk added casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate remineralizes enamel subsurfaces lesions in situ. *Aust Dent J* 2009;54(3):245-9.
33. Amaechi BT, Van Loveren C. Fluorides And Non-Fluoride Remineralization Systems. *Monogr Oral Sci* 2013; 23:15-26
34. Amaechi BT. Remineralization Therapies For Initial Caries Lesions. *Curr Oral Health Rep* 2015;2(2):95-101.
35. Lv KL, Zhang JX, Meng CX, Li YX. Remineralization Effect Of The Nano-Ha Toothpaste On Artificial Caries. *Bioceramics* 19, Pts 1 And 2 Book Series, *Key Engineering Materials* 2007;330-332:267-70
36. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect Of Nano-Hydroxyapatite Concentration On Remineralization Of Initial Enamel Lesion. *Biomed Mater* 2009;4(3):034104. Doi:10.1088/ 1748-6041/4/3/034104
37. Jeong SH, Jang SO, Kim KN, Kwon HK, Park YD, Kim BI. Remineralization Potential Of New Toothpaste Containing Nanohydroxyapatite. *Key Eng Mater* 2006;309-311(18):53740.
38. Itthagarun A, King Nm, Cheung Y. The Effect Of Nano-Hydroxyapatite Toothpaste On Artificial Enamel Carious Lesion Progression: An In-Vitro Ph-Cycling Study. *Hong Kong Dent J* 2010;7(2):61-6
39. Swarup JS, Rao A. Enamel Surface Remineralization: Using Synthetic Nano-hydroxyapatite. *Contemp Clin Dent* 2012;3(4):433-6.
40. Min JH, Kwon HK, Kim BI. The Addition Of Nano-Sized Hydroxyapatite To A Sports Drink To Inhibit Dental Erosion: In Vitro Study Using Bovine Enamel. *J Dent* 2011;39(9):629-35
41. Stone AH, Schemehorn BR, Burwell AK. Enhanced enamel fluoride uptake from NovaMin® **Containing fluoride dentifrices. J Dent Res** 2008; **87:6-25.**
42. Kimyai S, Mohammadi N, Oskoei Pa, Chaharom Me, Bahari M, Sadr A, Ahmadizenouz G. Effects Of Surface Treatments Of Conventional Glass-ionomer On Shear Bond Strength To Giomer. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9(6):700-5
43. Amaechi Bt, Key Mc, Balu S, Okoye Lo, Gakunga Pt. Evaluation Of The Caries-Preventive Effect Of Toothpaste Containing Surface Prereacted Glass-ionomer Filler. *J Invest Clin Dent* 2016;1(1):17.

44. Amaechi BT, Van Loveren C. Fluorides And Non-Fluoride Remineralization Systems. Monogr Oral Sci 2013; 23:15-26
45. Maehara H, Iwami Y, Mayanagi H, Takahashi N. Synergistic inhibition by combination of fluoride and xylitol on glycolysis by mutans streptococci and its biochemical mechanism. Caries Res 2005;39: 521-8.
46. Riley P, Moore D, Ahmed F, Sharif Mo, Worthington Hv. Xylitol-Containing Products For Preventing Dental Caries In Children And Adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;26(3):
47. Fontana M. Enhancing Fluoride: Clinical Human Studies Of Alternatives Or Boosters For Caries Management. Caries Res 2016;50(Suppl 1):2237.
48. Wolff MS, Schenkel AB (2018). The Anticaries Efficacy of a 1.5% Arginine and Fluoride Toothpaste
49. Bae K, Jun Ej, Lee Sm, Paik D1, Kim Jb. (2016) Effect Of Water Soluble Reduced Chitosan On Streptococcus Mutans Plaque Regrowth And Biofilm Vitality
50. Hatti S, Ravindra S, Satpathy A, Kulkarni RD, Parande MV. Biofilm inhibition and antimicrobial activity of a dentifrice containing salivary substitutes. Int J Dent Hyg 2007; 5:218-24.
51. Moran J, Newcombe RG, Wright P, Haywood J, Marlow I, Addy M. A study into the plaque-inhibitory activity of experimental toothpaste formulations containing antimicrobial agents. J Clin Periodontol 2005; 32:841-5
52. Mariano Sanz · Jorge Serrano · Margarita Iniesta · Isabel Santa Cruz · David Herrera (2013) Antiplaque and Antigingivitis Toothpaste
53. Ribeiro FV, Casati MZ, Casarin RC, Corrêa MG, Cirano FR, Negri BM, Pimentel SP.(2018). Impact of triclosan-containing toothpaste during the progression of experimental periimplant mucositis: Clinical parameters and local pattern osteo-immuno-inflammatory mediators in peri-implant fluid
54. Rosin M, Kramer A, Bradtke D, Richter G, Kocher T. The effect of a SCN-/H2O2 toothpaste compared to a commercially available triclosan containing toothpaste on oral hygiene and gingival health -- a 6-month home-use study. J Clin Periodontol 2002; 29:1086-91.
55. Jacobsen, P, Bruce, G. (2001). Clinical dentin hypersensitivity: Understanding the causes and prescribing a treatment. *J Contemp Dent Pract* , (1): 1-12
56. Liu, Y , Wu L , Meng FQ , Hou XS , Zhao J .(2018) .[Effect of calcium sodium phosphosilicate and potassium nitrate on dentin hypersensitivity: a systematic review and Meta-analysis]
57. Cunha-Cruz j, Zeola LF (2019). Limited Evidence Suggests That Many Types of Desensitizing Toothpaste May Reduce Dentin Hypersensitivity, but Not the Ones With Strontium or Amorphous Calcium Phosphate

58. C.C. Martins RT, Firmino, J.J. Riva, L. Gel, A. Carrasco-Labra, R. Brignardello-Petersen, L.E. Colunga-Lozano, A.F. Granville-Garcia, F.O. Costa, J.J. Yepes-Nuñez, Y. Zhang, and H.J. Schünemann (2020). Desensitizing Toothpastes for Dentin Hypersensitivity: A Network Meta-analysis
59. Davies R, Scully C, Preston AJ. Dentifrices--an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15: 976-82.
60. Schemehorn BR, Moore MH, Putt MS. Abrasion, polishing, and stain removal characteristics of various commercial dentifrices in vitro. *J Clin Dent* 2011; 22:11-8.
61. Hilgenberg SP, Pinto SC, Farago PV, Santos FA, Wambier DS. Physical-chemical characteristics of whitening toothpaste and evaluation of its effects on enamel roughness. *Braz Oral Res* 2011; 25:288-94.
62. Demarco FF, Meireles SS, Masotti AS. Over-the-counter whitening agents: a concise review. *Braz Oral Res* 2009;23 Suppl 1:64-70
63. Tao Richard N. Smithb, Qiong Zhange Jianing N. Sunc Carole J. Philpottsd Stephen R. Rickettsd Mojgan Naeenid Andrew Joinerd, (2017). Tooth whitening evaluation of blue covarine containing toothpastes Danying
64. Franco MC, Uehara J, Meroni BM, Zuttion GS, Cenci MS (2020) The Effect of a Carcoal-based Powder for Enamel Dental Bleaching.



BÖLÜM 22

OKSİDATİF STRES VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Özlem ALPTEKİN¹, Gizem KARAKUŞ², Hilal AVAN³

1 Dr. Öğr. Üyesi Özlem ALPTEKİN (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0458-7609>), Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, 01330 Adana, E-mail: ualptekin@cu.edu.tr

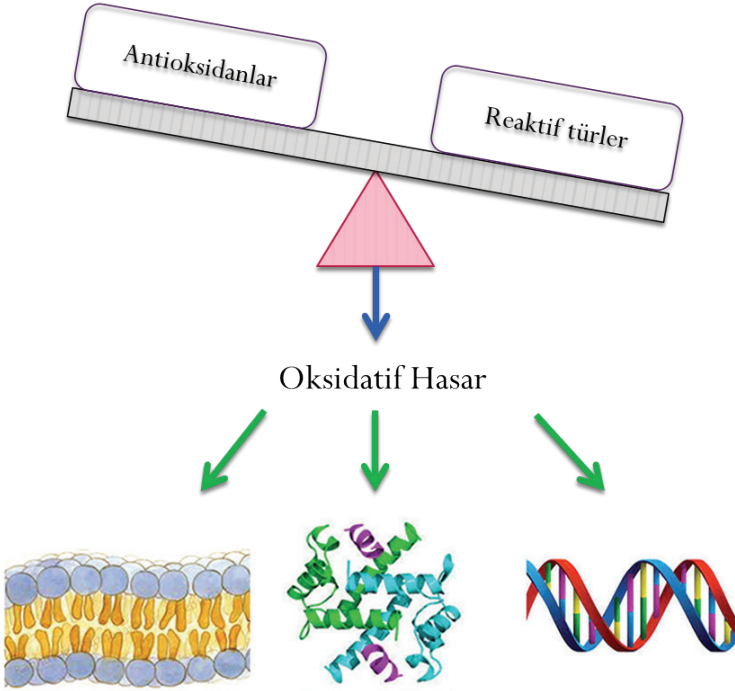
2 Gizem KARAKUŞ Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 01330 Adana, E-mail: gizemkarakuus@gmail.com

3 Araş. Gör. Hilal AVAN, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, E-mail: hilalavan1@gmail.com

OKSİDATİF STRES

Hücrede çeşitli reaksiyonlar sonucunda oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS); karbohidrat, lipid, protein ve DNA ile reaksiyona girerek bu makromoleküllerin yapılarına zarar verirler. Bu durum sonucunda oluşan hasarlar; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörolojik hastalıklar, renal fonksiyon bozuklukları, kanser, kas ve karaciğer hastalıkları gibi patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Akkaya ve diğerleri, 2018; Yılmaz, 2010a). Oksidatif stres, damar duvarında serbest radikal üretimini artırarak ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynar (Lorenzon dos Santos ve diğerleri, 2020).

Oksidatif stres, ROS üretimi sonucu antioksidan ve oksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar (Yoshikawa ve Naito, 2002). Oksidatif strese bağlı olarak denge oksidanlar lehine kayar (Ighodaro ve Akinloye, 2018).



Şekil 1. Antioksidanlar ve reaktif türler arasındaki dengesizlik

Serbest Radikaller ve Reaktif Türler

Eşleşmemiş bir ya da birden fazla elektrona sahip yüksek enerjili atom veya moleküller serbest radikaller olarak tanımlanır. Serbest radikaller reaktif oksijen taşırlar ve reaktiviteleri çok yüksektir. Oksidatif stres sırasında yüksek enerjiye sahip elektronlar, moleküler oksijene transfer olarak ROS'u oluştururlar (Nelson ve diğerleri, 2008).

Reaktif oksijen türleri, oksijen moleküllerine göre daha fazla reaktiftir. Vücutta oksijen kullanımı sırasında aktif oksijen türleri üretilir. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller biyolojik zar ve dokulardaki moleküllere saldırarak çeşitli hastalıklara yol açarlar. Reaktif oksijen türleri olması gerekenden fazla üretilirse veya üretilmemesi gereken bölgelerde üretilirse oksidatif strese neden olur (Yoshikawa ve Naito, 2002). Reaktif oksijen türleri Şekil 2’de verilmiştir.

	Radikaller	Radikal Olmayanlar
ROS →	$\cdot O_2^-$ $\cdot OH$ $ROO\cdot$ $HCO_3\cdot$ $HO_2\cdot$	H_2O_2 $HOCl$ $ONOO^-$
RNS →	$NO\cdot$ $\cdot NO_2$	$ONOO^-$ N_2O_3 N_2O_4
RSS →	$RS\cdot$	$RSSR$ $RS(O)SR$ $RS(O)_2SR$ $RSOH$

Şekil 2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS), Reaktif Azot Türleri (RNS), Reaktif Kükürt Türleri (RSS) (Chiurchiù, 2011)

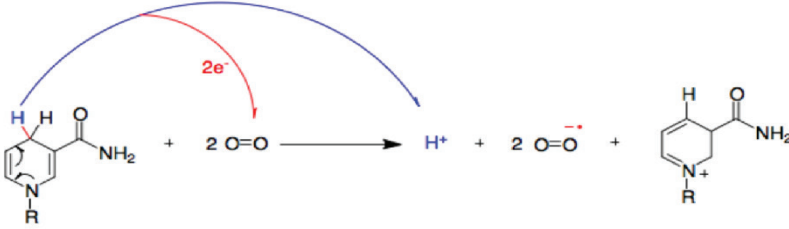
Başlıca reaktif azot türü (RNS), hücre sinyalleşmesinde merkezi bir role sahip olan nitrik oksittir (NO). NO metabolizması ve reaktivitesi; peroksinitrit ($ONOO^-$), azot dioksit (NO_2), diazot trioksit (N_2O_3) ve diazot tetoksit (N_2O_4) gibi birçok RNS’nin oluşmasına yol açmaktadır (Şekil 2) (Chiurchiù, ve Maccarrone, 2011). Reaktif oksijen türleri, hücrel tiyollerle reaksiyona girerek radikal ve hafif oksitleyici ajanları oluşturur (Şekil 2).

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları İçin Potansiyel Reaktif Oksijen Türü Kaynakları

Hücrelerde çeşitli ROS kaynakları bulunmaktadır. Bunlar ağırlıklı olarak farklı metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonların bir yan ürünü olarak ortaya çıkmaktadır (Ganguly ve diğerleri, 2021). Kardiyovasküler hastalıklar için enzimatik olan ROS kaynaklarından bazıları NADPH oksidaz (NOX), miyeloperoksidaz (MPO), lipoksijenaz (LOX), ksantin oksidazdır (XO) (Panth ve diğerleri, 2016; Grunwald, 2019). Hücre zarında

yaygın olarak bulunan NADPH oksidaz, fagositoz sırasında uyarılarak ROS salınımının artmasına neden olur (Panth ve diğerleri, 2016; Cervantes Gracia, 2017).

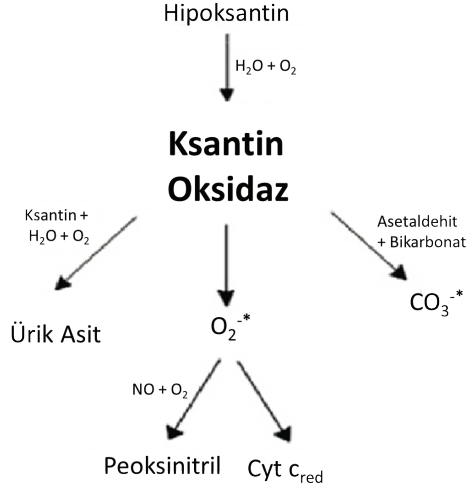
NADPH oksidaza bağlı ROS üretimi redoks sinyal yollarında yer alır (Şekil 3). Hücre farklılaşması, enflamasyon, kardiyovasküler fonksiyon ve işlev bozuklukları, yaşlanma ve kanser oluşumu gibi farklı etkileri vardır (Ganguly ve diğerleri, 2021). NADPH oksidazın farklı izoformları farklı dokularda ROS oluşumuna neden olur. Örneğin NOX2 ve NOX4 kardiyomiyositlerde ve fibroblastlarda, NOX1, NOX4 ve NOX5 vasküler düz kas hücrelerinde ROS üretmektedir. NOX4 vasküler düz kas hücrelerinde, kök hücrelerde, fibroblastlarda ve kardiyak hücre göçü ve farklılaşmasında yer almaktadır. Erken aşamalarda NOX2, NOX4 ve NOX5'in artan ekspresyonu ateroskleroz ve kardiyovasküler disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (Cervantes Gracia, 2017). Ayrıca pulmoner arter hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon da NOX aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil 3. NADPH oksidazın katalizlediği reaksiyon

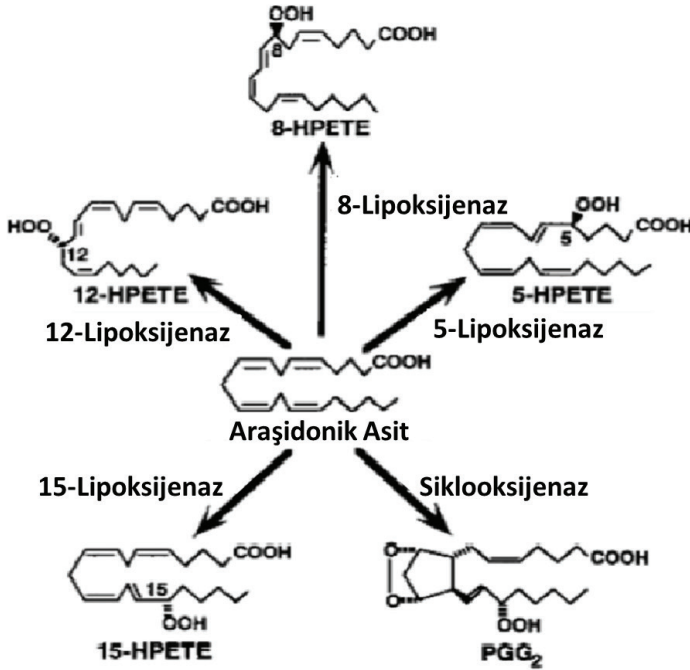
Ksantin oksidoredüktaz (XOR, ksantin dehidrojenaz + ksantin oksidaz), hipoksantin ksantine oksidasyonunu katalize eden ve ardından ürik asit üreten karmaşık bir enzimdir (Cejková, 2002). Ürik asit düzeylerinin kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler risk ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Schuchardt ve diğerleri, 2017). Fakat ürik asidin bir biyolojik belirteç olup olmadığı veya zararlı etkilerinin olduğu kesin değildir. Ksantin oksidoredüktazın inhibisyonu ile ürik asit üretim miktarını azaltmak mümkündür. Ürik asit inhibisyonunun hastalarda kardiyovasküler fonksiyon bozukluklarını azalttığına dair kanıtlar mevcuttur.

Ksantin oksidazın neden olduğu ROS üretimi esas olarak hücrel hasardan sorumlu radikalleri üretmektedir. Bu durum dolaylı olarak endotel disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir (Cervantes Gracia, 2017). Kardiyak koşulları iyileştirmek için allopurinol gibi XO inhibitörleri terapötik olarak kullanılabilir (Panth ve diğerleri, 2016).



Şekil 4. *Ksantin oksidazın katalizlediği tepkimeler*

Lipoksijenazlar, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu katalize ederek hidroperoksit üretirler (Şekil 5). Aşırı miktarda ROS üretimi LOX'ların aktivasyonunu uyarak enflamasyona neden olabilir. Bu durum kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, enflamasyon, kanser, felç, gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Lončarić ve diğerleri, 2021). Lipoksijenazlar prostaglandinlerin ve lökotrienlerin sentezinde yer alarak hastalıkların ilerlemesine neden olmaktadır. Lipoksijenazların inhibisyonu hastalığın ilerlemesini önlemede önemli bir yere sahiptir.

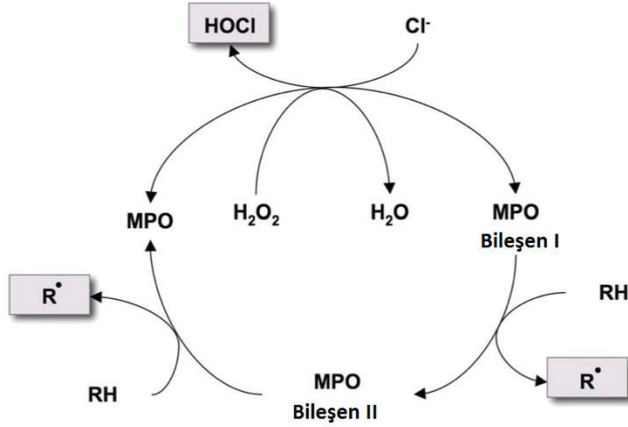


Şekil 5. Çeşitli memeli lipoksjenazları. PG, Prostaglandin; HPETE, hidroperoksieikosatetraenoik asit (Yamamoto ve diğerleri, 2004)

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşumu ile lipoksjenazlar arasında 5-LOX ve 12/15-LOX'un bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Aterosklerozun yanı sıra iskemi-reperfüzyon hasarı ve bundan dolayı oluşan kalp krizi durumu da LOX aktivitesinin bir fonksiyonu olarak incelenmiştir. Lipoksjenazın enzimatik etkisi, metabolitleri ve KVH'nin gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. 12/15-LOX aktivitesinin diyabetik kardiyomiyopatide oksidatif strese önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Cervantes Gracia, 2017). 12/15-LOX, diyabetik kalpte artan bir aktivite gösterir. 12/15-LOX inhibisyonu sonucunda ROS oluşumu ile bağlantılı olarak oksidatif strese azalma olduğu bildirilmiştir.

Peroksidaz ailesinin üyesi olan MPO, nötrofillerde yüksek miktarlarda, monositlerde daha düşük miktarlarda bulunur (Uncu, 2021; Cervantes Gracia, 2017). Miyeloperoksidaz, fagositlerin oksijen molekülüne bağlanarak mikrobisidal aktivitesinde görev alır (Uncu, 2021). Miyeloperoksidazlar, H₂O₂ ve halojenürler arasındaki reaksiyonları katalizleyerek hipokloröz asit (HOCl) ve hipotiyosiyanoz asit (HOSCN) gibi hipohalöz asitlerin oluşumuna neden olurlar. HOCl, glutatyonda (GSH) bulunan sistein kalıntılarındaki kükürt ve azot atomlarıyla reaksiyona girer. Sistein oksidasyonu önemli rollere sahip hücresel molekülleri aktive veya inaktive edebilir. Örneğin aktif bölgesinde sistein artışı bulunan enzimleri

inaktive edebilir veya MMP-7 gibi metaloproteazları aktive edebilir. Metaloproteazların aktivasyonu hücrel redoks dengesini bozarak aterogenezi başlatabilir (Cervantes Gracia, 2017). Miyeloperoksidazın aşırı üretimi akut ve kronik enflamasyonlara neden olarak doku hasarı oluşturabilir (Uncu, 2021).

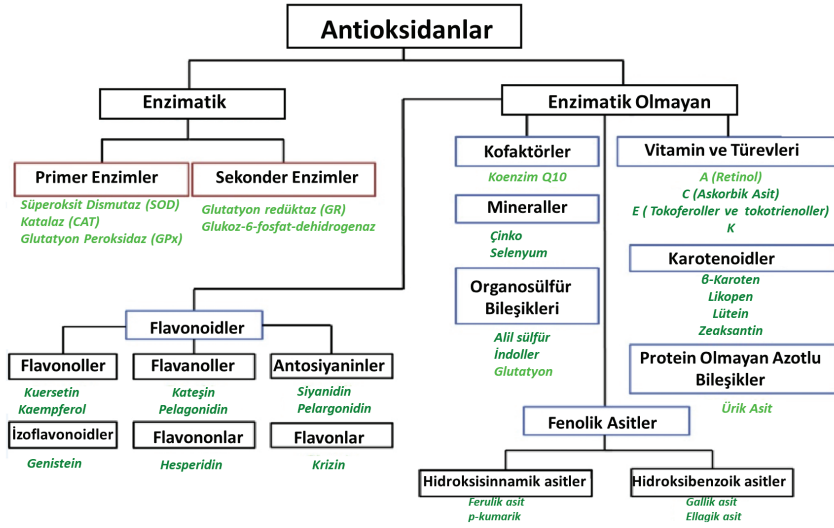


Şekil 6. Miyeloperoksidazın katalizlediği reaksiyonlar (Friedrichs ve diğerleri, 2012)

Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallerin ve reaktif türlerin seviyelerini kontrol ederler. Bu türlerin antioksidanlar tarafından uzaklaştırılmasının yetersiz olması hücrelerde oksidatif stres oluşumuna neden olmaktadır. Antioksidanlar kardiyovasküler sistemde endotelial nitrik oksit seviyelerini düzenleyerek kardiyovasküler enflamasyonu, lipid peroksidasyonunu, trombosit agregasyonunu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe ederek endotelial disfonksiyonu önlemektedir (Zhang ve diğerleri, 2014).

Antioksidanlar, enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki sınıfa ayrılırlar (Şekil 7).



Şekil 7. Doğal antioksidanların sınıflandırılması (Carocho ve Ferreira, 2013)

Antioksidanlar farklı seviyelerde serbest radikal üretimine göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra savunma antioksidanları olarak da kategorize edilirler (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

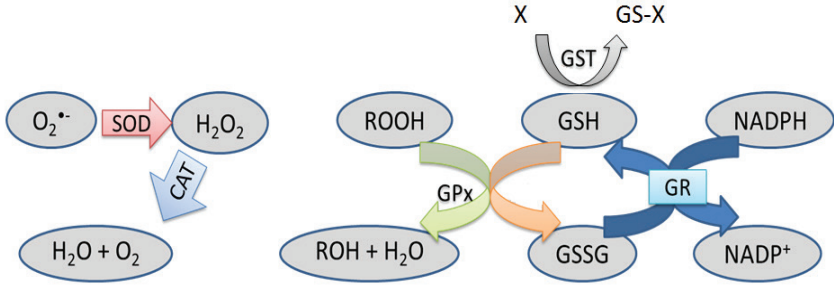
Birinci basamak savunma antioksidanları, etkilerini hücrelerde serbest radikallerin veya reaktif türlerin oluşumunu baskılayarak gösterirler. Bu enzimler sırasıyla süperoksit radikalini bozar, hidrojen peroksitleri ve hidroperoksitleri zararsız moleküllere parçalar.

İkinci sıra savunma antioksidanlarına temizleyici antioksidanlar denir. Reaksiyon başlangıcını inhibe etmek ve ilerleyen reaksiyonları durdurmak için aktif radikalleri etkisiz hale getirirler. Elektron vererek yeni radikalleri nötralize ederler ve bu gruptaki diğer antioksidanlar tarafından tamamen zararsız hale getirilirler.

Üçüncü sıra savunma antioksidanları serbest radikal hasarı meydana geldikten sonra devreye girer. Serbest radikallerin biyomoleküllere verdiği hasarı onaran ve hasarlı hücre zarını yeniden oluşturan *de novo* enzimlerdir. Vücut dokuları için toksik olabilecek birikimlerini önlemek amacıyla oksitlenmiş veya hasar görmüş proteinleri, DNA'yı ve lipitleri tanır, parçalar ve uzaklaştırırlar.

Dördüncü sıra savunma antioksidanları serbest radikallerin oluşumunu veya reaksiyonunu önlemek için sinyalleri kullanmaktadır. Serbest radikal oluşumuna bağlı olarak bir sinyal üretilir. Bu sinyal de antioksidan üretilmesini ve gerekli bölgeye taşınmasını sağlar.

Reaktif oksijen türlerinin antioksidan enzimler ile etkisiz hale getirilmesi Şekil 8'de kısaca özetlenmiştir.

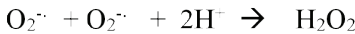


Şekil 8. ROS'un bazı GSH ve NADPH bağımlı enzimler tarafından etkisiz hale getirilmesi. SOD, süperoksit dismutaz; CAT, katalaz; GPx, glutatyon peroksidaz; GR, glutatyon redüktaz; GSH, redükte glutatyon; GSSG, okside glutatyon; GST, glutatyon-S-transferaz

Enzimatik Antioksidanlar

Hücrelerdeki metabolizma veya reaksiyonlar yoluyla dokularda üretilen süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), süperoksit dismutaz tarafından katalitik olarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürülür. Süperoksit dismutaz enziminin, üç izoenzim formu vardır. Bunlar SOD1, SOD2, SOD3'tür. SOD1 sitozolde, SOD2 mitokondride, SOD3 hücre dışı boşlukta bulunmaktadır. SOD1 iki alt birimden oluşur dimerik yapıdadır. SOD2 ve SOD3 dört alt birimden oluşur ve tetramerdir. SOD1 ve SOD3'ün aktif bölgesinde Cu ve Zn bulurken SOD2'ün aktif bölgesinde Mn bulunur (Landis ve Tower, 2005).

Biyolojik sistemlerde süperoksit radikalının dismutasyona uğraması sonucunda hidrojen peroksit üretilir. Süperoksit dismutaz enziminin katalizlemesi ile iki adet süperoksit ve iki adet H^+ reaksiyona girerek hidrojen peroksit ve oksijen oluşturur.

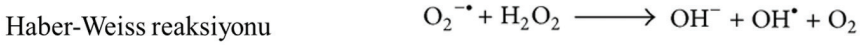
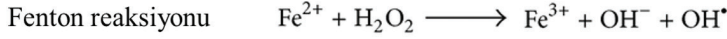


Katalaz (CAT) başlıca peroksizomlarda bulunur. Mitokondride CAT yoktur, bu sebeple H_2O_2 'nin indirgenmesi glutatyon peroksidaz tarafından gerçekleştirilir. Mitokondride meydana gelen süperoksit radikalleri öncelikle glutatyon peroksidaz (GPx) ve SOD2 tarafından detoksifiye edilir. Yine de bir miktar H_2O_2 mitokondriden sitoplazmaya geçiş yapar. Bu H_2O_2 peroksizomlardan sentezlenen CAT ile suya ve moleküler oksijene parçalanarak serbest radikallerin neden olduğu hasar azaltılır. Katalaz, glutatyon peroksidaza kıyasla daha yüksek karalıktaki hidrojen peroksidi parçalar (Ighodaro ve Akinloye, 2018).



H_2O_2 uzun ömürlü ve membranlardan geçebilen bir oksidandır.

Hidrojen peroksidin kendisi serbest radikal olmasa da reaktif oksijen türleri arasında sınıflandırılır. H_2O_2 , süperoksit anyonunu ve hidroksil radikalini oluşturur. Bu reaksiyon geçiş metal iyonları varlığında normalden çok daha hızlı gerçekleşir (Alptekin ve diğerleri, 2022). H_2O_2 biriktiğinde vücut dokuları ve hücreleri için toksik etki gösterir. Fe^{2+} varlığında Fenton reaksiyonu ile, süperoksit radikallerinin varlığında ise Haber-Weiss reaksiyonu ile zararlı olan hidroksil radikaline dönüştürülür (Ighodaro ve Akinloye, 2018).



Glutasyon peroksidaz, mitokondri ve sitozolde, hidrojen peroksidi suya parçalayarak detoksifikasyonunu gerçekleştiren önemli bir antioksidan enzimdir. Dokulardaki GPx aktivitesinin azalması antioksidan sistemin bozulmasına neden olabilmektedir (Tükel ve diğerleri, 2015).

- Glutasyon peroksidaz
- $2 \text{ GSH} + H_2O_2 \longrightarrow \text{GSSG} + 2 H_2O$

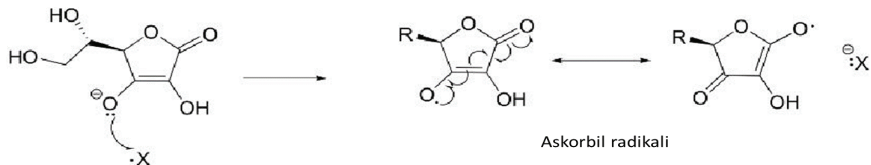
GSH: İndirgenmiş glutasyon

GSSG: Yükseltgenmiş glutasyon

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

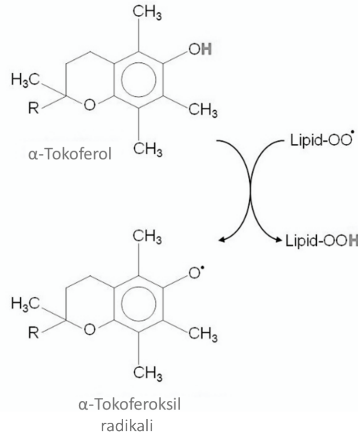
C vitamini (askorbik asit), çok dikkat çeken çok güçlü bir serbest radikal temizleyicidir. Antioksidan özellikleri, zararlı, daha reaktif türlerle, özellikle hidroksil radikaliyle reaksiyona girmesine ve bunların biyomoleküllerle etkileşimini önlemesini dayanır. Bu reaksiyon sırasında kendisi kararlı bir radikal haline dönüşür (Avendaño ve Menendez, 2015). Lipit peroksidasyonuna karşı koruyucudur. E vitaminin rejenerasyonunda etkilidir (Sarman ve Gülle, 2021).

Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar, yeterli konsantrasyonda C vitamini de dahil olmak üzere antioksidan vitaminlerin kalp hastalıklarını ve kanseri önlediğini göstermektedir (Rietjens ve diğerleri, 2002).



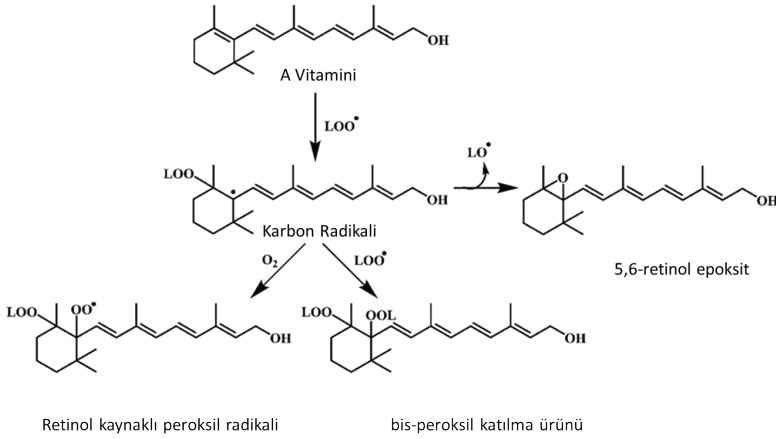
Şekil 9. Askorbik asit ile radikal arasında gerçekleşen

Tokoferoller α , β , γ ve δ olmak üzere dört izomerden oluşmaktadır. Kloroplast membranındaki fosfolipit tabakada bulunan α -tokoferolün (E vitamini) biyolojik aktivitesi oldukça yüksektir (Kireççi, 2018; Uçar, 2021). E vitamini; membran fosfolipitlerindeki yağ asitlerini, serbest radikallerden korumaktadır. E vitamini içerisinde bulunan kromanol halkasından bir hidrojen iyonu aktararak lipit peroksil radikallerini yok eder (Şekil 10) (Uçar, 2021; Çetinkaya, 2021). Ayrıca mitokondriyal hidrojen peroksit oluşumunu azaltır. α -tokoferolün enflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olan genlerin ekspresyonunu düzenlediği de bilinmektedir. Etki mekanizmaları göz önünde bulundurulduğunda E vitamininin ateroskleroza önlemede etkili olduğu düşünülmektedir (Bilgiç ve Aktaş, 2021).



Şekil 10. α -Tokoferol ve lipit radikali arasındaki tepkime

Besinlerde bulunan retinil esterler ve karotenoidler A vitamini öncüsüdür. Karotenoidler kendi içinde α -karoten, β -karoten ve β -kriptoksantin olarak üçe ayrılırlar. En çok bulunan form olan β -karoten, iki β -iyonon halkası içeren bir tetra-terpenoiddir. Vücutta; oksidanların temizlenmesi, kardiyovasküler hastalıkların engellenmesi, tümör metastazını önlenmesi gibi işlevleri mevcuttur (Bilgiç ve Aktaş, 2021). β -karoten, singlet oksijen üretimini keserek serbest radikal oluşumunun önüne geçer. Bunun yanı sıra serbest radikallere hidrojen aktarımı yaparak da oksidanın aktivasyonunu yok eder. Bu mekanizmaları kullanarak hücre membranını oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır.

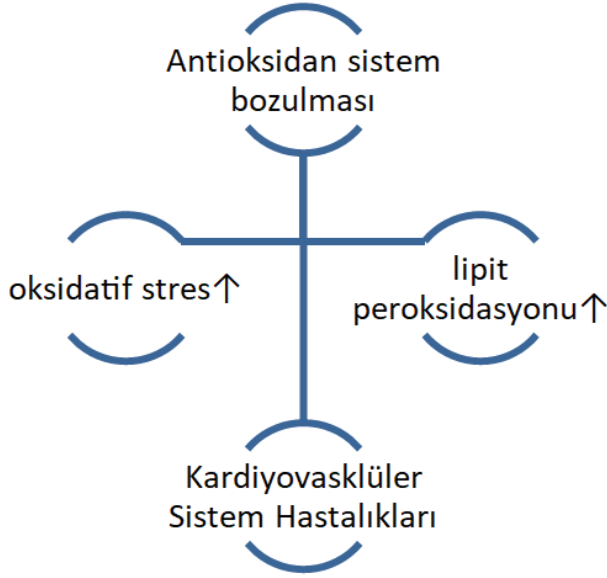


Şekil 11. A vitamini ve lipid radikali arasındaki tepkime

Karotenoidler; bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunan A vitamini prekürsörü olarak etki gösteren, A vitamininden bağımsız ve çok daha güçlü antioksidanlardır (Kireççi, 2018). β -karoten, likopen, lutein, zeaksantin antioksidanları karotenoidler olarak gruplandırılırlar (Yılmaz, 2010b). Yeterli konsantrasyona ulaştıklarında lipid peroksidasyonuna karşı oldukça etkilidirler. Karotenoidler; bazı kanser türlerini, yaşa bağlı kas dejenerasyonunu ve ateroskleroza, önlemede etkilidir (Kireççi, 2018). Düşük antioksidan alımı ile KVH riskinin artması ilişkilendirilmektedir. Antioksidan gıda alımının artması sonucunda ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (Mangge ve diğerleri, 2014; Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Dolaşım sistemini etkileyen kalp ve damar hastalıklarının hepsine kardiyovasküler sistem hastalıkları denilmektedir (Institute of Medicine (US) Committee, 2010). Periferik arter hastalığı (PAH), koroner kalp hastalığı (KKH) veya diğer bir ismi ile koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık ve aort ateroskleroza gibi hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar arasında sayılmaktadır (Şekil 12) (Olvera Lopez ve diğerleri, 2021). Kardiyovasküler hastalıklar, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyadaki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (Dubois-Deruy ve diğerleri, 2020). Dünyadaki ölümlerin %31'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmakla birlikte bunların %85'i inme ve kalp krizi nedenlidir. 2018 yılında Türkiye'de yayınlanan verilere göre tüm ölümlerin %36,7'si kardiyovasküler sistem hastalıkları sebebiyle gerçekleşmiştir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümlerin %22'si serebrovasküler hastalık, %39,1'i ise iskemik kalp hastalığına bağlı olarak gelişmiştir (Türk ve diğerleri, 2021).



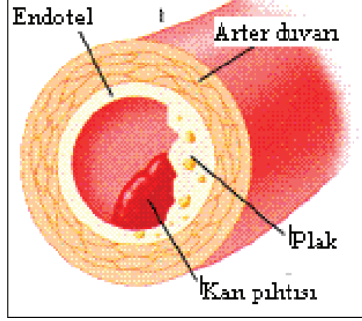
Şekil 12. Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi (Mangge ve diğerleri, 2014).

Kardiyovasküler ölümlerin çoğu koroner arter hastalığına bağlıdır. Koroner arter hastalıkta en sık görülen belirtiler anjina veya göğüs ağrısıdır. Koroner arter hastalık; hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, artrit ve tiroid hastalığı gibi birçok komorbid durumla beraber ortaya çıkmaktadır (Bolluk, 2019; Yılmazel ve Ahcioğlu 2021). Koroner arter hastalık olgularının önde gelen nedeni ateroskleroz oluşumudur. Oksidatif stres, mitokondri içinde solunum zincirinin disfonksiyonuna neden olarak doku hasarı ve endotel disfonksiyon oluşturmaktadır (Erçin ve diğerleri, 2019).

Atriyal fibrilasyon klinikte en çok karşılaşılan aritmidir. Ritim bozukluğu sebebiyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birini meydana getirmektedir. AF; inme, kalp yetmezliği, yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkilidir (Bolluk ve Özçakar, 2019; Karaüzüm ve Vural 2020).

Kalp yetmezliği, kalbin kanı sistemik dolaşıma yeterince gönderemediği vücudun ihtiyaçlarını karşılayamadığı, kalbin fonksiyonel veya yapısal bozukluğundan kaynaklanan sendromdur. Dekompanse kalp yetmezliğinde organizmada çeşitli metabolik ve fizyolojik etkiler ortaya çıkar ve kardiyak atım hacmi dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak şekilde azalır. Yapılan çalışmalarda KY olan hastalarda SOD, CAT, GPx ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin arttığı gözlemlenmiştir (Özcan, 2020; Kırhan ve Büyükhatipoğlu, 2019).

Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda birden fazla etken yer almaktadır (Dubois-Deruy ve diğerleri, 2020). Kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz atardamarların sertleşip daralarak vücuttaki kan akışının ve oksijen dağıtımının azalmasıdır. Ateroskleroz oluşumu sonucunda; arter duvarındaki lümen içinde kolesterol bakımından zengin plaklar birikerek damarların esnekliğini azaltmaktadır (Cervantes Gracia ve diğerleri, 2017; Yılmazel ve Ahcioğlu, 2021).



Şekil 13. Tıkanmış damar görüntüsü

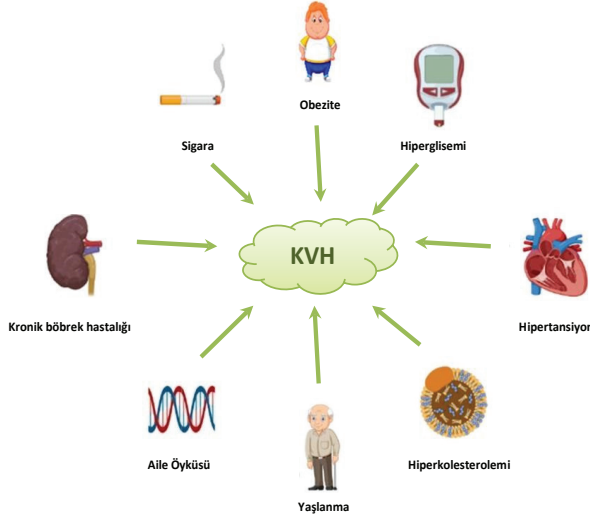
LDL, kolesterolü karaciğerden, karaciğer dışı dokulara taşıyan, kolesterol esterleri açısından zengin bir lipoprotein molekülüdür (Aggarwal ve diğerleri, 2021). LDL ve bileşenlerindeki değişiklikler, koroner arter duvarındaki hücrelerde meydana geldiğinde, aterojenik etkiler başlar. Aterogenezin erken evrelerinde LDL'ler oksitlenir (oxLDL). Oksitlenmiş LDL'lerin endositozu makrofajlarda yavaş gerçekleşir. Bu da intimada birikmeye yol açarak plak oluşumuna neden olur. oxLDL'ler birikmeye başladığında hastalık ilerler (Cervantes Gracia ve diğerleri, 2017).

Endotel, akan kanla temas halinde olan, kan damarlarını kaplayan yassı hücre tek tabakasından oluşan bir dokudur. Kan akışından kaynaklanan kayma gerilimini azaltmak için damar eksenı boyunca konumlandırılırlar (Theofilis ve diğerleri, 2021). Endotel hücrelere enflamatuvar hücreler yapışır ve arteriyel intimaya göç ederler. Burada monositler, oxLDL'nin içselleştirilmesini sağlayarak makrofajlara farklılaşır. Makrofajlar aterosklerozun ilerlemesini indüklemektedir. Monositler T hücreleri ile birlikte LDL'leri oksitleyen proinflamatuvar sitokinleri sentezler. Bu durum, intimaya düz kas hücre göçüne ve ardından proliferasyona yol açar. Apoptoz veya köpük hücre oluşumu ile aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunur. Reaktif oksijen türleri ile vasküler endotel arasında önemli bir ilişki vardır. Reaktif oksijen türleri aterosklerotik plakların trombozunu arttırmaktadır (Cervantes Gracia ve diğerleri, 2017).

Endotel disfonksiyon; ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere birçok farklı hastalığının ayırt edici özelliği olarak kabul edilir (Xu ve diğerleri, 2021). Oksidatif stres, antioksidan savunmayı aşmış endotel

disfonksiyona neden olmaktadır. Süperoksit radikalleri endotelial NO'yu kolayca inaktive etmektedir. Bu durumun sonucunda vazorelaksasyon bozulur (Berry ve Hare, 2004).

Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği, diyabet, obezite, genetik faktörler, sigara ve yaş KVV'ya yol açan başlıca faktörlerdir (Şekil 14).



Şekil 14. Kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörler (Donia ve Khamis, 2021).

Hipertansiyon kronik hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Sistolik kan basıncı 140 mm Hg'nın, diyastolik kan basıncı 90 mm Hg'nın üzerine çıktığında hipertansiyon tanısı konulabilir. Hipertansiyon; inme, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve buna bağlı komplikasyonlara yol açabilir (Bolluk, 2019; Akan ve diğerleri, 2020). Katalaz enzimi düzeyi düşük olan kişilerin hipertansiyona daha eğilimli oldukları ve aterosklerozdan daha fazla etkilendikleri gözlemlenmiştir (Aslankoç, 2019).

Hiperkolesterolemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Hem genetik faktörlerin hem de yaşam tarzının hiperkolesterolemiye yatkınlığı etkilediği bilinmektedir (Saadatagah ve diğerleri; 2021).

Kronik böbrek hastalığında oksidatif stres, düzensiz biyokimyasal mekanizma, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi sistemik komplikasyonların gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu aşamada antioksidanlar ve antioksidan vitaminlerin etkinliği önemli bir yere sahiptir (Bingöl ve Karadağ, 2020; Signorini ve diğerleri, 2017).

Diabetes mellitus, yüksek kan şekeriyle bağlantılı patolojik bir durumdur. Tip 1 diyabet insülin salgılanmasının eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hiperglisemi, doğrudan veya dolaylı olarak ateroskleroza katkıda bulunabilir. Kan dolaşımındaki glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, yüksek sistemik enflamasyon, LDL oksidasyonunun artması gibi bazı olumsuz etkiler görülmektedir (Bays ve diğerleri, 2021).

Obezite, DSÖ tarafından kişinin sağlığına zarar veren, kişilerin bedenlerinde yüksek miktarda yağın depolanması sonucu ortaya çıkan, fiziksel, psikolojik pek çok soruna sebep olan enerji metabolizması sorunu şeklinde tanımlanmaktadır. Obezite çocukluk çağında başlayan ve ilerleyen yaşlarda da giderek devam eden ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin erken teşhis edilmesi önlem alınması açısından oldukça önemlidir (Alıcı, 2021). Obez bireylerde görülen en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (Kacıroğlu ve Mutlu, 2021).

Genetik faktörler kardiyovasküler olaylarda önemli rol oynamaktadır. Genetik varyasyonların belirlenmesine yönelik çalışmalar hastalık tanısında kullanılabildiği için son yıllarda oldukça artmıştır (Ayvaz ve Enç, 2017).

Yaşlılık DSÖ tarafından kabul edilen tanımıyla 65 yaşın başlangıcıdır (Tanakol ve diğerleri, 2020). Yaşlı bireylerin gelecekteki KVH riskleri, yaşam beklentileri açısından önemli ölçüde farklılık gösterir. Kardiyovasküler hastalık riski ve mortalitesindeki bu farklılık, büyük ölçüde altta yatan komorbiditelere ve kırılabilirliğin derecesine bağlıdır (Bays ve diğerleri, 2021).

Tütün sigara kullanımı; tromboz, enflamasyon, serbest radikal oluşumu, sempatik aktivitede artış, nitrik oksit azalma ve endotel disfonksiyonu yoluyla KVH riskini artırır. Sigara kullanımı sonucunda oluşan oksidatif stres artışı, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve insülin direnci gibi durumlar kalp ve damar hastalıklarına temel oluşturmaktadır (Bays ve diğerleri, 2021; Türk ve diğerleri, 2021).

KAYNAKLAR

1. Aggarwal, J., Kathariya, M. G., & Verma, P. K. (2021). LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for Cardiovascular Risk Assessment: Looking for the Ideal Marker. *Indian Heart Journal*, 73(5), 544-548.
2. Akan, D. D., Çaydam, Ö. D., & Pakyüz, S. Ç. (2020). Hipertansiyon Tanısı Olan Hastalarda Bilgi Düzeyi ve İlaç Tedavisine Uyumunun Değerlendirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(2), 241-249.
3. Akkaya, K., Yıldırım, M., Değirmenci, U., & Ünal, N. D. (2021). Sıçanlarda Akrilonitril ile Oluşturulmuş Oksidatif Strese Karşı Timokinon ve Kurkuminin Olası Koruyucu Etkileri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 11(3), 596-604.
4. Alıcı, H. (2021). Okul Tabanlı Obezite Önleme Programları: Sistematik Bir Derleme. *Ege Bilimsel Araştırmalar Dergisi*, 4(1), 1-19.
5. Alptekin, Ö., Tükel, S. S., Turan, B., & Kuyucu, Y. (2022). Alterations in Antioxidant Defence Systems and Metal Profiles in Liver of Rats with Metabolic Syndrome Induced with High-Sucrose Diet. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 9(1), 13-20.
6. Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., YILMAZ, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.
7. Avendaño, C., & Menendez, J. C. (2015). (2. Baskı). *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. Elsevier.
8. Ayvaz, M. Y., & Enç, N. (2017). Kardiyovasküler Hastalıklarda Genetiğin Rolü. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 8(17), 95-99.
9. Bays, H. E., Taub, P. R., Epstein, E., Michos, E. D., Ferraro, R. A., Bailey, A. L., Toth, P. P. (2021). Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *American Journal of Preventive Cardiology*, 5, 100149.
10. Berry, C. E., & Hare, J. M. (2004). Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *The Journal of physiology*, 555(3), 589-606.
11. Bilgiç, s., & Aktaş, ö. Ü. İ. (2021). Antioksidan İçeren Besinler (s.85-103). Ankara: İksad.
12. Bingöl, F. G., & Karadağ, M. G. (2020). Kronik böbrek yetmezliğinde antioksidan vitaminlerin inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(2), 75-83.
13. Bolluk, A. Ç., & Özçakar, N. (2019). Yaşlılarda kardiyovasküler sistem hastalıklarına yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*, 10, 69-75.
14. Carocho, M., & Ferreira, I. C. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening

- and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
15. Cejková, J., Ardan, T., Filipec, M., & Midelfart, A. (2002). Xanthine oxidoreductase and xanthine oxidase in human cornea. *Histology and Histopathology*, (S. 755-760). DOI: 10.14670/HH-17.755
16. Cervantes Gracia, K., Llanas-Cornejo, D., & Husi, H. (2017). CVD and oxidative stress. *Journal of Clinical Medicine*, 6(2), 22.
17. Chiurchiù, V., & Maccarrone, M. (2011). Chronic inflammatory disorders and their redox control: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(9), 2605–2641. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3547>
18. Çetinkaya, M. (2021). Koroner kalp hastalığında serum afamin, E vitamini ve OX-LDL düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır.
19. Donia, T., & Khamis, A. (2021). Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-33.
20. Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 9(9), 864.
21. Erçin, U., Bilgihan, A., Erkan, A. F., & Yücel, H. (2019). Koroner arter hastalığında yeni parametreler: oksidatif stres belirteçleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 17(1), 48-56.
22. Friedrichs, K., Baldus, S., & Klinker, A. (2012). Fibrosis in atrial fibrillation - role of reactive species and MPO. *Frontiers in Physiology*, 3, 214. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00214>
23. Ganguly, U., Kaur, U., Chakrabarti, S. S., Sharma, P., Agrawal, B. K., Saso, L., Chakrabarti, S. (2021). Oxidative stress, neuroinflammation, and NADPH oxidase: implications in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
24. Grunwald, P. (Ed.). (2019). *Pharmaceutical Biocatalysis: Fundamentals, Enzyme Inhibitors, and Enzymes in Health and Diseases*. CRC Press. Milton: Pan Stanford Publishing.
25. Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293.
26. Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries, Fuster, V., & Kelly, B. B. (Eds.). (2010). *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. National Academies Press (US).

27. Kacıroğlu, B. G., & Mutlu, H. H. (2021). Obezite polikliniğine başvuran hastaların metabolik fenotiplerine göre kardiyovasküler riskleri. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 26(1), 70-79.
28. Karaüzüm, İ., & Vural, A. (2020). Kriyobalon ile atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılan hastalarda atriyal fibrilasyon tekrarının öngördürücülerinin belirlenmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 9(2), 49-58.
29. Kırhan, İ., & Büyükhatipoğlu, H. (2019). Akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(2), 375-379.
30. Kireççi, O. A. (2018). Bitkilerde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 473-483.
31. Landis, G. N., & Tower, J. (2005). Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(3), 365-379.
32. Lončarić, M., Strelec, I., Moslavac, T., Šubarić, D., Pavić, V., & Molnar, M. (2021). Lipoxygenase inhibition by plant extracts. *Biomolecules*, 11(2), 152.
33. Lorenzon dos Santos, J., Schaan de Quadros, A., Weschenfelder, C., Bueno Garofallo, S., Marcadenti, A. (2020). Oxidative stress biomarkers, nut-related antioxidants, and cardiovascular disease. *Nutrients*, 12(3), 682.
34. Mangge, H., Becker, K., Fuchs, D., & Gostner, J. M. (2014). Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World journal of cardiology*, 6(6), 462.
35. Nelson, D. L., Lehninger, A. L., Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan.
36. Olvera Lopez, E., Ballard, B. D., Jan, A. (2021). Cardiovascular Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing. PMID: 30571040 Bookshelf ID: NBK535419
37. Özcan, E. B. (2020). Kalp yetmezliği hastalarında ve sağlıklı kişilerde denge ve yürüme parametrelerinin karşılaştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
38. Panth, N., Paudel, K. R., & Parajuli, K. (2016). Reactive oxygen species: a key hallmark of cardiovascular disease. *Advances in Medicine*, 2016.
39. Rietjens, I. M., Boersma, M. G., Haan, L. d., Spenkeliink, B., Awad, H. M., Cnubben, N. H., van Zanden, J. J., Woude, H. v., Alink, G. M., Koeman, J. H. (2002). The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 11(3-4), 321-333. [https://doi.org/10.1016/s1382-6689\(02\)00003-0](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(02)00003-0)

40. Saadatagah, S., Jose, M., Dikilitas, O., Alhalabi, L., Miller, A. A., Fan, X., Kullo, I. J. (2021). Genetic basis of hypercholesterolemia in adults. *NPJ genomic medicine*, 6(1), 1-7.
41. Sarman, E., Gülle, K. (2021). Resveratrol Güçlü Bir Antioksidan mı? *Bingöl Üniversitesi Sağlık Dergisi*, 2(1), 57-63.
42. Schuchardt, M., Herrmann, J., Tolle, M., & Van der Giet, M. (2017). Xanthine oxidase and its role as target in cardiovascular disease: cardiovascular protection by enzyme inhibition? *Current pharmaceutical design*, 23(23), 3391-3404.
43. Signorini, L., Granata, S., Lupo, A., Zaza, G. (2017). Naturally occurring compounds: new potential weapons against oxidative stress in chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1481.
44. Tanakol, A., Uzunçakmak, T. K., & Kutlubay, Z. (2020). Oksidatif Stres ve Yaşlanma. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 19(2)/68-74.
45. Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines*, 9(7), 781.
46. Tükel, H. C., Alptekin, Ö., Turan, B., & Delilbaşı, E. (2015). Effects of metabolic syndrome on masseter muscle of male Wistar rats. *European Journal of Oral Sciences*, 123(6), 432-438. <https://doi.org/10.1111/eos.12226>
47. Türk, H., Karaca, M., & Akı, M. (2021). Sigaraya bağlı artan kardiyovasküler hastalık riskini düşürme. *Turkey Health Literacy Journal*, 2(2), 111-118.
48. Uçar, K., Ayaz, A. (2021). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında potansiyel tedavi yaklaşımı: E vitamini. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 82-90.
49. Uncu, G. (2021). Hashimoto tiroiditinde HDL ile ilişkili miyeloperoksidaz (MPO) ve paraoksonaz1in (PON1) koroner arter hastalığı ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
50. Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., Weng, J. (2021). Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*, 73(3), 924-967.
51. Yamamoto, S., Suzuki, H., Ueda, N., Takahashi, Y., Yoshimoto T. (2004). Mammalian Lipxygenases. *The Eicosanoids*. 53-58.
52. Yılmaz, İ. (2010a). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 17(2), 143-153.
53. Yılmaz, İ. (2010b). Karotenoidler. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 17(3), 223-231.

54. Yılmazel, G., Ahcioğlu, A. (2021). Halk Sağlığı Gözüyle Koroner Arter Hastalığı ve Sağlık Okuryazarlığı. *Turkey Health Literacy Journal*, 2(2), 81-88.
55. Yoshikawa, T., Naito, Y. (2002). What is oxidative stress? *Japan Medical Association Journal*, 45(7), 271-276.
56. Zhang, P. Y., Xu, X., Li, X. C. (2014). Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol*, 18(20):3091-6.



1 , Arş. Gör. Dr., Kurumu: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı E-mail: ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr

2 Doktora Öğrencisi, Kurumu: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı E-mail: deryaisler80@gmail.com

SİRKADİYEN RİTİMDEN KRONO-EGZERSİZE

1.Giriş

Sirkadiyen ritim ve egzersiz zamanlaması arasındaki fizyolojik bağlantılar, her geçen gün bilim insanlarının daha fazla yoğunlaştığı merak ve araştırma konularından biri haline gelmektedir. Günümüz bakış açısı ve elimizdeki bilgiler ışığında şuan için farkındayız ki insan vücuduna sayısız yararları olan fiziksel aktivite ve özellikle planlanmış egzersizin protektif ve teröpatik etkileri sorgulanırken, farmakolojik bir tedavi ajanının uygulanması sırasında akla gelen ilk soru “günün hangi zamanında uygulanmalı?” gibi farklı bir alana pencere açmaktadır. Bu soru ile ortaya konan meseleyi farklı parametreler yönünden ele alarak, cevaplarımızın ileri çalışmalarla daha da değişebileceği ve gelişebileceği fikri ile beraber açıklamaya çalışacağız.

1.1. Sirkadiyen ritim

Sirkadiyen saat sistemi, prokaryotlardan memelilere kadar organizmalarda bulunur. Latince’de “sirkadiyen”, “yaklaşık olarak gün” anlamına gelir. Bu nedenle “sirkadiyen ritim” yaklaşık 24 saatlik döngüleri ifade eder. Dünya bir tam dönüşünü 24 saatte tamamlar. Sirkadiyen sistem, bitkilerde ve siyanobakterilerde fotosentez ile güneş ışığını verimli bir şekilde kullanabilmek için, memelilerde ise yiyecek elde etmek için bu 24 saatlik döngüye uyum sağlamak üzere evrimleşmiştir. Sirkadiyen sistemimizin en önemli özelliklerinden biri, zamanın sürekli karanlıkta ve harici geri bildirim bilgisinin yokluğunda bile işlermesidir. Bu, vücudumuzun kendi iç saatine sahip olduğunu gösterir (Shibata., 2014). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde gözlerden beyne iletilen ışık en güçlü uyarandır. Bunun yanında sosyal ve fiziksel aktiviteler de önemli girdilerdir. Retinadaki ganglion hücreleri (melanopsin içerir), ışığı algılar ve uyarıyı retinohipotalamik yol ile Suprakiazmatik Nukleus (SCN)’ye iletir. Işık uyarısı olduğunda, bu superior servikal gangliondan pineal beze aktarılır ve melatonin sentezi baskılanır (Akıncı ve Orhan., 2016). Hipotalamusun anteroventral bölümünde, optik kiazmanın tam üzerinde yer alan, ve orta hatta üçüncü ventrikülü çevreleyen bir çift çekirdekten oluşan SCN, sirkadiyen fizyolojik ve davranışsal ritimleri aydınlık-karanlık döngüsü ile eşleştirerek, uyku-uyanıklık, sıcaklık, beslenme, nöroendokrin ve otonomik etkileri 24 saatlik döngülerde düzenleyen ana biyolojik saattir. SCN, periferik biyolojik saatleri eşitler ve günlük ritimden daha uzun veya daha kısa sürelerdeki periyotlarda gerçekleşen ritimlerin oluşmasında etkilidir (Ceylan, **Özcan** ve Türkcü, 2020). SCN’deki saat merkezi saat, serebral korteks ve hipokampustaki saatler beyin saatleri, karaciğer ve iskelet kası gibi çevresel dokulardaki saatler ise periferik saatler olarak isimlendirilir. Merkezi saat; beyin ve periferik saatlerin kontrolüne sahiptir

(Aoyama ve Shibata., 2017).

1.1.1. Sirkasiyen hizalamada en güçlü uyaran ışık:

Periferik saatleri ayarlayan dışsal uyaranların SCN üzerindeki etkisi zayıftır. Çünkü aydınlık-karanlık döngüsünün suprakiazmatik çekirdeklerde (SCN) bulunan merkezi saat üzerinde baskın uyaran olması bu dışsal uyaranların etkisini zayıflatır (Tahara ve Shibata., 2018). Uyku-uyanıklık periyotlarının bozulduğu durumlarda tedavi prensipleri genel olarak, uyanıklık periyotlarında fiziksel ve sosyal aktiviteler, geceleri sessiz ve loş ışıklı ortam, uyanma saatinde 1-2 saatlik parlak ışık uygulamalarını içermekte olup, endojen ritmin çevre ile senkronizasyonu bu şekilde sağlanabilmektedir. (Akıncı ve Orhan., 2016)

1.1.2. Periferik saat genleri moleküler mekanizması

Sirkadiyen ritm ile ilişkili moleküler saat genleri, CLOCK ve BMAL1 olmak üzere transkripsiyon faktörler ve bunların etki ettiği Per (1,2,3) ve Cry (1,2) olmak üzere Period ve Cryptochrome genleridir (Özbayer ve Değirmenci., 2011). PER ve CRY proteinleri sitoplazmada sentezlenerek çekirdeğe girmeden önce birleşip, CLOCK/BMAL1'in transkripsiyonel aktivitesini baskılayarak, kendi ekspresyonlarını negatif geribildirim mekanizmasıyla inhibe eden önemli bileşenlerdir. (Özbayer ve Değirmenci., 2011; Ramanathan ve vd., 2018). BMAL1-CLOCK kompleksinin inhibisyonu, egzersiz eğitimi sırasında sirkadiyen ritmin artan salınımına denk gelen CRY1'in aşağı regülasyonunu hafifletebilir (Lamia ve vd., 2009).

1.2. Kronoegzersiz

Sirkadiyen biyoloji kapsamında, yaşam tarzı ve genotip bağlamında düşünülen kronoterapötik stratejiler ile ana hedef sağlık, performans ve uzun ömrü optimize etmektir (Duglan ve Lamia., 2019). Sirkadiyen ritimlerin bozulması, kardiyovasküler hastalık, obesite ve diyabet gibi çeşitli bozukluklara yol açar. Bu nedenle yemek yeme ve egzersiz alışkanlıklarının gün içindeki zamanlaması sağlığın korunması açısından fayda sağlayabilecek güçlü araçlar olabilir (Tahara, Aoyama ve Shibata, 2017). Bu bağlamda “krono-egzersiz”, egzersiz zamanlamasının, sağlık, sirkadiyen ritim ve sportif performans ile ilişkisini tanımlayan güncel bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (Shibata., 2014).

Ritimisite canlı organizmalarda genetik miras olarak aktarılır. Memelilerde bu ritimleri sürükleyen endojen ve ekzojen senkronizörler (zeitgeber), aydınlık-karanlık döngüsünün ışıkla SCN'yi uyarması yoluyla hem kalp pilinin ritmine etkisi hem de dolaylı olarak ışığın endokrin salınımlar üzerine etkisi ile senkronizör bir rol oynar (Bellastella vd., 2019). Endojen mekanizmalar, eğitimle manipüle edilebilirler. Bu nedenle

sirkadiyen ritim mekanizmalarının regüle edilebildiği durumlarda, kişinin egzersiz adaptasyonlarının da arttırılabileceği düşünülmektedir (Teo, Newton ve Mc.Guigan, 2011).

Sirkadiyen ritim vücuttaki birçok mekanizma üzerinde etkilidir. Örneğin; uyku-uyanıklık döngüsü, (yaşlanmaya bağlı hücre harabiyeti ile bozulabilir), vücut ısısı döngüsü (hipotalamus tarafından düzenlenir) gibi biyolojik ritimler, endokrin döngüsü üzerinde de kaymalara yol açabilir. Genel olarak sabahın erken saatlerinde tansiyonun hızlı yükselmesi, sabahın geç saatlerinde renin aktivitesi ve kan basıncının pik yapması, akşam ise en düşük seviyeye inmesi, ağrı eşiğinin 12-18 saatleri arasında maksimum ve 0 ile 3:00 arasında minimum seviyeye inmesi fizyolojik mekanizmaların günün zamanından etkilendiğini göstermektedir (Rad, Hosseini ve Shirvani, 2021).

Periferik saat genleri, iskelet kası ve kemiklerin her ikisinde olmakla birlikte postür fonksiyonlar dışında glikoz ve kalsiyum seviyelerinin korunması gibi fonksiyonlarda rol oynamaktadır. İskelet kasındaki ritmik genlerin birçoğu sübjektif olarak aktif fazın ortasında salınır (Aoyama ve Shibata., 2017). Egzersizin hücre ve doku sağlığını iyileştirmedeki etkisinde moleküler saat kontrollü genlerinin rolü önemli olabilir (Wolff ve Esser, 2019).

1.2.1. Kronozgersizin kronoteröpatik etkileri

Egzersiz, hipotalamik-hipofizyal-adrenal sistem hormonları üzerinde güçlü bir uyarandır (Bellastella ve vd., 2019). Bu nedenle egzersiz sirkadiyen bozulmanın neden olduğu birçok hastalıkta bozulan moleküler saatin işlevini geri yükleyerek ölüm oranlarını da azaltabilir (Wolff ve Esser., 2019). Egzersizin kronoteröpatik etkilerinin incelendiği çalışmalar son zamanlarda araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Fakat yapılan insan çalışmalarında genel olarak, jet-lag ve vardiya intoleransı gibi ritm bozukluklarında egzersizin bir pratik zeitgeber tedavi olarak uygulanması, araştırmalarda farklı egzersiz özelliklerinin mod, yoğunluk ve süre gibi özelliklerinin ortak olarak belirlenememesi, katılımcıların atletik durumlarının farklı olması (hareketsiz bireylerden olimpik sporculara kadar) ve diğer rakip zeitgeberlerin (örneğin ışık) kontrolünün olmaması nedeniyle bir kesinlik kazanamamıştır. Pratik uygulamalar için bu bileşenlerin standardizasyonu önem taşımaktadır (Edwards, Reilly ve Waterhouse, 2009).

Bunun yanında egzersizin kronoteröpatik etkilerinin değerlendirilmesinde, kişilerin sahip olduğu kronotipik özelliklerin etkisiyle, gün içinde insanların fizyolojik aktivitelerinin zirveye ulaştığı zamanların birbirlerinden biraz farklı olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu farklılıklarına göre insanlar “sabah” ve “gün batımı” gruplarına ayrılır.

“Sabah” insanların (genellikle daha erken uyuyan ve daha erken uyanan) performansları ve yetenekleri gün batımında aktif olan insanlara göre daha yüksektir ve vücut ısısı ritimleri yaklaşık 70 dakika daha erkendir (Rad ve vd., 2021). Son yıllarda, kronotipin genetik bir temel olarak aydınlatılması, spor performansı için bir değerlendirme haline geldi. İnsanlarda kronotipin belirleyiciliğinde moleküler saat gen polimorfizmleri ön plana çıkmaktadır ve PER3 genindeki daha fazla bir uzunluk polimorfizmi (genin endojen sirkadiyen ekspresyonuna ek olarak), genel popülasyonun sabah ve akşam tercihlerinde rol oynar ve CRY1 kodlamasıyla da bağlantılı bir durum olan gecikmiş uyku fazı sendromu (DSPS) olan hastalarda daha kısa biçimlidir (Duglan ve Lamia., 2019).

Araştırmalarda, kişiye özel egzersiz reçetesinin zamansal parametrelerinde kronotipe göre farklılıklar, diğer birçok çalışmanın aksine laboratuvar ortamı dışında serbest yaşayan hareketsiz genç yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmada, genel olarak 5 günlük, 30 dk, %70 VO max'da orta yoğunlukta sabah egzersizleri ile akşam yapılan egzersizlere² göre daha şiddetli faz kaymaları tükrük melatonin düzeyleri ölçümleri ile izlenirken, geç kronotipe sahip kişilerde sabah ve akşam egzersizlerinde faz ilerlemeleri, erken kronotipe sahip kişilerde sabah egzersizlerinde faz ilerlemesi, akşam egzersizlerinde ise faz gecikmeleri izlenmesi nedeniyle erken kronotipe sahip kişilerde akşam egzersizlerinin faz gecikmeleri ile yanlış hizalamayı daha da şiddetlendirebileceği öngörülmüştür. Ayrıca faz kaymalarının büyüklüğü ve sirkadiyen parametrelerde erkek ve kadınlar arasında fark izlenmemiştir (Thomas ve vd., 2020). Barger ve arkadaşları gece yarısı düzenli fiziksel egzersizin daha fazla faz gecikmesi ürettiğini ve loş ışık koşullarında uykudan uyanma programında 9 saatlik bir faz gecikmesine yeniden girmeyi kolaylaştırdığını bildirmiştir (Barger, Wright, Hughes ve Czeisler, 2004). Gece vardiyasında egzersiz, kronotipten bağımsız olarak vücut sıcaklık ritminin faz kaymalarını kolaylaştırdığı için, gece vardiyasında egzersizin sirkadiyen adaptasyona yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Eastman, Hoese, Youngstedt ve Liu, 1995). Direnç egzersizinden 6 saat sonra farelerde iskelet kası biyopsisinde yapılan genetik analizlerde, egzersizin sirkadiyen genlerin Cry1, Per2 ve Bmal1' salınımını koordineli regüle ettiği, gözlenmiştir (Zambon ve vd., 2003).

1.2.2. Kronoegzersiz ve hormonlar

Glukokortikoidler yoğun egzersize yanıt olarak salınır ve kemirgenlerde fiziksel aktivitenin bazı faz kaydırıcı etkilerine aracılık edebilir. Sıçanlarda iskelet kasında glukokortikoidler tarafından da düzenlenen birçok ritmik genin bulunması, atletlerde aşırı antrenman ve transmeridyen seyahat yaşayanlarda sirkadiyen hizalama için öneme sahiptir (Duglan ve Lamia., 2019). Kortizol hormonu sabah erken

saatlerde zirve yapar ve günün stresli uyaranlarına cevap verme yeteneğini sağlar. 24 saat boyunca aralıklı ultradiyen salınım gösteren ACTH ritmini takip eder (Bellastella ve vd., 2019). Kortizol, fiziksel bir zorluğa karşı fizyolojik ve davranışsal yanıtta merkezi bir rol oynar ve egzersiz stresinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Şiddetli ve aralıklı olarak uygulanan egzersizlerde, akşam kronotipindeki kişilerde daha fazla artış olmak üzere, sabah egzersizlerinde tükürükte ölçülen kortizol konsantrasyon seviyeleri akşam yapılan egzersizlere kıyasla daha çok artmıştır. (Bonato vd, 2017).

Egzersiz, zamanlamaya bağlı olarak melatonin salgılanması üzerinde hem hızlı (dakikalar içinde) hem de gecikmiş (12-24 saat) etkileri olabilir. Akşam geç saatlerde yapılan egzersizler melatonin düzeylerini köreltebilirken, melatonin düzeylerinin zaten yükselmiş olduğu gece döneminde yapılan yüksek yoğunluklu egzersiz, sürekli olarak melatonin düzeylerinin daha fazla (yaklaşık %50) yükselmesine neden olurken, düşük yoğunluklu egzersiz ise hiçbir etki göstermemiştir. Yoğunluğuna bakılmaksızın, melatonin salgısının denge noktasına yakın veya gündüz egzersizinin melatonin salgısı üzerinde tutarlı bir akut etkisi yoktur. Orta veya yüksek yoğunlukta olsun, gece egzersizi, bir sonraki akşam melatonin başlangıcında faz gecikmelerine neden olur. Bu bulgular kemirgenlerde olduğu gibi insanlarda, alışılmış dinlenme periyodu sırasında artan fiziksel aktivitenin sirkadiyen saat işlevini değiştirebildiğinin kanıtı olarak yorumlanmıştır (Buxton, L'Hermite-Balériaux, Hirschfeld ve Van Cauter, 1997). Günlük fiziksel egzersiz plazma melatoninin sirkadiyen ritmini sadece dolaylı olarak etkileyebilir. Egzersiz, uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden osilatöre etki eder; bu osilatör daha sonra melatoninin sirkadiyen ritminden sorumlu olan osilatör üzerinde etki gösterir (Yamanaka., 2020). Egzersizin sirkadiyen ritim üzerinde tetröpatik bir zeitgeber olarak, faz kaymaları üzerindeki etkilerini gösterebilmek için çalışmalarda düşük düzey melatonin gibi hafif uyaranlar ile kombinasyonunun ve etkinliğinin de göz önünde tutulması gerekir (Youngstedt, Elliott ve Kripke, 2019). Akşam geç saatlerde yapılan yorucu egzersizden sonra tek doz MEL-10 mg uygulanmasının, sağlıklı gençlerde ertesi sabah uyku kalitesini ve miktarını, seçici dikkati, genel sağlık durumunun öznel değerlendirmesini ve bazı kısa süreli fiziksel performansları iyileştirdiği gösterilmiştir (Cheikh vd.,2018). Bu bilgilere rağmen egzersizin melatonin salgılanması üzerindeki akut etkisinin artış ya da azalış yönünde belirsiz olduğunu veya etkisiz olduğunu gösteren çelişkili çalışmaların varlığı da söz konusudur. (Edwards ve vd., 2009).

Büyüme hormonu (GH) ve (IGF 1) uyku evresinde zirveye ulaşan bir hormon olduğundan, hipotalamo-hipofizyal hastalıklar, GH eksikliği olan çocuk ve yetişkinlerde, ayrıca görme engelli deneklerde salınım fazı değişiklikleri önemlidir (Bellastella ve vd., 2019). Total görme engeli olan

bireylerin yaklaşık % 50'sinde, her gün bir önceki günden yaklaşık 1-2 saat daha geç uyuyup daha geç uyanma şeklinde seyreden sirkadiyen ritim bozukluklarının görüldüğü bildirilmektedir (Akıncı ve Orhan., 2016).

1.2.3. Kronoegzersiz ve kas kütlesi

Egzersizin doku moleküler saatinde meydana getirdiği değişikliklerin, egzersizin sağlık üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunması nedeniyle, egzersizin gün içinde hangi saatlerde yapıldığı da önem kazanmaktadır (Wolff ve Esser., 2019). İlginç bir şekilde, farklı egzersiz modlarının sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerinde, iskelet kası liflerinin türleri ve vücut enerji temini için sinyal yollarıyla ilişkili olabilecek bazı farklılıklar vardır. Egzersiz iskelet kasında sirkadiyen ritmin önemli bir düzenleyicisidir. Normal sirkadiyen ritim, iskelet kasının kütlesindeki ve işlevindeki değişiklikleri etkileyebilir ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi egzersiz ile birlikte iskelet kasının kalitesini ve işlevini daha da iyileştirebilir. Bu nedenle, egzersiz eğitiminin zamanlamasının, iskelet kası kalitesini ve işlevlerini iyileştirmede belirli bir olumlu etkisi olabilir (Zhang, Liang ve Chen, 2020). Öyle ki, sirkadiyen ritmin egzersiz aracılığı ile düzenlenmesi, iskelet kası kütlesini koruyabilir. SCN nöronal aktivitesi, süresi ve yoğunluğuna bağlı olmak üzere davranışsal aktivitelerle baskılanabilir. Planlı ve düzenli egzersiz SCN'deki biyolojik saatin genliğini artırarak sirkadiyen ritmi düzenleyebilir (Van Oosterhout ve vd., 2012).

İskelet kas kaybı yaşlanma, yetersiz beslenme, aktivite veya hastalık durumlarında ortaya çıkabilir. Sirkadiyen ritim de kas atrofisinde önemli rol oynamaktadır (Zhang ve vd., 2020). Düzensiz çalışma saatleri kas atrofisini artırır. Uyku bozuklukları iskelet kasında protein yıkımlarına neden olarak, ayrıca uzun süreli parlak ışık iskelet kasında güç ve işlev kaybına yol açar (Zhang ve vd., 2020). Direnç egzersizlerinin iskelet kasında hipertrofik etkileri ise egzersiz zamanlamasına ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Direnç egzersiz programının en az 12 hafta süre ile ve öğleden sonra uygulanması sabaha göre daha yüksek bir kas kütlesi oluşumuna yol açmıştır (Zhang ve vd., 2020). Buna rağmen, direnç egzersizlerinde sirkadiyen zamanlamanın elde edilen hipertrofiyi değiştirmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Wolff ve Esser., 2019). Sirkadiyen ritimdeki bozulmanın, yaşlanmaya ek olarak artan sarkopeni gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun sorumlusu olarak kasta bulunan saat genleri değil, merkezi saat genlerinin yokluğu düşünülmektedir. Moleküler saatteki genetik bozulmanın mitokondriyal süreçlerdeki disfonksiyon ile birlikte kas hacminde ve kasılma kuvvetinde azalma ile sarkopeniye katkıda bulunduğunun altı çizilmektedir. Egzersizin iskelet kası mitokondriyal disfonksiyon üzerindeki etkileri çok detaylı açıklanamamış olsa da, akut ve kronik egzersiz ile hayvan ve insanlarda mitokondriyal fonksiyonda artış, ayrıca mitokondriyal oksijen solunumu

ve kalsiyum tutma kapasitesinde artış bildirilmiştir. Mitokondriyal oksidatif kapasite akşam geç saatlerde zirve yapmaktadır. Egzersizin kişiye göre zamanlanmış uygulaması ile sirkadiyen ritmin eski haline getirilmesi önerilmekle birlikte, kas fonksiyonu ve kas kütlesi kaybına karşı en etkili araçlardan biri olarak görülmektedir (Choi vd., 2020). Sirkadiyen bozulmanın neden olduğu mitokondriyal içeriğin azalması, uzun süreli dayanıklılık antrenmanları ile düzeltilebilir (Pastore ve Hood., 2013). Ayrıca çalışmalarda sirkadiyen ritim ile kolerasyon gösteren inflamasyonun yaygın bir şekilde artışı, iskelet kası kütlesini azaltan önemli bir faktör olarak gösterilmiştir (Zhang ve vd., 2020).

1.2.4. Kronoegzersiz – kronobeslenme ve enerji metabolizması

Stres veya egzersiz ile fizyolojik saatin sürüklenmesindeki ana mekanizma, glukokortikoid salınımı olmak üzere sempatik sinirler, oksidatif stres, hipoksi, pH, sitokinler ve vücut ısısı gibi dahili zamanlama sinyalleri (zaman zaman salınımlara sahiptir ve merkezi saat tarafından düzenlenir) tarafından belirlenirken, gıda alımına bağlı sürüklenme ise hormonal ve metabolik değişiklikler ve yeniden beslenmeye bağlı insülin veya oksintomodulin salgılanmasıyla periferik saatlerin ayarlanması ile açıklanmaktadır. Bu yönüyle kronobeslenme, kronobiyoloji araştırmalarına dayalı bir klinik uygulama olarak kullanılmaktadır (Tahara and Shibata., 2018).

Diyet, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemli bir harici uyarandır. Planlanmış diyet, obeziteye bağlı iskelet kasının yapısında ve işlevinde meydana gelen bozuklukları ve iyileştirebilir (Zhang ve vd., 2020). Sirkadiyen ritmin desenkronizasyonu, enerji metabolizmasını bozar ve yemek tüketimine yanıt olarak insülin sekresyonunu azaltır (Yamanaka., 2020). Farelerde Bmal1'in karaciğere özgü silinmesi, gün boyunca bozulmuş glukoz homeostazına yol açar (Duglan ve Lamia., 2019). Ayrıca, İskelet kası liflerinin rejenerasyonda, lipid ve protein metabolizmasında çoklu sirkadiyen genlerin rolü bilinmektedir. Egzersiz ve diyetin ise bu genler üzerindeki düzenleyici etkileri ön plana çıkmaktadır (Zhang ve vd., 2020). Egzersiz, protein sentezinde keskin bir artış sağlayamasa da, enerji desteği sağlama durumunu hızla değiştirebilir. Direnç egzersizleri, AMPK seviyesinin acil artmasına neden olarak sirkadiyen ritim ve otofajinin başlaması ile iskelet kasında protein sentezini artırabilen önemli bir araçtır (Zhang ve vd., 2020). Sirkadiyen ritmin aktivasyonunun, aşırı PER2 birikmesine ve mTORC1'in hızlı baskılanmasına yol açarak, otofajinin düzenlenmesini geliştirmek için yardımcı bir döngü olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, düzenli sirkadiyen ritim, iskelet kasında protein sentezini teşvik etmek için potansiyel bir düzenleyici faktör olmanın yanı sıra bir dizi sinyal düzenleme yoluyla iskelet kası atrofisinde önemli rol alabilir (Zhang ve vd., 2020).

Enerji metabolizması ve insülin duyarlılığı hem merkezi hem çevresel faktörlerden etkilenir. Sağlıklı kişilerde insülin duyarlılığı, glikoz ve lipid toleransı sabah en yüksek iken, akşam kötüleşmeye başlar. Tip 2 diyabette sirkadiyen ritimdeki ters mekanizma nedeniyle akşam iyileşen ve daha sonra kötüleşmeye başlayarak sabah en yüksek düzeye ulaşan hiperglisemi ve hiperlipidemi ile seyredir. Bu bireylerde akşam egzersizi sabah egzersizine göre, tokluk egzersizi ise açlık egzersizine göre glisemi ve lipidemiye azaltır (Heden ve Kanaley., 2019). Farelerin yüksek yağlı diyet sırasında vücut kütlesi birikimi, aktif fazın sonuna doğru yaptıkları gönüllü tekerlek çevirme egzersizleri ile aktif fazın başındaki egzersize göre daha azalmıştır. Bunun insülin ile uyarılan glikoz homeostazını değiştirmeden gerçekleşmesi, günün zamanının enerji homeostazı üzerinde etkili olduğunu düşündürmüştür (Dalbram, Basse, Zierath ve Treebak, 2019). Akşam egzersizinin kas kütlesi üzerinde daha büyük artışlar sağladığı ve bunun glikoz bertarafı açısından faydası göz önüne alındığında, glisemi kontrolünde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Heden ve Kanaley., 2019). Bu çalışmaların aksine, 40 hafta (10 ay) boyunca, haftada 5 gün koşu bandında yürüyüş ve koşu programı ile toplam 200 egzersiz seansı sonunda, egzersiz seanslarının %50'sini 07:00 ile 11:59 arasında yapan bireylerde kilo kaybı, egzersiz seanslarının % 50'sini 15:00 ve 19:00 arasında yapanlara kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür (Willis, Creasy, Honas, Melanson ve Donnelly, 2020).

Periferik dokuda, özellikle metabolik olarak aktif karaciğerde, mTOR, metabolik ve fizyolojik girdilere yanıt olarak yerel saati değiştirmek için hareket eder. Bir besin/enerji sensörü olarak mTOR, hücresel besin ve enerji seviyelerini algılar ve insülin ve büyüme faktörü reseptör sinyalinin aracılık ettiği yukarı akış yollarından hücrelere girdileri entegre eder. Bu nedenle, mTOR aktivitesi yalnızca endojen, beklenen sirkadiyen mekanizma tarafından değil, aynı zamanda hücre dışı sinyaller (örneğin, aydınlık/karanlık döngüleri ve besin mevcudiyeti) tarafından da düzenlenir. mTOR (memeli/rapamisininin mekanik hedefi), aktivasyonu, çekirdek biyolojik saat proteinleri olan CRY1, Bmal 1 ve CLOCK düzeylerini arttırmıştır. Hücresel metabolizma mTOR yolu aracılığıyla sirkadiyen zaman işleyişini etkileyebilmektedir (Ramanathan ve vd., 2018).

Egzersiz aracılı sirkadiyen ritimle ilişkili gen regülasyonu iskelet kasında kısmen değişen enerji kaynağına bağlanabilir. Egzersiz, PER2-CRY1 kompleksinin stabilitesini değiştirmek için AMPK'yi etkili bir şekilde aktive edebilir, böylece AMPK ile indüklenen CRY1 fosforilasyonu üzerine iskelet kasında protein bozulmasını teşvik etmek için çekirdek sirkadiyen ritmin gen ekspresyonunu etkiler (Zhang ve vd., 2020).

1.2.5. Kronoegzersiz ve spor performansı

Genel olarak sirkadiyen ritimden etkilenen, aerobik ve anaerobik güç, kas esnekliği, kardiyovasküler dayanıklılık, uyanıklık, odaklanma,

yorgunluk indeksi ve ağrı algısı gibi faktörlerin yanı sıra, vücut ısısı, uyarılma, ruh hali, hafıza, uyku–uyanıklık zamanlaması, hormonal salgılar, böbrek fonksiyonları ve sıvı ve elektrolit dengesi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, yağ oksidasyonu, pıhtılaşma mekanizmaları, koroner disfonksiyon ve ani ölüm riski gibi birçok mekanizmanın spor performansı üzerinde etkileri bilinmektedir (Rad ve vd., 2021).

Bazal fizyolojik ritimlerin sirkadiyen salınımı egzersiz tipleri üzerinde doğrudan etkilidir. İnsanlar ve kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, iskelet kas gücü ve oksidatif kapasite gibi değişkenler üzerinde günün zamanının önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Bu nedenle sirkadiyen zamanlama egzersizden elde edilecek sonuçları da etkilemektedir (Wolff ve Esser., 2019). Öğleden sonra ve akşam egzersiz kapasitesi, sabaha göre daha iyileşir. Bu nöromusküler fonksiyon, günlük sıcaklık ritmi ve iskelet kasının biyolojik saati ile yakından ilişkilidir. (Gabriel ve Zierath., 2019). Çalışmalar termoregülatör tepkilerin egzersiz zamanına göre farklılıklarını göstermiştir. Genel olarak bu tepkilerin 17:00 da 05:00’ e kıyasla daha fazla, 23:00’ de ise 11:00’ e kıyasla daha fazla yükseldiği (daha fazla terleme ile birlikte) görüldü. Spontan aktivite ve hafif egzersiz sırasında üretilen ısı yükü ile başa çıkabilme yeteneği insanlarda farklı ekolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır (gündüz hipertermi, gece hipotermi riskinin azalması gibi) (Waterhouse ve vd., 2004).

Çevresel koşullar ve zamanlama yanlılığı kısmen kontrol edildiğinde bile, akşamın erken saatlerinde yarışan sporcular tarafından daha fazla dünya rekoru kırılıyor olması artan güç, güç ve dayanıklılığın sabahın erken saatlerine kıyasla genellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde gözlemlenmesini destekler yönde bir bakış sunar (Gabriel ve Zierath., 2019). Performans artışı için akşamın eken saatleri uygun görülse de, kişinin performans artışında artış sağlayacak günün zamanının belirlenmesinde kronotip yine önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Teo ve vd., 2011). Kronotipin performans üzerinde doğrudan ve bağımsız bir etkisinin olup olmadığı açık değildir. Fakat erkek ve kadın elit sporcularda maraton koşusu, bisiklete binme ve triatlon gibi genellikle sabahları yapılan sporlarda sabah kronotipin aşırı temsil edilmesi, yapılan sporun performans programlarına uymayan kronotipe sahip kişilerde ilerlemeyi zorlaştıracakını düşündürebilir (Duglan ve Lamia., 2019).

Sempatik aktivitedeki artışa bağlı olarak vücutta adrenalin seviyesi öğleden sonra en üst düzeydedir. Akşam saatlerinde, adrenalin seviyesindeki bu artışın sporsal verimi arttırabilecek bir unsur olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (Dündar, Çolakoğlu ve Açıkada 1995).

Sabahın erken saatlerinde pik yapan kortizol hormonu, karaciğerden glikoz salınımını arttırırken, aynı zamanda glikozun kullanımını kısıtlar. Bu nedenle akşam saatlerinde kortizol düzeyinin düşük oluşu bakımından

sporsal verimin de artabileceği kaydedilmiştir (Dündar vd.,1995). Çalışmalarda akşam ağır direnç egzersizlerinin kortizol seviyesini azaltarak ve T/C oranını pozitif yönde arttırarak katabolik işlevin azaltıldığı gösterilse de, bu etkinin ne kadar devam edeceğinin görülmesi ve deneklerin eğitim özellikleri bakımından yetersiz kalmıştır (Teo ve vd., 2011). Geceleri yapılan yüksek yoğunluklu egzersiz, testeteron/ kortizol oranını artırarak anabolik süreci destekler. Bunun insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein3' ün artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Zhang ve vd., 2020). Bunun yanında zamanlanmış maximum izometrik otonomik kasılma eğitiminin, iskelet kasının aneorobik kapasitesini (maximal patlayıcı güç) arttırabileceği gösterilmiştir (Zhang ve vd., 2020). Bazı çalışmalar sabahları direnç egzersizleri ile elde edilen aneorobik kapasite artışı, kortizol salınımındaki azalmaya bağlı olarak öğleden sonra egzersizleri ile elde edilenden daha fazla olduğunu göstermiştir (Zhang ve vd., 2020).

1.2.6. Kronoegzersiz kardiyovasküler etkileri

Egzersiz kapasitesinin günlük dalgalanması, kan akımındaki değişikliklerden etkilenir. Önkoldan brachial arterde endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon, endotelin-1'in (ET-1) sirkadiyen salınımına bağlı olarak gün içinde önemli ölçüde değişir. Fakat bu en yüksek perfüzyon zamanında vasküler yatakların farklılıkları önemlidir bu nedenle günlük dalgalanmalar farklı olabilir (Duglan ve Lamia., 2019).

Kalp hastalığı için belirlenmiş risk faktörlerine sahip bireylerde fiziksel aktivite sırasında meydana gelebilecek bir kardiyak olay riskinin günün saatine göre değişip değişmeyeceği açık değildir. Buna rağmen fiziksel aktivitedeki günlük değişiklikler ile akut kardiyak olaylarla ilişkili patofizyolojik mekanizmalar arasında bir miktar paralellik olduğunu gösteren çalışmalar, denetimli bir rehabilitasyon programına kayıtlı kalp hastaları için sabah egzersizinin öğleden sonra egzersizi kadar güvenli olduğunu düşündürmekle birlikte fiziksel performansın sabah saatlerinde az, öğleden sonra daha yüksek olduğunu gösteren kalp hastaları üzerinde yapılmış yeterli büyüklükte çalışma bulunmamaktadır (Atkinson, Drust, George, Reilly ve Waterhouse, 2006). Kardiyovasküler risk potansiyeli taşıyan geniş bir popülasyonu temsil edebilirliği çok yüksek olmasa da, sabah yapılan egzersizde akşam saatlerine göre daha düşük bir kardiyovasküler olay riski olduğunu düşündüren çalışmalarda, günün saatinden bağımsız olarak, tek bir aerobik egzersiz seansından sonra hipotansiyon oluşurken, sabah yapılan egzersiz sonrasında sistolik hipotansif etki daha fazla bulunmuştur. Sabah egzersizinde kardiyak debi azalmış, kalp hızı akşama göre daha az artmıştır. Kardiyak yük ve sempatovagal modülasyonda azalma gözlenmiştir. Ayrıca vazodilatör yanıtlar sabah saatlerinde daha az gözlenmiştir. Fakat hastalarda sabah egzersizleri reçete edebilmek için bu hipotansif etkinin egzersizden

sonra ne kadar sürdüğünün önem taşıdığına da dikkat çekilmiştir (De Brito ve vd., 2015).

1.3. Sirkadiyen ritim ve egzersiz üzerine deneysel çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken unsurlar :

Karanlık veya karanlığa yakın koşullarda yapılan egzersiz yüklemeleri ile elde edilen faz değişim eğrileri SCN girdileri olmayan görme kaybı mevcut kişilerde de etkili bir mekanizma olarak görülmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sirkadiyen ritim faz kaymasında en tatminkar sonuçların elde edilebilmesi için egzersiz süresi, şiddeti, çeşidi, frekansı, zamanlaması gibi parametrelerin standardize edilerek çalışmaların bu yönüyle karşılaştırılabilir olması beklenmektedir (Barger ve vd., 2004). Saptanabilir bir akut etkinin varlığı ayrıca egzersizin süresine, yoğunluğuna ve türüne de bağlıdır (Buxton ve vd., 1997). Egzersizin biyobelirteçler üzerindeki maskemesinin kapsamı, egzersizin yoğunluğu, süresi, egzersizler arasındaki aralığın etkisinin yanında ayrıca veri toplama zamanına da bağlıdır. Özellikle çalışmalarda tek bir egzersiz seansı yerine düzenli egzersizin (birkaç gün boyunca) kümülatif etkiler yaratabileceği noktasındaki görüşler ve hem laboratuvar hem de saha tabanlı protokollerde öne çıkmaktadır (Edwards ve vd., 2009).

Çalışmalarda genel olarak sağlıklı erkek yetişkin bireylerin denek olarak kullanılması diğer cinsiyet ve yaşlarda kişilerdeki bulguların ne yönde değişeceği sorusuna cevap oluşturacak şekilde genişletilmesi gerektiği düşünülmektedir (Buxton ve vd., 2003).

Egzersizin bir zeitgeber olarak kullanılmasında, uygulanacak egzersizin yoğunluğunun ve süresinin ortalama bir birey için kabul edilebilir düzeyde olması gerektiği, buna rağmen genel olarak kronobiyolojik çalışmalarda hayvanlara uygulanan fiziksel aktivitenin yoğunluğu ve süresinin insanlarla karşılaştırıldığında tolere edilemeyecek derecede yüksek olduğu görülmektedir (Edwards, Waterhouse, Atkinson ve Reilly, 2002).

İnsan sirkadiyen ritimleri çalışmalarında zeitgeberlerin gücünü ölçmek için egzersizin gerçek yaşam durumlarına (jet-lag, vardiyalı çalışma) dahil edilmesi yöntemleri değişkenlerin(güneş ışığı, aydınlatma, beslenme vb.) ortadan kaldırılamaması nedeniyle zorluk oluşturmaktadır. Değişkenlerin mümkün olduğunca ortadan kaldırılmaya çalışıldığı sürekli rutin prosedürlerde ise deneysel titizlik, çalışmanın dış geçerliliğini zayıflatır. Bu nedenle “gerçek hayat” ile sıkı bir şekilde kontrol edilen “sürekli rutin prosedür” yaklaşımları üzerinde fikir birliği görülmektedir. Bu yöntemle, denekler normal yaşar, ancak eş zamanlı aktivite ölçümleri kullanılarak sıcaklık ritminin matematiksel “saflaştırılması” gerçekleştirilir. (Edwards ve vd., 2009). Saflaştırma prosedüründe aktimetre veya aktivite günlükleri ile kaydedilen kayıtlar kullanılır (Waterhouse ve vd., 2005).

Çalışmalarda vücut saati doğrudan ölçülemediğinden, çekirdek sıcaklık ve salgı ürünleri gibi biyolojik belirteçlerle dolaylı bir ölçümle elde edilebilmektedir. Çekirdek vücut sıcaklığı (rektal, oral veya daha yakın zamanda bağırsak sıcaklığı) ile ayrıca kanda, tükrükte ya da idrarda atılan salgı ürünleriyle (melatonin ya da tirotropin [TSH] gibi) gösterilir. Ayrıca, müdahale öncesi ve sonrası bir etki (yani bir faz kayması) oluşturmak için gerekli olan protokol, iki sabit rutin, saha tabanlı bir yaklaşım veya daha yakın zamanda, deneklerin normal yaşadığı ve sıcaklık ritmini saflaştırmak için aktivitenin kullanıldığı ve ikisinin bir kombinasyonu ile oluşturulan laboratuvar çalışmaları olabileceği belirtilmektedir (Edwards ve vd., 2009).

Plazma ve tükrük melatonin belirteçleri günlük faz genlik ölçümleri için altın standart olarak kabul edilmiş ve günlük profilinde, “başlangıç-akrofaz (tepe noktası)-düşüş (denge)” olarak üç faz belirteci şeklinde kullanılabilir. Plazma ölçümleri sık damar yolu ihtiyacı nedeniyle daha zahmetli ve etik zorluklar içermektedir (Edwards ve vd., 2009). Ayrıca deneyler arasındaki çelişkili sonuçlar örnek alma sıklığı arasındaki hassasiyet farklılıkları ile de açıklanabilmektedir (Miyazaki, Hashimoto, Masubuchi, Honma ve Honma, 2001).

Çalışmalarda, egzersiz tarafından üretilen faz değişikliğinin normalde uyarandan sonraki 24 saat içinde ölçülmesi nedeniyle protokolün doğrudan etkilerini gizleyebilir. Bu etki, elde edilen sirkadiyen faz tahminini tehlikeye atabilir. Egzersizden sonra, vücutta fazla ısıyı uzaklaştırıcı termoregülatuar refleksler devreye girene kadar, egzersiz sırasında ve sonrasında kısa bir süre için insan çekirdek sıcaklığının artması gibi, çekirdek sıcaklık üzerinde maskeleyen etkisi oluşturabilir. Egzersizde çalışan kas kütesinin, egzersizin yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak artması dolayısıyla sıcaklıktaki artışa neden olur. Isı kaybı mekanizmalarının (ter hızı ve kan akışı gibi) katkısı ise günün saatine göre değişir (Edwards ve vd., 2009).

Vücudun “çekirdek” sıcaklığının gerçek ölçüsü (en azından termoregülatuar reflekslerle ilgili olarak), homeostatik düzenleme süreçlerini kontrol eden hipotalamustaki yerel sıcaklıktır. Rektal sıcaklığın, vücut sıcaklığı sabit olduğunda hipotalamik sıcaklığı yansıttığı gösterilse de uygulama kolaylığı ve düşük maliyet nedeniyle oral sıcaklık ölçümü daha popülerdir. Fakat yine de konuşma veya yakın zamanda soğuk bir içecek içme vb. nedenlerle sıcaklık düşmesi gözardı edilmemelidir (Edwards ve vd., 2009).

2. Sunuç ve öneriler

Son yıllarda sirkadiyen ritmin desenkronizasyonu ile insan sağlığı arasındaki ilişkiyi aydınlatmak ve desenkronizasyonunu önlemeye yönelik stratejiler geliştirmek önemli araştırma alanlarından biri olmuştur. Sirkadiyen ritimdeki bozulmaların kronoegzersiz ile yeniden düzenlenmesi,

gün içindeki fizyolojik değişkenlerin egzersiz kapasitesini nasıl etkilediği ve egzersiz zamanından nasıl etkilendiği, birbiri ile karşılıklı sorgulanması gereken, karmaşık olduğu kadar merak uyandırıcı bir konudur. Sonuç olarak bütün bu bilgiler ışığında, insanoğlunun doğru zamanlandığı takdirde egzersizin sağlık üzerindeki sayısız faydalarından yararlanabilme becerisinin gelişimine katkı sağlayacak donanıma sahip olmaktayız ve gün geçtikçe bu birikimimizi arttırmaktayız. Daha fazla alana özgü saha ve labaratuvar temelli insan çalışmaları ve deneysel çalışmalar ile konunun gündemini koruyarak bizlere farklı bakış açıları ve yeni bilgiler sunacağını umuyoruz.

3. Alana katkı

İnsan vücudunda sirkadiyen ritmin etkilediği ve etkilendiği bir *çok* farklı sistem ve mekanizma, konuyla ilgili bilim insanlarınca araştırılmaya devam etmektedir. *Çok* geniş bir ağ oluşturan bu alana daha spesifik bir bakış ile, egzersizin zamanlanmasının etkilerinin güncel bilgilerin biraraya getirilmesiyle ve derlenmesiyle oluşturduğumuz, bu konu *üzerine çalışan* bilim insanlarına faydalı olabilecek bir kaynak sunmuş olduğumuz kanaatindeyiz.

Kısıtlılıklar

Çıkar çatışmaları

KAYNAKÇA

1. Akıncı, E., Orhan, F.Ö, (2016). Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Current Approaches in Psychiatry*, 8(2):178-189. doi: 10.18863/pgy.81775.
2. Aoyama, S. ve Shibata, S. (2017). The Role of Circadian Rhythms in Muscular and Osseous Physiology and Their Regulation by Nutrition and Exercise. *Frontiers in neuroscience*, 14;11:63. doi: 10.3389/fnins.2017.00063
3. Atkinson, G., Drust, B., George, K., Reilly, T., Waterhouse, J. (2006). Chronobiological Considerations for Exercise and Heart Disease. *Sports medicine*, 36(6):487-500. doi: 10.2165/00007256-200636060-00003.
4. Barger, L.K., Wright, K.P.Jr., Hughes, R.J., Czeisler, C.A. (2004). Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 286(6):1077–1084. doi: 10.1152/ajpregu.00397.2003
5. Bellastella, G., De Bellis, A., Maiorino, M.I., Paglionico, V.A., Esposito, K., Bellastella A. (2019). Endocrine rhythms and sport: it is time to take time into account. *Journal of endocrinological investigation*, 42(10):1137-1147. doi: 10.1007/s40618-019-01038-1
6. Bonato, M., La Torre, A., Saresella, M., Marventano, I., Merati, G. ve Vitale, J.A. (2017). Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise: Time of day and chronotype effect. *Chronobiology international*, 34(6):698–707. doi:10.1080/07420528.2017.13113.
7. Buxton, O.M, L'Hermite-Balériaux, M., Hirschfeld, U., Van Cauter, E. (1997). Acute and Delayed Effects of Exercise on Human Melatonin Secretion. *Journal of biological rhythms*, 12(6):568-74. doi: 10.1177/074873049701200611.
8. Buxton, O.M., Lee, C.W., Mireille, L'hermite-Balériaux M., Turek, F.W., Cauter, E.V. (2003). Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 284(3):714-24. doi: 10.1152/ajpregu.00355.2002.
9. Ceylan, H.İ., Özcan, S., Türkcü, Ü.Ö. (2020). Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesi. A. Atik (ed). Obezite, aerobik egzersiz ve sirkadiyen ritim ilişkisi: asprosin, spexin, lipocalin-2 ve insulin hormonu üzerine yapılan bir araştırma. içinde (s;104-105). Türkiye, Gece Kitaplığı.
10. Cheikh, M., Hammouda, O. , Gaamouri, N., Driss, T., Chamari, K., Cheikh, R.B., ... Souissi, N. (2018). Melatonin ingestion after exhaustive and late-evening exercise improves sleep quality and quantity, and short-term performances in teenage athletes. *Chronobiology international*, 35(9):1281-1293. doi: 10.1080/07420528.2018.1474891.
11. Choi, Y., Cho, J., No, M.H., Heo, J.W., Cho, E.J., Chang, E., ... Hyo-Bum, K. (2020). Re-Setting the Circadian Clock Using Exercise aga-

- inst Sarcopenia. *International journal of molecular sciences*, 21(9):3106. doi:10.3390/ijms21093106.
12. Dalbram, E., Basse, A.L., Zierath, J.R., Treebak, J.T. (2019). Voluntary wheel running in the late dark phase ameliorates diet-induced obesity in mice without altering insulin action. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 126(4):993-1005. doi: 10.1152/japplphysiol.00737.2018.
 13. De Brito, L.C., Rezende, R.A., da Silva Junior, N.D., Tinucci, T., Casarini, D.E., Cipolla-Neto, J., Forjaz CL. (2015). Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. *PLoS One*, 17;10(7):e0132458. doi: 10.1371/journal.pone.0132458
 14. Duglan, D. ve Lamia, K.A. (2019). Clocking In, Working Out: Circadian Regulation of Exercise Physiology. *Trends in endocrinology and metabolism : TEM*, 30(6):347-356. doi: 10.1016/j.tem.2019.04.003.
 15. Dündar, U., Çolakoğlu, M., Açıkada, C. (1995). Kondisyonel Parametrelere Dayalı Olarak Sirkadiyen Ritim ile Sporsal Verim İlişkisinin İncelenmesi . *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 1(1),27-33. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/cbubesbd/issue/32217/357740>
 16. Eastman, C.I., Hoese, E.K., Youngstedt, S.D., Liu, L. (1995). Phase-Shifting Human Circadian Rhythms With Exercise During the Night Shift. *Physiology & behavior*, 58(6):1287-91. doi: 10.1016/0031-9384(95)02031-4.
 17. Edwards, B.J., Waterhouse, J., Atkinson, G., Reilly, T. (2002). Exercise does not necessarily influence the phase of the circadian rhythm in temperature in healthy humans. *Journal of sports sciences*, 20(9):725-32. doi: 10.1080/026404102320219437.
 18. Edwards, B.J., Reilly, T., Waterhouse, J. (2009). Zeitgeber-effects of exercise on human circadian rhythms: what are alternative approaches to investigating the existence of a phase-response curve to exercise? *Biological Rhythm Research*, 40(1): 53–69. doi.org/10.1080/09291010802067072
 19. Gabriel, B.M. ve Zierath, J.R. (2019). Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(4):197-206. doi: 10.1038/s41574-018-0150-x
 20. Heden, T.D., ve Kanaley, J.A. (2019). Syncing exercise with meals and circadian clock. *Exercise and sport sciences reviews*, 47(1):22-28. doi:10.1249/JES.0000000000000172.
 21. Lamia, K.A., Sachdeva, U.M., DiTacchio, L., Williams, E.C., Alvarez, J.G., Egan, D.F., ...Evans, R.M. (2009). AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 326(5951):437-40. doi: 10.1126/science.1172156.
 22. Miyazaki, T., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Honma, S., Honma, K.I. (2001). Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *American journal of physiology. Re-*

- gulatory, integrative and comparative physiology*, 281(1):197-205. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.1.R197.
23. Özbayer, C. ve Değirmenci, İ. (2011). Circadian clock, cell cycle and cancer. *Dicle Medical Journal*, 38 (4): 514-518. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2011.04.0080
 24. Pastore, S. ve Hood, D.A. (2013). Endurance training ameliorates the metabolic and performance characteristics of circadian clock mutant mice. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 114(8):1076-1084. doi: 10.1152/japplphysiol.01505.2012
 25. Rad,, R.S., Hosseini, H.M., Shirvani, H. (2021). Circadian rhythm effect on military physical fitness and field training: a narrative review. *Sport Sciences for Health*, 17:43–56. doi.org/10.1007/s11332-020-00692-w
 26. Ramanathan, C., Kathale, N.D., Liu, D., Lee, C., Freeman, D.A., Hogenesch, J.B., ... Liu, A.C. (2018). mTOR signaling regulates central and peripheral circadian clock function. *PLoS genetics*, 14(5):e1007369. doi. org/10.1371/journal.pgen.1007369 e1007369.
 27. Shibata, S. ve Tahara, Y. (2014). Circadian rhythm and exercise. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 3(1), 65–72. doi:10.7600/jpfsm.3.65
 28. Tahara, Y. ve Shibata, S. (2018). Entrainment of the Mouse circadian clock: Effects of stress, exercise, and nutrition. *Free radical biology & medicine*, 1;119:129-138. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.026.
 29. Tahara, Y., Aoyama, S., Shibata, S. (2017). The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *The Journal of Physiological Sciences*, 67(1):1-10. doi: 10.1007/s12576-016-0450-7.
 30. Teo, W., Newton, M.J., Mc.Guigan, M.R. (2011). Circadian rhythms in exercise performance: Implications for hormonal and muscular adaptation. *Journal of Sports Science and Medicine*, 10(4):600-606. PMID: 24149547
 31. Thomas, J.M., Kern, P.A., Bush, H.M., McQuerry, K.J., Black, W.S., Clasey, J.L., Pendergast, JS. (2020). Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype. *Journal of clinical investigation insight*, 5(3):e134270. doi: 10.1172/jci.insight.134270.
 32. Van Oosterhout, F., Lucassen, E.A., Houben, T., vander, H.T., Antle, M.C., Meijer, J.H. (2012). Amplitude of the SCN clock enhanced by the behavioral activity rhythm. *PLoS One*, 7(6):e39693. doi: 10.1371/journal.pone.0039693.
 33. Waterhouse, J., Edwards, B., Bedford, P., Hughes, A., Robinson, K., Nevill A., ...Reilly, T. (2004). Thermoregulation During Mild Exercise at Different Circadian Times. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*, 21(2):253–275. doi.org/10.1081/CBI-120037799

34. Waterhouse, J., Drust, B., Weinert, D., Edwards, B., Gregson, W., Atkinson, G., ... Reilly, T. (2005). The Circadian Rhythm of Core Temperature: Origin and some Implications for Exercise Performance. *Chronobiology international*, 22(2):207-25. doi: 10.1081/cbi-200053477.
35. Willis, E.A., Creasy, S.A., Honas, J.J., Melanson, E.L., Donnelly, J.E. (2020). The effects of exercise session timing on weight loss and components of energy balance: midwest exercise trial 2. *International journal of obesity* (2005), 44(1):114-124. doi: 10.1038/s41366-019-0409-x.
36. Wolff, C.A. ve Esser, K.A. (2019). Exercise timing and circadian rhythms. *Current opinion in physiology*, 10:64-69. doi: 10.1016/j.cophys.2019.04.020.
37. Yamanaka, Y. (2020). Basic concepts and unique features of human circadian rhythms: implications for human health. *Nutrition reviews*, 78(12 Suppl 2):91-96. doi: 10.1093/nutrit/nuaa072.
38. Youngstedt, D., Elliott, J.A., Kripke, D.F. (2019). Human Circadian Phase-Response Curves for Exercise. *The Journal of physiology*, 597(8):2253-2268. doi: 10.1113/JP276943
39. Zambon, A.C., McDearmon, E.L., Salomonis, N., Vranizan, K.M., Johansen, K.L., Adey, D., ... Conklinet, B.R. (2003). Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biology*, 4(10):R61. doi: 10.1186/gb-2003-4-10-r61.
40. Zhang, H. , Liang, J. , Chen, N. (2020). Do not neglect the role of circadian rhythm in muscle atrophy. *Ageing research reviews*, 63:101155. doi:10.1016/j.arr.2020.101155



BÖLÜM 24

OVER KANSERİNDE BOR MİNERALİNİN GÜNCEL TEDAVİ ALANLARI

*Nur SELVİ GÜNEL¹ Ayshan GULMALIYEVA²
Çığır BİRAY AVCİ³*

1 Doç. Dr., EGE Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID ID. 0000-0003-0612-2263

2 EGE Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID ID. 0000-0002-0520-0461

3 Doç. Dr., EGE Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID ID.0000-0001-8251-4520

GENEL BİLGİLER

Kanser, tedavideki önemli gelişmelere rağmen dünyada ikinci önde gelen ölüm nedenidir (Cortes et al., 2020).

Over kanseri, rahim ağzı ve rahim kanserinden sonra üçüncü sırada yer alan en yaygın jinekolojik kanserlerden biridir ve ABD’de 2020’de yaklaşık 14.000 ölümden sorumludur (Siegel, Miller, & Jemal, 2020). Aynı zamanda kötü prognoza ve yüksek ölüm oranına sahiptir. Over kanseri meme kanserine göre daha düşük bir prevalansa sahip olmasına rağmen, üç kat daha öldürücüdür ve 2040 yılına kadar bu ölüm oranının önemli ölçüde artacağı öngörülmektedir (Momenimovahed, Tiznobaik, Taheri, & Salehiniya, 2019).

Over kanseri, kadınlarda görülen kanserlerin sadece yüzde 3’ünü oluşturur. Ancak kadınlarda akciğer, meme, kolorektal ve pankreas kanserlerinden sonra en sık görülen beşinci kanser ölüm nedenidir (Society, 2008).

Bir kadında yaşam boyu over kanseri geliştirme riski 75’te 1’dir ve hastalığa bağlı ölüm olasılığı 100’de 1’dir (Health, 2008). Perimenopozal ve menopoz sonrası kadınlarda %80- %90 oranında görülür. En yüksek insidans 40 yaş ve 60 yaşından sonra meydana gelen vakalardır. (Yancik, 1993).

Over kanseri için diğer risk faktörleri arasında aile öyküsü, *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları, Lynch II sendromu, infertilite, nulliparite, erken menarş ve geç menopoz yer alır (Holschneider & Berek, 2000).

Tanı ve Tedavi

Over kanseri, doku tutulumunun kapsamını, lenf nodu durumunu ve metastazın büyüklüğünü dikkate alan FIGO sistemine (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique) göre evrelendirilir (Jaime Prat, Gynecology, & ^{Obstetrics}, 2014). Buna göre evre I ve evre II erken evre kanserler pelvik kavite ile sınırlıdır, pelvik boşluğun dışına yayılan evre III ve evre IV kanserler ise ileri evre kanser olarak adlandırılır (Schumer & Cannistra, 2003).

Genellikle sessiz katil olarak bilinen over kanseri, belirsiz semptomları nedeniyle ileri bir aşamaya gelene kadar teşhis edilmez, bu da küratif olarak tedavi edilmesini zorlaştırır (Jayson, Kohn, Kitchener, & Ledermann, 2014). Over kanserlerinin %70’inden fazlası, hastalık evre III veya IV’e ilerleyene kadar teşhis edilmez.

Over kanserinin erken teşhisi başarılı tedavi için bir fırsat sağlar; ancak erken evrede semptom olmaması nedeniyle hastalık nadiren erken evrede teşhis edilememektedir. Beş yıllık sağkalım oranı %92 iken

hastaların sadece dörtte biri overde lokalize hastalık ile başvurur, buna karşın hastaların %75'inden fazlası ileri evre hastalık ile başvurur ve 5 yıllık sağkalım %15 ile %25 arasında değişir. Hastaların çoğuna hastalığın ileri evresinde teşhisi konduğundan, tüm jinekolojik maligniteler arasında yüksek bir ölüm/vaka oranına yol açar (Pokhriyal et al., 2019).

Over kanserinde, sitoredüktif cerrahi ve sonrasında uygulanan adjuvan kemoterapi, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hastaların %70-75'inin evre III-IV'te tanı alması nedeniyle ilk etapta optimal cerrahi rezeksiyon uygulanamayacak hastalara neoadjuvan kemoterapi ile tedaviye başlamak diğer alternatifi oluşturmaktadır.

Over Kanseri Moleküler Alt Yapısı

Over kanseri dünyada, kadınlarda en sık görülen yedinci kötü huylu kanserdir ve kanserler arasında sekizinci ölüm nedenidir (Chin Clin Oncol, 2020). Kadınlarda görülen kanserlerin sadece yüzde 3'ünü oluşturur. Ancak kadınlarda akciğer, meme, kolorektal ve pankreas kanserlerinden sonra en sık görülen beşinci kanser ölüm nedenidir (Society, 2008). Over kanseri, 2018'de dünya çapında tahmini 295.414 yeni vaka ve 184.799 ölümle kadınlarda en yaygın 10 kanserden birini oluşturmaktadır (Bray et al., 2018). Over kanseri ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020'de tahmini 21.750 yeni tanı (2022 de olduğumuz için, buna tahmini demesek güncel rakamı bulup verebilir miyiz?) ve 13.940 ölümle en yaygın jinekolojik malignitelerden biridir (R. L. Siegel, K. D. Miller, & A. Jemal, 2020 gün).

Aynı zamanda kötü prognoza ve yüksek ölüm oranına sahiptir. Over kanseri meme kanserine göre daha düşük bir prevalansa sahip olmasına rağmen, üç kat daha öldürücüdür ve 2040 yılına kadar bu ölüm oranının önemli ölçüde artacağı öngörülmektedir (Momenimovahed, Tiznobaik, Taheri, & Salehiniya, 2019).

Genellikle sessiz katil olarak bilinen over kanseri, belirsiz semptomları nedeniyle ileri bir aşamaya gelene kadar teşhis edilmez, bu da küratif olarak tedavi edilmesini zorlaştırır (Jayson, Kohn, Kitchener, & Ledermann, 2014). Over kanserlerinin %70'inden fazlası, hastalık evre III veya IV'e ilerleyene kadar teşhis edilmez.

İleri evre over kanserinin standart yönetimi, tümör küçültme cerrahisini ve ardından kemoterapiyi içerir. Çeşitli kemoterapötik rejimler kullanılmıştır ancak en umut verici ve şu anda kullanılan standart birinci basamak tedavi, karboplatin ve paklitakseldir. Bu kemoterapi kombinasyonuna daha iyi klinik yanıt ve sağkalım olmasına rağmen, birçok hastada kemoterapi direncinin bir sonucu olarak hastalığa nükseder veya yenik düşer (Pokhriyal, Hariprasad, Kumar, & Hariprasad, 2019).

Over yüzey epitelinin malign transformasyonu epitelyal over kanserine neden olur (Pokhriyal et al., 2019).

Kanser Genomu Atlas Araştırma Ağı, 316 evre II ila IV yüksek dereceli seröz Over kanseri (HGSOC) örneğini değerlendirmiştir ve vakaların %3'ünde somatik *BRC1/2* mutasyonları gösterdiğini bildirilmiştir. Bu nedenle yeni Epitelyal Over Kanseri (EOK) tanısı konan tüm hastalarda genetik tarama önerilmektedir. Bu doğrultuda Over kanseri ürkütücü bir tanı olabilir, ancak uygun önleme yöntemleri ve tarama araçlarının geliştirilmesiyle, en ölümcül jinekolojik kanser olarak azalmaya başlayabileceğine dair bazı beklentiler bulunmaktadır. Günümüzde, moleküler çalışmaların hız kazanmasıyla, kanser oluşumunda etkili yollarla ilişkili “hedefe yönelik” tedaviler, bir çok kanser türünde olduğu gibi over kanserinde de önem arz etmektedir. Hali hazırda, kullanım onayı olan iki hedefe yönelik ajan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) monoklonal antikoru ve poli ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörüdür. Ancak tüm bu tedavi yöntemlerindeki yeniliklere ve gelişmelere rağmen over kanserinin mortalitesinde son 50 yılda hiçbir gerileme kaydedilememiştir. Bunun altında yatan en önemli sebepler, hastalığın ortaya çıkmadan önce engellenememesi (tarama, primer profilaksi, vs...) ve tedavi sonrası mutlak remisyonun sağlanamamasıdır (yüksek rekürrens oranları nedeniyle). Bu nedenle over kanserinde tedavi başarısını artıracak birçok çalışmaya halen ihtiyaç vardır.

Bor

İz element bor, hayvan ve insan biyolojisi için temel öneme sahip dinamik bir besindir. Bor elementin atom numarası 5, moleküler ağırlığı 10.81 g/mol metaloit bir elementtir. Bor doğada diğer elementlerle bileşik halde boratları oluşturur. Bor, esas olarak okyanuslarda ve topraklarda inorganik boratlar şeklinde bulunur ve DNA'dan önce gelmiş olabilecek kendi kendine birleşen molekül RNA'nın önemli bir bileşenidir. (Khaliq, H., Juming, Z. & Ke-Mei, P. The Physiological Role of Boron on Health. Biol Trace Elem Res 186, 31–51 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1284-3>)

Bor'un bazı yüksek hayvanların yaşam döngüsünde esas element olduğu ve hücrelerin çoğalması ve gelişmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan vücudunda bulunan bor miktarı yaklaşık 18 mg'dır. Bor, biyolojik aktiviteleri kolaylaştırma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. Bor içeren yeni sentezlenmiş moleküllerin anti-kanser aktivitesini, anti-mikrobiyal etkisi, ilaç uygulamasını ve protein-biyomoleküler etkileşimlerini araştırma yönündedir. Ayrıca, Bor genellikle çeşitli besinleri birleştiren D vitamini, kalsiyum, magnezyum gibi takviyelerde bulunur. Bor içeren bileşikler tıbbi uygulamalarda

keşfedilmemiş büyük bir potansiyele sahiptir. (Gündüz, MK, Bolat, M., Kaymak, G. et al. Yeni Sentezlenen Bor Bileşiklerinin (BGM ve BGD) Hepatosellüler Karsinom Üzerindeki Terapötik Etkileri. *Biol İz Elem Res* 200, 134–146 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02647-9>

Koldemir-Gündüz, M., Aydın, H. E., Berikten, D., Kaymak, G., Köse, D. A., & Arslantaş, A. (2021). Synthesis of New Boron Derived Compounds; Anticancer, Antioxidant and Antimicrobial Effect in Vitro Glioblastoma Tumor Model. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 64(6), 864–872. <https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0032>

Çalışmalar, borunun zayıf kemikler için önemli ve etkili bir tedavi olduğunu, dolayısıyla kemiğin oluşumu ve bakımı için gerekli olduğunu göstermektedir. Bor nötron yakalama ajanları ile kanser tedavisi sağlanabilir. Borik asit, *in vitro* meme kanseri hücrelerinin üstesinden gelmek için çok faydalıdır. (Khaliq, H., Juming, Z. & Ke-Mei, P. The Physiological Role of Boron on Health. *Biol Trace Elem Res* 186, 31–51 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1284-3>)

Bor kimyası alanındaki gelişmeler, bu elementin Tıbbi Kimyadaki uygulamasını genişletmiştir. Bor içeren bileşikler, tıbbi kimyagerlerin ilaç tasarımlarında kullanmaları için yeni bir sınıfı temsil etmektedir. 2003 yılında FDA tarafından multipl miyelomun tedavisi için onaylanan bir dipeptit boronik asit olan Bortezomib (Velcade®), yeni bor içeren bileşiklerin keşfinin yolunu açmıştır. Onayından sonra, diğer iki bor içeren bileşik, onikomikoz tedavisi için Tavaborole (Kerydin®) ve hafif ila orta derecede atopik dermatit tedavisi için Crisaborole (Eucrisa®) onaylanmıştır.

(Fernandes GFS, Denny WA, Dos Santos JL. Boron in drug design: Recent advances in the development of new therapeutic agents. *Eur J Med Chem*. 2019 Oct 1;179:791-804. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.092. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31288128.)

Çeşitli biyolojik hedeflere karşı farklı inhibisyon etkileri gösteren bor terapötikleri araştırılmaktadır. Borun günümüzde ve gelecekteki ilaç keşiflerinde yararlı bir element olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Baker et al., 2009).

Bortezomib (BZ), multipl miyelom ve diğer hematolojik malignitelerde dikkate değer antitümör aktivite gösteren FDA onaylı ilk proteazom inhibitörüdür. Yumurtalık karsinomu dahil olmak üzere katı tümörlerde, bortezomib tek bir ajan olarak daha az etkili olmuştur; bununla birlikte, mekanizmalar bilinmemektedir.

Bor atomlarının tümör hücrelerinde seçici olarak konsantre edilmesi ve daha sonra epitelial nötronlara maruz bırakılması durumunda, bitişik normal dokuya göre tümöre daha yüksek bir radyasyon dozunun verilebileceğini varsaymıştır. Eğer kanser hücrelerinde bor konsantrasyonu seçici olarak daha yüksekse, o zaman kanser hücrelerine bitişik normal hücreler çoğunlukla nötron ışımasından korunur.(Zharkov DO, Yudkina AV, Riesebeck T, Loshchenova PS, Mostovich EA, Dianov GL. Boron-containing nucleosides as tools for boron-neutron capture therapy. *Am J Cancer Res.* 2021 Oct 15;11(10):4668-4682. PMID: 34765286; PMCID: PMC8569357).

Korkmaz ve ark, DU145 prostat kanseri hücre hattında, disodyum pentaborat dekahidrat'ın (DPD) anti-tümör etkinliğini değerlendirmişlerdir. Buna göre DPD'nin, prostat kanser hücrelerinde hücre büyümesini ve telomeraz enzim aktivitesini inhibe ettiği; DNA kırıklarını artırarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Apoptozu, hücre iskeletini aktin üzerinden bozarak tetiklediği ortaya konmuştur (Korkmaz, Avcı, Gunduz, Aygunes, & Erbaykent-Tepedelen, 2014). Avcı ve arkadaşları, DU-145 hücrelerinde DPD uygulamasının ardından MAP2K3, MAP3K7 ve MAPK8 genlerinin ekspresyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; apoptoz artışının, MAP2K3, MAP3K7 ve MAPK8 genlerinin DPD uygulaması sonrasında yükselen ekspresyon seviyelerine bağlı olarak gerçekleştiği düşündüklerini bildirmişlerdir. Çalışmaları ayrıca, prostat kanseri tedavisinde mitojenik ve çevresel strese karşı apoptozu neden olan önemli bir etken olabileceğini öngörmektedir (BİRAY AVCI, 2016).

Yapılan bir çalışmada, MDA-MB-231 metastatik meme kanseri hücre hatlarında kalsiyum fruktoborat'ın etkileri araştırılmıştır. Buna göre 50 mikromol kalsiyum fruktoborat eklendiğinde hücre viabilitesinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Neoanjiogenez için temel yapı taşı olan VEGF immunoreaktivitesinde anlamlı azalma tespit edilirken; apoptozu tetikleyen kaspaz-3 immunoreaktivitesinde artış saptanmıştır. Bu nedenle, çalışmada kalsiyum fruktoboratın anti-kanser etkinliği nedeniyle yeni bir umut olabileceği bildirilmiştir (Tepedelen et al., 2017).

2018 yılında, yapılan diğer bir çalışmada bor türevleri ile tedaviye yanıt olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) immünreaktivitelerinin meme kanseri hücreleri üzerindeki dağılımını araştırdıkları çalışmalarında; DPD'nin, VEGF yoluyla meme kanseri hücrelerinin anjiyogenezini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bor türevleri meme kanseri tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım sağlayabilir (Simsek, Inan, & Korkmaz, 2019).

Yapılmış bir çalışmada terapötik potansiyelini ortaya çıkarmak için borik asidin yumurtalık kanseri hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Borik asitin hücre çoğalmasını, istilasını, göçünü ve koloni oluşumunu inhibe ettiği, ancak apoptozu ve oksidatif stresi indüklediği gözlenmiştir. Ayrıca yumurtalık kanserinin kötü prognozunun göstergesi olan miRNA-21, miRNA-200a, miRNA-130a ve miRNA-224'ün ekspresyonunun da önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Ümit Cabus, 2021).

REFERANSLAR:

- Baker, S. J., Ding, C. Z., Akama, T., Zhang, Y. K., Hernandez, V., & Xia, Y. (2009). Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Med Chem*, 1(7), 1275-1288. doi:10.4155/fmc.09.71
- Barranco, W. T., Hudak, P. F., & Eckhert, C. D. (2007). Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 18(1), 71-77. doi:10.1007/s10552-006-0077-8
- Biray Avcı, Ç., Erbaykent Tepedelen, B., Ozalp, O., Göker Bağca, B., Dodurga, Y., Aygüneş, D. D., ... Selvi Günel, N. (2016). Disodium Pentaborate Decahydrate up-regulates expressions of MAP kinase genes in human prostate cancer cells. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine*, 2, 100-104.
- Chen, L. M., & Karlan, B. Y. (1998). Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol*, 41(1), 200-214. doi:10.1097/00003081-199803000-00025
- Chen, T. S. S., Chang, C.-J., & Floss, H. G. (1979). Biosynthesis of the boron-containing macrodiolide antibiotic aplasmomycin. *Journal of the American Chemical Society*, 101(19), 5826-5827. doi:10.1021/ja00513a060
- Ciaravino, V., Coronado, D., Lanphear, C., Shaikh, I., Ruddock, W., & Chanda, S. (2014). Tavorole, a novel boron-containing small molecule for the topical treatment of onychomycosis, is noncarcinogenic in 2-year carcinogenicity studies. *Int J Toxicol*, 33(5), 419-427. doi:10.1177/1091581814545245
- Coleman, R. L., Fleming, G. F., Brady, M. F., Swisher, E. M., Steffensen, K. D., Friedlander, M., . . . Werner, T. L. J. N. E. J. o. M. (2019). Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *381(25)*, 2403-2415.
- Cortes, J., Perez-García, J. M., Llombart-Cussac, A., Curigliano, G., El Saghir, N. S., Cardoso, F., . . . Harbeck, N. J. C. a. c. j. f. c. (2020). Enhancing global access to cancer medicines. *70(2)*, 105-124.
- Cui, Y., Winton, M. I., Zhang, Z. F., Rainey, C., Marshall, J., De Kernion, J. B., & Eckhert, C. D. (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol Rep*, 11(4), 887-892.
- Çelik, B., Ersöz, E , Korkmaz, M . . (2020). Boraks pentahidrat'ın glioblastoma multiforme hücre hattındaki tedavi potansiyelinin araştırılması. *Journal of Boron*, 5 (1).
- Davidson, B. S. (1995). New dimensions in natural products research: cultured marine microorganisms. *Current Opinion in Biotechnology*, 6(3), 284-291. doi:[https://doi.org/10.1016/0958-1669\(95\)80049-2](https://doi.org/10.1016/0958-1669(95)80049-2)
- Demirci, S., Doğan, A., Karakuş, E., Halıcı, Z., Topçu, A., Demirci, E., & Sahin, F. J. B. t. e. r. (2015). Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *168(1)*, 169-180.

- Dibek, E., Babayeva, A., Sezer Kürkçü, M., Akgüç Çöl, N., Çöl, B. . . (2020). Bor içeren bazı biyoaktif bileşikler. *Journal of Boron*, 5 (1) 29-39
- Erkmen, T., Serdar, B. S., Ateş, H., Korkmaz, M., & Koçtürk, S. (2018). Apoptotic Effect of Boron Derivatives on HL-60 Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line. 2(25), 1533.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., . . . Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 144(8), 1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
- Force, U. S. P. S. T. (2005). Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med*, 143(5), 355-361. doi:10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00011
- González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., DePont Christensen, R., Graybill, W., Mirza, M. R., . . . Freyer, G. J. N. E. J. o. M. (2019). Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. 381(25), 2391-2402.
- Greene FL, P. D., Fleming ID, et al. (2002). AJCC Cancer Staging Manual. *New York, NY: Springer*, 6th ed, 275-284.
- Grody WW, W. W., McPherson RA, Pincus MR, eds. . (2007). Molecular diagnosis of genetic diseases. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods Philadelphia*, 1334-1335.
- Hackel, M. A., Lomovskaya, O., Dudley, M. N., Karlowsky, J. A., & Sahm, D. F. (2018). In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(1). doi:10.1128/aac.01904-17
- Health, N. I. o. (2008). Oral Cancer: Causes and Symptoms & The Oral Cancer Exam.
- Holschneider, C. H., & Berek, J. S. (2000). *Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors*. Paper presented at the Seminars in surgical oncology.
- Irschik, H., Schummer, D., Gerth, K., Höfle, G., & Reichenbach, H. (1995). The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, Sorangium cellulosum. *J Antibiot (Tokyo)*, 48(1), 26-30. doi:10.7164/antibiotics.48.26
- Jarnagin, K., Chanda, S., Coronado, D., Ciaravino, V., Zane, L. T., Guttman-Yas-sky, E., & Lebwohl, M. G. (2016). Crisaborole Topical Ointment, 2%: A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*, 15(4), 390-396.

- Jayson, G. C., Kohn, E. C., Kitchener, H. C., & Ledermann, J. A. J. T. L. (2014). Ovarian cancer. 384(9951), 1376-1388.
- Kahraman, E., Gürhan, İ , Korkmaz, M . (2013). Investigation of Possible Genotoxic and Cytotoxic Effects of Differential Boron Compounds in CCL 62 (Hela Contaminant) Human Amniotic Ephetelial Cell Line. *Medicine Science, 2 (1) ,.*
- Karabağ Çoban, F., Kuru, B . (2019). Effect of boron on trace element level and oxidative stress in paracetamol induced hepatotoxicity model *Journal of Boron, 4 (2)*, 92-99.
- Kohno, J., Kawahata, T., Otake, T., Morimoto, M., Mori, H., Ueba, N., . . . Kawashima, K. (1996). Boromycin, an anti-HIV antibiotic. *Biosci Biotechnol Biochem, 60(6)*, 1036-1037. doi:10.1271/bbb.60.1036
- Korkmaz, M., Avcı, C. B., Gunduz, C., Aygunes, D., & Erbaykent-Tepedelen, B. (2014). Disodium pentaborate decahydrate (DPD) induced apoptosis by decreasing hTERT enzyme activity and disrupting F-actin organization of prostate cancer cells. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 35(2)*, 1531-1538. doi:10.1007/s13277-013-1212-2
- Kuru, R., & Yarat, A. (2017). Bor ve Sagligimiza Olan Etkilerine Guncel Bir Bakis/Boron and a Current Overview of its Effects on Health. *Clinical and Experimental Health Sciences, 7*, 107+.
- Lynch, H. T., & de la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med, 348(10)*, 919-932. doi:10.1056/NEJMr012242
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International journal of women's health, 11*, 287-299. doi:10.2147/IJWH.S197604
- Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.-G., Oaknin, A., Friedlander, M., . . . Sonke, G. S. J. N. E. J. o. M. (2018). Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. 379(26), 2495-2505.
- Moslehi, R., Chu, W., Karlan, B., Fishman, D., Risch, H., Fields, A., . . . Narod, S. A. (2000). BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet, 66(4)*, 1259-1272. doi:10.1086/302853
- Network, T. J. N. institution.)(Participants are arranged by area of contribution and then by, Sites D, Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, Dhir R, et al. 2011. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. 474, 609-615.
- Nielsen, F. H. (2014). Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol, 28(4)*, 383-387. doi:10.1016/j.jtemb.2014.06.023
- Nielsen, F. H. J. J. o. T. E. i. M., & Biology. (2014). Update on human health effects of boron. 28(4), 383-387.

- Penland, J. G. J. B. t. e. r. (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *66*(1-3), 299-317.
- Pokhriyal, R., Hariprasad, R., Kumar, L., & Hariprasad, G. (2019). Chemotherapy Resistance in Advanced Ovarian Cancer Patients. *Biomarkers in Cancer*, *11*, 1179299X19860815. doi:10.1177/1179299X19860815
- Prat, J. (2012). Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, *460*(3), 237-249. doi:10.1007/s00428-012-1203-5
- Prat, J., Gynecology, F. C. o. G. O. J. I. J. o., & Obstetrics. (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *124*(1), 1-5.
- Prentice, R. L., Thomson, C. A., Caan, B., Hubbell, F. A., Anderson, G. L., Beresford, S. A., . . . Chlebowski, R. T. (2007). Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*, *99*(20), 1534-1543. doi:10.1093/jnci/djm159
- Raab, M. S., Podar, K., Breitkreutz, I., Richardson, P. G., & Anderson, K. C. (2009). Multiple myeloma. *Lancet*, *374*(9686), 324-339. doi:10.1016/s0140-6736(09)60221-x
- Roett, M. A., & Evans, P. (2009). Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*, *80*(6), 609-616.
- Schumer, S. T., & Cannistra, S. A. J. J. o. c. o. (2003). Granulosa cell tumor of the ovary. *21*(6), 1180-1189.
- Screening for ovarian cancer: recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. (2005). *Am Fam Physician*, *71*(4), 759-762.
- Sheng, M. H.-C., Taper, L. J., Veit, H., Qian, H., Ritchey, S. J., & Lau, K.-H. W. J. B. t. e. r. (2001). Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *82*(1), 109-123.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. J. C. a. c. j. f. c. (2020). Cancer statistics, 2020. *70*(1), 7-30.
- Simsek, F., Inan, S., & Korkmaz, M. J. b. c. (2019). An in Vitro Study in Which New Boron Derivatives Maybe an Option for Breast Cancer Treatment. *13*, 14.
- Society, A. C. (2008). Cancer facts & figures 2008.
- Soriano-Ursúa, M. A., Das, B. C., & Trujillo-Ferrara, J. G. (2014). Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy. *Expert Opin Ther Pat*, *24*(5), 485-500. doi:10.1517/13543776.2014.881472
- Tepedelen, B. E., Korkmaz, M., Tatlisumak, E., Uluer, E. T., Ölmez, E., Değerli, İ., . . . Inan, S. (2017). A Study on the Anticarcinogenic Effects of Calcium

Fructoborate. *Biol Trace Elem Res*, 178(2), 210-217. doi:10.1007/s12011-016-0918-6

Van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W., Hermans, R. H., . . . Massuger, L. F. J. N. E. J. o. M. (2018). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. 378(3), 230-240.

Vo, C., & Carney, M. E. (2007). Ovarian cancer hormonal and environmental risk effect. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 34(4), 687-700, viii. doi:10.1016/j.ogc.2007.09.008

Whiteman, D. C., Siskind, V., Purdie, D. M., & Green, A. C. (2003). Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12(1), 42-46.

Yancik, R. J. C. (1993). Ovarian cancer: age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. 71(S2), 517-523.



BÖLÜM 25

APİKAL PERİODONTİTİSİN SİSTEMİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Özlem YARBAŞI¹, Esin BOZDEMİR²

1 Uzm. Dt. Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, dt.ozlemyarbasi.1994@gmail.com Orcid No:0000-0002-7234-5265

2 Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, dtesin@hotmail.com Orcid No: 0000-0002-2421-3807

GİRİŞ

Kronik enflamatuvar durumlar ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışılmaktadır (Chauhan vd., 2019; Khalighinejad vd., 2016). Enfeksiyöz kökenli kronik oral enflamatuvar durumlar ile sistemik sağlık arasındaki olası bağlantı, Tıp ve Diş Hekimliği bilim camiasının karşılaştığı en ilginç yönlerden biridir (Garrido vd., 2019; Segura-Egea vd., 2012). Diş çürüğü, periodontitis ve endodontik lezyonlar gibi kronik enflamatuvar diş enfeksiyonları, sistemik hastalıklar için elverişli bir ortam sağlayabilir (Bains ve Bains, 2018). Hipokrat, ağızda odontojenik enfeksiyon kaynağı olabilecek dişlerin uzaklaştırılmasından sonra romatoid artrit bulgularının gerilediğini bildirerek oral kronik enflamatuvar durumlar ile sistemik hastalık ilişkisini düşündürmüştür (Pallasch ve Wahl, 2003). Miller 1891 yılında, diş pulpası dokusu örneklerinde bakteri varlığını ortaya çıkaran ilk kişi olarak oral mikroorganizmaların veya bunların ürünlerinin, ağız boşluğundan uzak bölgelerde çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür (Segura-Egea vd., 2019).

Apikal Periodontitis (AP) pulpa dokusunun polimikrobiyal enfeksiyonu sonucunda diş kökünün apeksinde oluşan akut veya kronik enflamatuvar lezyon olarak tanımlanır (Özel vd., 2021). Kök kanal enfeksiyonuna neden olan mikrobiyal antijenler, kök apeksine ulaştığında, periapikal dokuda immün yanıtları uyarak lökositlerin infiltrasyonuna, enflamatuvar sitokinlerin salınımına ve kemik rezorpsiyonuna neden olarak AP oluşumunu indükler (Bains ve Bains, 2018; Braz-Silva vd., 2019; Čolić vd., 2009).

Periodontal hastalık ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (Genco ve Sanz, 2020; Naderi ve Merchant, 2020; Preshaw ve Bissett, 2019). Periodontal hastalık ve AP'nin; ağız boşluğunun kronik enfeksiyonları olmaları, her iki enfeksiyon durumunda da gram negatif anaerobik bakterilerin baskın olması ve yüksek sitokin seviyeleri benzerdir (Caplan vd., 2006; Segura-Egea vd., 2012). Bu nedenle periodontal enfeksiyonların oluşturduğu inflamatuvar değişimlerin periapikal enfeksiyonlarla da gelişebileceği düşünülerek sistemik hastalıklarla ilişkisi incelenmeye başlanmıştır (Georgiou vd., 2019; Hernández-Ríos vd., 2017; Lütfoğlu vd., 2011). AP bölgesinde lokal olarak üretilen sitokinler, yükselmiş bir kronik sistemik inflamatuvar durumu indükleyerek veya devam ettirerek sistemik dolaşıma salınabilir (Sánchez-Domínguez vd., 2015). Bu mekanizma yoluyla AP uzun dönemde sistemik hastalıkların gelişmesine veya var olan sistemik hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Aynı zamanda sistemik hastalıklar da AP lezyonlarının şiddetinde artmaya veya iyileşmesinde gecikmeye neden olabilirler (Özel vd., 2021). Literatürde yapılan çalışmalarda apikal periodontitis ile ilişkilendirilen sistemik hastalıklar; diyabetes mellitus,

kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, osteoporoz, romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliğidir.

Bu bölümün amacı apikal periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki iki yönlü ilişkiyi güncel literatürler ışığında tartışmak ve analiz etmektir.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), pankreas β hücrelerinin disfonksiyonu veya yıkımının sonucunda insülin hormonunun eksikliği, yokluğu ya da hormonun etkisizliği nedeniyle oluşan ve yüksek kan şekeri seviyesi ile seyreden organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı kronik bir metabolik rahatsızlıktır (Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu.2020; Kumsar ve Yılmaz, 2018).

AP etiolojisinde yer alan gram negatif anaerobik bakteriler ve ürünleri, inflamatuvar periapikal dokularda lokal olarak üretilen inflamatuvar sitokinler ve diğer medyatörler ile birlikte dolaşıma girer ve sistemik iltihaplanmaya katkıda bulunur (Polak ve Shapira, 2018; Sánchez-Domínguez vd., 2015). Ayrıca lokal olarak üretilen bu sitokinler, serbest yağ asitleri ve ileri glukasyon son ürünleri (Advanced glycation end products (AGE)) ile etkileşime girerek sistemik dolaşıma geçebilirler (Arya vd., 2017; Cintra vd., 2014). Bu mekanizma aracılığıyla AP'nin bir sonucu olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan düşük dereceli bir inflamasyon olan sitokine bağlı akut faz cevabının, insülin direnci artışına, kan şekerinde bir artışla birlikte diyabetin yoğunlaşmasına, hastayı kontrolsüz diyabetik bir duruma sokmasına ve bir kısır döngü gelişimine neden olabilir (Sánchez-Domínguez vd., 2015; Segura-Egea vd., 2012; Pérez-Losada vd., 2020).

Diyabetik durum ile periapikal lezyonun daha yavaş iyileşmesi arasındaki ilişki; bozulmuş doğal bağışıklık, hiperglisemi ve AGE'lerin oluşumu olmak üzere üç biyolojik mekanizma ile açıklanabilir (Pérez-Losada vd., 2020; Segura-Egea vd., 2019). DM'li hastalarda monositlerden/polimorfonükleer lökositlerden proinflamatuvar sitokinlerin (İnterlökin-1 β), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) ve IL-6) üretilmesi yukarı regüle edilirken makrofajlardan gelen büyüme faktörleri aşağı regüle edilir, bu durum kronik inflamasyona, progresif doku bozulmasına ve doku onarım kapasitesinde azalmaya neden olur (López-López vd., 2011; Nagendrababu vd., 2020; Segura-Egea vd., 2016). Hiperglisemi, kollateral dolaşımı bozarak pulpa ve periapikal dokularda çeşitli değişikliklerin meydana gelmesine neden olabilir (Sánchez-Domínguez vd., 2015). Diyabette, AGE'ler özellikle makrofajlarda bulunan AGE

reseptörü olan RAGE (Receptor for AGE) arasındaki etkileşimler, lokal immün aktivasyonuna ve inflamatuvar yanıtlara yol açar (Marotta vd., 2012; Nagendrabadu vd., 2020; Preshaw ve Bissett, 2019).

AP sıklığı ile DM arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmaların çoğunluğunda DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek AP prevalansı bulunurken (Kurnaz ve Taşkinsel, 2019; López-López vd., 2011; Marotta vd., 2012; Sánchez-Domínguez vd., 2015; Sisli, 2019) Smadi (2017) yaptığı bir çalışmada AP'nin diyabetik hastalarda hastalığın kontrollü veya kontrolsüz olmasına bakılmaksızın daha yaygın olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, apikal periodontal ligamanda iltihaplanma, kök rezorpsiyonu, alveolar kemik rezorpsiyonu ve periapikal lezyon boyutu histomorfometrik olarak değerlendirilmiş ve diyabetik farelerde kontrol farelerine kıyasla daha şiddetli bir yanıt olduğu bulunmuştur (Cintra vd., 2014; Pérez-Losada vd., 2020; Samuel vd., 2019; Segura-Egea vd., 2012).

Son zamanlarda kök kanal tedavili (KKT) dişlerdeki periapikal lezyon sıklığının DM ile ilişkisini değerlendirmek için yayımlanan bir metaanalizde yedi epidemiyolojik çalışmada; diyabetik hastaların, kontrollere göre AP'li KKT prevalansının daha yüksek olduğu ve bu durumun KKT'sinde önemli bir preoperatif prognostik faktör olduğunu düşünmüşler (Segura-Egea vd., 2016). Fakat DM'nin AP tedavisi üzerindeki etkisini değerlendiren bazı çalışmalarda ise diyabetik hastalarda iyileşmenin gecikmesine rağmen KKT'nin bu gibi durumlarda etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir (Arya vd., 2017; Aydın vd., 2021). Rudranaik ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kronik ve daha büyük boyutlu lezyonlar belirlenmiş. Zayıf kontrollü DM hastaları, iyi kontrol edilenlere kıyasla tedavilerinde başarısızlık belirlenmiş. HbA1c'nin yüzde değerinde KKT öncesi ile bir yıllık değerlendirme sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir.

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında hastalığa bağlı meydana gelen ölümlerin en yaygın ikinci nedenini oluşturmaktadır (Messing vd., 2019). Artmış bir sistemik inflamatuvar yükün KVH'lerin gelişimini ve ilerlemesini önemli ölçüde etkilediği yaygın olarak kabul edilmektedir (Berlin-Broner vd., 2017; Garrido vd., 2019). Kronik enflamasyona bağlı inflamatuvar mediyatörlerin endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve aterotrombotik plağın başlaması, ilerlemesi ve yırtılmasında anahtar rol oynadığı bilinmektedir (Bains ve Bains, 2018; Chauhan vd., 2019). KVH ve

AP ararsındaki ilişkinin mekanizması şu maddeler ile açıklanabilir:

✓ Kan damarlarında geçici bakteriyemi sırasında kan dolaşımına geçen endodontik bakterilerin doğrudan etkisi. Örneğin; *Porphyrromonas endodontalis* vasküler endotelyal ve düz kas hücrelerini istila edebilir (Jiménez-Sánchez vd., 2020; Liljestrand vd., 2016).

✓ Genel dolaşıma geçen düzenli bir sitokin salımı (akut faz proteini (CRP), a-antitripsin, haptogloblin, fibrinojen, tromboksan, IL-1, IL-6 IL-8 ve TNF- α) gerçekleşir. Hem fibrinojen hem de kümelenmiş CRP, aterotrombotik olayları destekler. Öte yandan, TNF- α ve IL-1, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) endotelyuma ve düz kasa bağlanmasını artırarak LDL reseptör genini yukarı düzenler, endotel disfonksiyonunu ve düz kas hücresi proliferasyonunu indükler (Jiménez-Sánchez vd., 2020; Messing vd., 2019; Pasqualini vd., 2012).

✓ Çapraz reaktivite veya endodontik bakteriler ile konakçı antijenler arasındaki moleküler taklit, başka bir mekanizma olabilir (Garrido vd., 2019; Jiménez-Sánchez vd., 2020; Sarı vd., 2020). Kronik AP'li hastalarda daha yüksek reaktif oksijen türleri üretimi tanımlanmıştır. Oksidatif stres arteriyel duvarda kronik bir inflamatuvar sürecin geliştiği ateroskleroz patolojisinde güçlü bir şekilde rol oynayabilir (Jiménez-Sánchez vd., 2020).

CRP'nin, koroner arter hastalığı için konvansiyonel bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Garrido ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada serum hsCRP seviyeleri AP'li grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Garrido vd., 2019).

AP ve KVH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların incelendiği yakın zamanda yapılan bir metaanalizde 19 çalışmadan on üçünün anlamlı pozitif bir ilişki sunduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, yayınlanan çalışmaların çoğu AP ile KVH arasında pozitif bir ilişki bulmasına rağmen nedensel bir ilişki kurulamayacağı belirtilmiştir (Berlin-Broner vd., 2017).

Stabil olmayan angina pektoris veya akut miyokard enfarktüsü atağı olan hastalar ile KVH'ı olmadığı bilinen kontrol hastalarının dental sağlık durumlarını karşılaştıran çalışmalarda kontrol grubuna göre KVH'ı olan hastalarda daha fazla vakada AP tespit edilmiştir (Oikarinen vd., 2009; Pasqualini vd., 2012; Willershausen vd., 2009).

Liljestrand ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları bir çalışmada AP ile ilişkili olarak *Porphyrromonas endodontalis*'e karşı önemli ölçüde daha yüksek serum IgG seviyeleri bildirilmiştir, bu da oral biyofilmlerde bu endodontik patojenin varlığının, sistemik enflamatuvar yüke ve kardiyovasküler sonuca katkıda bulunabilecek humoral adaptif bir immün yanıtı ortaya çıkarabileceğini desteklemektedir.

Subklinik ateroskleroza değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir başka yöntem, karotis intima-media kalınlığıdır (c-IMT). Chauhan ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları bir çalışmada ortalama olarak, AP hastaları kontrol grubundakilere kıyasla daha yüksek bir c-IMT'ye sahip olduğu bulunmuştur.

Bergandi ve arkadaşlarının (2019) AP ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada; AP'li grupta erken vasküler endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilen belirteçlerin seviyeleri artmış ve KKT ile azalmış olduğunu tespit etmişler.

Caplan ve arkadaşları (2006) 708 erkek hastada 32 yıl boyunca 3 yılda bir radyografik olarak teşhis edilen endodontik kaynaklı lezyonların koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. 40 yaşın altı hastalarda, endodontik kaynaklı lezyonlar ile KVH tanısına kadar geçen süre arasında anlamlı ilişkili belirlenmesine rağmen, 40 yaşın üzerinde olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Yapılan bir çalışmada en az bir kronik AP lezyonu olan hastalarda aortik aterosklerotik yükün hacmi kronik AP olmayan hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuş. Aterosklerotik yükün, yaşla ve kanal tedavisi yapılmayan kronik AP lezyonlarının sayısı ile arttığını, endodontik tedavili kronik AP lezyonlarının sayısı ile artmadığını tespit etmişlerdir (Petersen vd., 2014).

Hipertansiyon

Messing ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları bir çalışmada endodontik patolojilerin varlığı ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Hipertansiyonla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin AP ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve KCNK3 (KCNK3 geni potasyum kanal proteinlerini kodlayan bir gendir) genindeki polimorfizmin bu duruma neden olabileceği belirtilmiştir.

Katz ve Rotstein (2021) yaptıkları bir çalışmada hipertansif hastalarda genel hasta popülasyonuna göre periapikal apse prevalansının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve mikro-mimari bozulma ve buna bağlı olarak kemik kırılmasına yatkınlıkta artış ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2021).

Hem osteoporoz hem de kronik apikal periodontitis, enflamasyona bağlı osteolizin varlığı ile karakterize edilen hastalıklardır. Her iki hastalıkta da iskeletin içinde veya çevresinde bulunan enflamasyon süreçleri, yakındaki kemik dokusunun yeniden şekillenmesini, rezorbe kemik miktarı oluşan miktarı aşacak şekilde etkiler ve net kemik kaybıyla sonuçlanır (López-López vd., 2015).

López-López ve diğerleri (2015) menopoz sonrası kadınlarda yaptığı bir çalışmada osteopenik-osteoporotik grupların %25'inde en az bir AP, sağlıklı grupta bu oranın sadece %7,4 olduğunu bulmuşlardır. Katz ve Rotstein (2021) yaptıkları bir çalışmada, AP prevalansı hastanenin genel hasta popülasyonunda %0,52 iken osteoporozlu hastalarda %1,78 idi. Ayrıca bifosfanat ile tedavi edilen osteoporoz hastalarında AP prevalansının daha düşük olduğunu tespit etmişler.

Östrojen osteoklastlar üzerindeki doğrudan bir etkisi olmamakla birlikte kemik iliği ve kemik hücrelerinden sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini modüle ederek kemiğin yeniden şekillenmesini düzenler (Brasil vd., 2017; Katz ve Rotstein, 2021). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda spesifik olarak AP lezyon alanlarında kontrol grubuna kıyasla ovariectomi (OVX) grubunda önemli ölçüde daha fazla osteoklast ve RANKL-pozitif hücreler olduğu gözlemlenmiş olup bu veriler, östrojenin AP sırasında osteoklastların proliferasyonunu düzenleyerek alveolar kemik kaybını şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir (Guan vd.,2021; Xiong vd., 2007, Zhang vd., 2007). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda OVX uygulanan grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha büyük boyutta AP lezyonlarının olduğu tespit edilmiş ve bifosfonatlarla tedavi edildiklerinde rezorpsiyonun büyük ölçüde azaldığını göstermişlerdir (Brasil ve ark., 2017; Kang ve ark., 2013; Rao ve ark., 2017; Silva ve ark., 2019).

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), dünya nüfusunun % 1'ini etkileyen, 3:1 oranında kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olan kronik otoimmün enflamatuar eklem hastalıklarının en yaygın şeklidir (Jalali vd., 2017). RA'da TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi sitokinlerin makrofajlar tarafından devamlı ekspresyonunun olduğu iyi bilinmektedir (de Molon vd., 2019; Jalali vd., 2017; Karataş vd., 2020). RA ve AP'nin benzer patobiyojisi ve her iki hastalık durumunun ilerlemesi, nükleer faktör κB 'nin reseptör aktivatörünün aktivasyonu yoluyla kemik rezorpsiyonu sürecini içermesi aralarındaki önemli ilişkiyi açıklayabilir (Jalali vd., 2017; Karataş vd., 2020). Bir başka olası açıklama da RA tedavisinde kullanılan ilaçların immünoşüpresif etkiye sahip olması ve RA hastalarını AP'ye yatkın hale getirmesi olabilir (Karataş vd., 2020).

Poorya Jalali ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları bir çalışmada; RA hasta grubunda kontrol grubuna göre periapikal lezyon prevalansı daha yüksektir fakat bu farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Karataş ve arkadaşları (2020) RA tanısı almış çalışma ve sağlıklı kontrol grubu AP varlığı açısından değerlendirmişler ve RA grubunda AP'li dişlerin prevalansının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Ankilozan Spondilit

Bir tür Spondiloartropati olan Ankilozan Spondilit (AS), genel popülasyonda prevalansı % 0.1-1.4 olan genellikle 40 yaşın altındaki erkeklerde esas olarak omurgayı ve sakroiliak eklemleri ve bunların tendonlar ile bağlar gibi bitişik yumuşak dokularını etkileyen kronik inflamatuvar bir otoimmün durumdur (Bond, 2013; Zhu vd., 2019). AS ve AP durumunda artmış sitokin ve inflamatuvar mediyatör seviyeleri gözlemlenmiştir. Hem AS hem de AP patogeneziindeki birçok benzerlik, aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Karataş vd., 2020).

Karataş ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları bir çalışmada AS hasta grubu ve kontrol grubu AP varlığı açısından değerlendirilmiş olup; AP'li dişlerin prevalansı kontrol grubunda AS grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olması nedeniyle bu sonuçlar AP'li dişler ile AS arasında anlamlı bir ilişkinin olabileceğini düşünmüştürler.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), bağırsak mukozasının yaygın enflamasyonu ile karakterize edilen multifaktöriyel, idiyopatik, kronik inflamatuvar bozukluklardır (Piras vd., 2017). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, İBH'lerin 2 ana fenotipidir. İBH'lerin patogenezi, pro- ve anti-inflamatuvar faktörlerin dengesizliğinin bir sonucudur (Cotti vd., 2018; Piras vd., 2017).

Poyato-Borrego ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada İBH hastası çalışma grubunda, İBH'si olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek AP varlığı tespit edilmiştir. Poyato-Borrego ve arkadaşları (2021) başka bir çalışmasında ülseratif kolit ile Crohn hastaları arasında periapikal durum veya endodontik durum açısından anlamlı bir farklılık belirlememişler.

Cotti ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları bir prospektif bir çalışmada AP'nin KKT sonrası 24 ay boyunca takip edildiğinde; biyolojik ilaçlar ile tedavi edilen İBH'li AP'ye sahip hasta grubunda tüm dişler, sistemik hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan AP'li kontrol grubunda ise %81'i iyileşmiştir. İlk iyileşme İBH grubunda 3. ayda ve kontrol grubunda 6.

ayda kayda değerdı. Biyolojik ilaç kullanımı AP’de daha hızlı iyileşme ile ilişkilendirildi. Fakat yapılan bir başka çalışmada İBH hastaların biyolojik ilaçlarla tedavi edildiklerinde, sağlıklı kontrollere kıyasla AP için daha da yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir (Piras vd., 2017).

Kronik Böbrek Yetmezliğı

Kronik böbrek yetmezliğı (KBY), durumunda meydana gelen üremi, TNF- α ve IL-6 gibi sitokin düzeylerinde bir bozuklukla ilişkili olarak hipersitokinemi ve sistemik inflamasyon durumuna yol açabilir (Khalighinejad vd., 2017). Ayrıca IL-6 düzeylerinin böbrek hastalığının ciddiyeti ile doğrudan bir ilişkisi olduğu ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin artmasının böbrek hastalığının ilerlemesinin değerdı bir göstergesi olabileceğı öne sürölmüştür (Khalighinejad vd., 2017).

Khalighinejad ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları bir çalışmada; diyabetik olmayan son dönem KBY tanısı olan çalışma grubunda kontrol grubuna göre en az bir dişte AP bulunma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek olup ayrıca çalışma grubunda AP’li diş sayısı ile üre serum seviyesi arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit etmişlerdir. Moldoveanu ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları bir çalışmada AP varlığı ile glomerüler filtrasyon hızı veya kronik böbrek hastalığı evresi arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Ancak AP sayısı ile serum albümin seviyesi azalırken, kolesterol seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda sistemik hastalıklar ve apikal periodontitis arasında ilişkinin varlığı belirlenmiş, fakat daha çok sayıda çok merkezli prospektif çalışmaların planlanması gerektiğı vurgulanmıştır. Bu çift yönlü ilişki nedeniyle Tıp ve Diş Hekimlerinin birlikte çalışması, oral hastalıklar ve sistemik durumlar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını ve çözölmesini sağlayabilir. Diş ve Tıp Hekimleri, kronik inflamatuvar diş enfeksiyonlarının sistemik durumu etkileyebileceğı konusunda bilgi sahibi olmalı ve gerektiğinde hastalarını yönlendirmelidirler.

KAYNAKÇA

- Arya, S., Duhan, J., Tewari, S., Sangwan, P., Ghalaut, V., & Aggarwal, S. (2017). Healing of apical periodontitis after nonsurgical treatment in patients with type 2 diabetes. *Journal of endodontics*, 43(10), 1623-1627.
- Bains, R., & Bains, V. K. (2018). Lesions of endodontic origin: An emerging risk factor for coronary heart diseases. *Indian heart journal*, 70, 431-434.
- Bergandi, L., Giuggia, B., Alovisi, M., Comba, A., Silvagno, F., Maule, M., ... & Pasqualini, D. (2019). Endothelial dysfunction marker variation in young adults with chronic apical periodontitis before and after endodontic treatment. *Journal of endodontics*, 45(5), 500-506.
- Berlin-Broner, Y., Febbraio, M., & Levin, L. (2017). Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *International Endodontic Journal*, 50(9), 847-859.
- Bond, D. (2013). Ankylosing spondylitis: diagnosis and management. *Nursing Standard*, 28.
- Brasil, S. C., Santos, R. M. M., Fernandes, A., Alves, F. R. F., Pires, F. R., Siqueira Jr, J. F., & Armada, L. (2017). Influence of oestrogen deficiency on the development of apical periodontitis. *International endodontic journal*, 50(2), 161-166.
- Braz-Silva, P. H., Bergamini, M. L., Mardegan, A. P., De Rosa, C. S., Hasseus, B., & Jonasson, P. (2019). Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontologica Scandinavica*, 77(3), 173-180.
- Caplan, D. J., Chasen, J. B., Krall, E. A., Cai, J., Kang, S., Garcia, R. I., ... & Beck, J. D. (2006). Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *Journal of dental research*, 85(11), 996-1000.
- Chauhan, N., Mittal, S., Tewari, S., Sen, J., & Laller, K. (2019). Association of apical periodontitis with cardiovascular disease via noninvasive assessment of endothelial function and subclinical atherosclerosis. *Journal of endodontics*, 45(6), 681-690.
- Cintra, L. T. A., Samuel, R. O., Facundo, A. C. S., Prieto, A. K. C., Sumida, D. H., Bomfim, S. R. M., & Gomes-Filho, J. E. (2014). Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or H b A 1c levels in normal and diabetic rats. *International endodontic journal*, 47(3), 228-237.
- Čolić, M., Gazivoda, D., Vučević, D., Vasilijić, S., Rudolf, R., & Lukić, A. (2009). Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Molecular immunology*, 47(1), 101-113.
- Cotti, E., Mezzena, S., Schirru, E., Ottonello, O., Mura, M., Ideo, F., ... & Usai, P. (2018). Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *Journal of endodontics*, 44(12), 1777-1782

- de Molon, R. S., Rossa Jr, C., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: current evidence and potential biological interactions. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4541.
- Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu.2020.
- Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M., Chaparro, A., ... & Hernández, M. (2019). Elevated systemic inflammatory burden and cardiovascular risk in young adults with endodontic apical lesions. *Journal of endodontics*, 45(2), 111-115.
- Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M., Chaparro, A., ... & Hernández, M. (2019). Elevated systemic inflammatory burden and cardiovascular risk in young adults with endodontic apical lesions. *Journal of endodontics*, 45(2), 111-115.
- Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*, 83(1), 7-13.
- Georgiou, A. C., Crielaard, W., Armenis, I., de Vries, R., & van der Waal, S. V. (2019). Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral blood: A systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics*, 45(11), 1279-1295.
- Guan, X., Guan, Y., Shi, C., Zhu, X., He, Y., Wei, Z., ... & Hou, T. (2020). Estrogen deficiency aggravates apical periodontitis by regulating NLRP3/caspase-1/IL-1 β axis. *American journal of translational research*, 12(2), 660.
- Hernández-Ríos, P., Pussinen, P. J., Vernal, R., & Hernández, M. (2017). Oxidative stress in the local and systemic events of apical periodontitis. *Frontiers in physiology*, 8, 869.
- Jalali, P., Glickman, G. N., Schneiderman, E. D., & Schweitzer, J. L. (2017). Prevalence of periapical rarefying osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Endodontics*, 43(7), 1093-1096.
- Jiménez-Sánchez, M. C., Cabanillas-Balsera, D., Areal-Quecuty, V., Velasco-Ortega, E., Martín-González, J., & Segura-Egea, J. J. (2020). Cardiovascular diseases and apical periodontitis: Association not always implies causality. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 25(5), e652.
- Kang, B., Cheong, S., Chaichanasakul, T., Bezouglaia, O., Atti, E., Dry, S. M., ... & Tetradis, S. (2013). Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(7), 1631-1640.
- Karataş, E., Kul, A., & Tepecik, E. (2020). Association of ankylosing spondylitis with radiographically and clinically diagnosed apical periodontitis: A cross-sectional study. *Dental and Medical Problems*, 57(2), 171-175.

- Karataş, E., Kul, A., Tepecik, E. (2020). Association between Rheumatoid Arthritis and Apical Periodontitis: A Cross-sectional Study. *Eur Endod J*, 2, 155-158.
- Katz, J., & Rotstein, I. (2021). Prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis. *Journal of Endodontics*, 47(2), 234-238.
- Khalighinejad, N., Aminoshariae, A., Kulild, J. C., Sahly, K., & Mickel, A. (2017). Association of end-stage renal disease with radiographically and clinically diagnosed apical periodontitis: a hospital-based study. *Journal of endodontics*, 43(9), 1438-1441.
- Khalighinejad, N., Aminoshariae, M. R., Aminoshariae, A., Kulild, J. C., Mickel, A., & Fouad, A. F. (2016). Association between systemic diseases and apical periodontitis. *Journal of endodontics*, 42(10), 1427-1434.
- Kumsar, A. K., & Yılmaz, F. T. (2018). Tip 2 diyabetli bireylerde ağız sağlığı ve ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi.
- Kurnaz, S., & Taşkınsel, E. (2019). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dış Çürüğü, Endodontik Tedavi ve Apikal Periodontitis Prevalansı: Kesitsel Çalışma. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(3), 244-248.
- Liljestrand, J. M., Mäntylä, P., Paju, S., Buhlin, K., Kopra, K. A. E., Persson, G. R., ... & Pussinen, P. J. (2016). Association of endodontic lesions with coronary artery disease. *Journal of dental research*, 95(12), 1358-1365.
- López-López, J., Castellanos-Cosano, L., Estrugo-Devesa, A., Gómez-Vaquero, C., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2015). Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women. *Gerodontology*, 32(3), 195-201.
- López-López, J., Jané-Salas, E., Estrugo-Devesa, A., Velasco-Ortega, E., Martín-González, J., & Segura-Egea, J. J. (2011). Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *Journal of endodontics*, 37(5), 598-601.
- Lütüoğlu, M., Demiryürek, E. Ö., Pamuk, F., Kalyoncuoğlu, E., & Sakallıoğlu, E. (2011). Kronik Apikal Periodontitis ile Alveol Kemigi Kaybı Arasındaki İlişkinin Kemik Yıkım Şekli, Yaş, Cinsiyet ve Sistemik Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 12(3), 109-117.
- Marotta, P. S., Fontes, T. V., Armada, L., Lima, K. C., Rôças, I. N., & Siqueira Jr, J. F. (2012). Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *Journal of endodontics*, 38(3), 297-300.
- Messing, M., de Souza, L. C., Cavalla, F., Kookal, K. K., Rizzo, G., Walji, M., & Letra, A. (2019). Investigating potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. *Journal of endodontics*, 45(2), 104-110.

- Moldoveanu I, G. F., Suciulb, I., & Perleal, P. (2016). Chronic Apical Periodontitis In Chronic Kidney Disease Patients. *Stomatology Edu Journal*, 28.
- Naderi, S., & Merchant, A. T. (2020). The association between periodontitis and cardiovascular disease: an update. *Current Atherosclerosis Reports*, 22(10), 1-5.
- Nagendrababu, V., Segura-Egea, J. J., Fouad, A. F., Pulikkotil, S. J., & Dummer, P. M. H. (2020). Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: An umbrella review. *International endodontic journal*, 53(4), 455-466.
- Oikarinen, K., Zubaid, M., Thalib, L., Soikkonen, K., Rashed, W., & Lie, T. (2009). Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: an orthopantomographic case-control study. *Journal of the Canadian Dental Association*, 75(1).
- Özel, B., Barut, G., & Kaptan, R. F. (2021). Apikal periodontitis ve sistemik hastalıklar ilişkisi. *7tepe Klinik Dergisi*, 17(2), 148-153.
- Pallasch, T. J., & Wahl, M. J. (2003). Focal infection: new age or ancient history?. *Endodontic topics*, 4(1), 32-45.
- Pasqualini, D., Bergandi, L., Palumbo, L., Borraccino, A., Dambra, V., Alovise, M., ... & Berutti, E. (2012). Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *Journal of endodontics*, 38(12), 1570-1577.
- Perez-Losada, F. D. L., Estrugo-Devesa, A., Castellanos-Cosano, L., Segura-Egea, J. J., López-López, J., & Velasco-Ortega, E. (2020). Apical periodontitis and diabetes mellitus type 2: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 540.
- Petersen, J., Glaßl, E. M., Nasser, P., Crismani, A., Luger, A. K., Schoenherr, E., ... & Glodny, B. (2014). The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clinical oral investigations*, 18(7), 1813-1823.
- Piras, V., Usai, P., Mezzana, S., Susnik, M., Ideo, F., Schirru, E., & Cotti, E. (2017). Prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases: a retrospective clinical study. *Journal of endodontics*, 43(3), 389-394.
- Polak D, Shapira L. (2018). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 45, 150-166.
- Poyato-Borrego, M., Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., Jiménez-Sánchez, M. C., Cabanillas-Balsera, D., Areal-Quecuty, V., & Segura-Sampedro, J. J. (2021). Prevalence of endodontic infection in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 26(2), e208.

- Poyato-Borrego, M., Segura-Sampedro, J. J., Martín-González, J., Torres-Domínguez, Y., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2020). High Prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease: an age-and gender-matched case-control study. *Inflammatory bowel diseases*, 26(2), 273-279.
- Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British dental journal*, 227(7), 577-584.
- Rao, N. J., Wang, J. Y., Yu, R. Q., Leung, Y. Y., & Zheng, L. W. (2017). Role of periapical diseases in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Bio-Med Research International*, 2017.
- Rudranaik, S., Nayak, M., & Babshet, M. (2016). Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(5), e498.
- Samuel, R. O., Ervolino, E., de Azevedo Queiroz, Í. O., Azuma, M. M., Ferreira, G. T., & Cintra, L. T. A. (2019). Th1/Th2/Th17/Treg balance in apical periodontitis of normoglycemic and diabetic rats. *Journal of Endodontics*, 45(8), 1009-1015.
- Sánchez-Domínguez, B., López-López, J., Jané-Salas, E., Castellanos-Cosano, L., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2015). Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *Journal of endodontics*, 41(5), 601-606.
- Sarı, A., Erciyas, K., & Taner, İ. L. (2020). Periodontal hastalık, ateroskleroz ve oksidatif stres ilişkisi: derleme.
- Segura-Egea, J. J., Cabanillas-Balsera, D., Jiménez-Sánchez, M. C., & Martín-González, J. (2019). Endodontics and diabetes: association versus causation. *International endodontic journal*, 52(6), 790
- Segura-Egea, J. J., Castellanos-Cosano, L., Machuca, G., López-López, J., Martín-González, J., Velasco-Ortega, E., ... & López-Frías, F. J. (2012). Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 17(2), e356.
- Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., Cabanillas-Balsera, D., Fouad, A. F., Velasco-Ortega, E., & López-López, J. (2016). Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 20(6), 1133-1141.
- Silva, R. A. B., Sousa-Pereira, A. P., Lucisano, M. P., Romualdo, P. C., Paula-Silva, F. W. G., Consolaro, A., ... & Nelson-Filho, P. (2020). Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats. *International Endodontic Journal*, 53(1), 84-96.
- Sisli, S. N. (2019). Evaluation of the relationship between type ii diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis in root-filled teeth using

- cone beam computed tomography: an observational cross-sectional study. *Medical Principles and Practice*, 28(6), 533-538.
- Smadi, L. (2017). Apical periodontitis and endodontic treatment in patients with type II diabetes mellitus: comparative cross-sectional survey. *J Contemp Dent Pract*, 18(5), 358-62.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2021
- Uğur Aydın, Z., Ocak, M. G., Bayrak, S., Göller Bulut, D., & Orhan, K. (2021). The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. *International endodontic journal*, 54(2), 181-189.
- Willershausen, B., Kasaj, A., Willershausen, I., Zahorka, D., Briseno, B., Blettner, M., ... & Münzel, T. (2009). Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *Journal of endodontics*, 35(5), 626-630.
- Xiong, H., Peng, B., Wei, L., Zhang, X., & Wang, L. (2007). Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *Journal of endodontics*, 33(11), 1304-1308.
- Zhang, X., Peng, B., Fan, M., Bian, Z., & Chen, Z. (2007). The effect of estrogen deficiency on receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin synthesis in periapical lesions induced in rats. *Journal of endodontics*, 33(9), 1053-1056.
- Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., ... & Weng, X. (2019). Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone research*, 7(1), 1-16.