



Haziran 2023

# Sağlık Bilimleri

## Alanında Akademik alışmalar

### Cilt 1

#### EDİTÖRLER

Prof. Dr. Engin şAHNA  
Prof. Dr. Hasan AKGÜL  
Prof. Dr. Zeliha SELAMOğLU

**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. Engin ŞAHNA**  
Prof. Dr. Hasan AKGÜL  
Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU  
**Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2023**  
**ISBN • 978-625-430-843-7**

**© 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](http://www.gecekitapligi.com)

**e-mail:** [gecekitapligi@gmail.com](mailto:gecekitapligi@gmail.com)



**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# Sağlık Bilimleri Alanında Akademik alışmalar Cilt I

Haziran 2023

## Editörler

Prof. Dr. Engin şAHNA  
Prof. Dr. Hasan AKGÜL  
Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU



# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

### ORTODONTİDE MİNİ VİDA UYGULAMALARI

*Demet SÜER TÜMEN* ..... 1

## BÖLÜM 2

### INTRAKORONAL BLEACHING

*Tolga Han EDEBAL, Neziş ÇELİK, Ahmet AKAY* ..... 19

## BÖLÜM 3

### PREGOREKSİYA

*Merve EKİCİ*..... 37

## BÖLÜM 4

### TARİH BOYUNCA EMBRİYO ÇALIŞMALARINDAKİ GELİŞMELER VE YENİ YAKLAŞIMLAR

*Sema AVCI* ..... 47

## BÖLÜM 5

### REJENERATİF ENDODONTİ

*Celalettin TOPBAŞ* ..... 63

## BÖLÜM 6

### MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEMEDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

*İlknur ENİNANÇ* ..... 91

## BÖLÜM 7

### ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE BOTULİNUM TOKSİNİNİN YERİ

*Gizem ÇALIŞKAN Nesrin SARUHAN KÖSE* ..... 111

## BÖLÜM 8

### ENDODONTİK PERFORASYONLAR

*Güliz Rana TELLİOĞLU AVCI* ..... 127

## BÖLÜM 9

### UBİKİTİN-PROTEAZOM SİSTEMİ VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

*Mustafa EDREMİTLİOĞLU, Serdar YALÇIN* ..... 141

## BÖLÜM 10

### DENTAL CAD/CAM SİSTEMLERİNDE KULLANILAN TAM SERAMİKLER

*Mustafa AYATA* ..... 167

## BÖLÜM 11

### İYİLEŞMEYEN APİKAL PERİODONTİTİSE SAHİP DİŞLERDE ENDODONTİK TEDAVİ TEKRARI VE ENDODONTİK CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Hüseyin Gürkan GÜNEÇ, Büşra PEHLİVAN, Kemal ÇAĞLAR* ..... 179

## BÖLÜM 12

### DİŞ HEKİMLİĞİNDE RENK SİSTEMLERİ VE GÜNCEL RENK ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

*Handan YILDIRIM IŞIK*..... 199

## BÖLÜM 13

### HAMİLELİKTE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

*Nezif ÇELİK* ..... 213

## BÖLÜM 14

### İMLANT YÜKLEME PROTOKOLLERİ

*Serap SASA* ..... 223

BÖLÜM 15

**ŞAVAK SALAMURA BEYAZ PEYNİRLERDE POTASYUM SORBAT,  
NİSİN VE LİZOZİMİN KULLANIMI**

*Selçuk ALAN, Gülsüm ÖKSÜZTEPE* ..... 239

BÖLÜM 16

**TESTİS KANSERLERİ, TANI VE TEDAVİSİ**

*Resul ÇİÇEK* ..... 263

BÖLÜM 17

**KADIN İNFERTİLİTESİNDE GELENEKSEL VE ALTERNATİF  
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN KULLANILMASI**

*Ezgi TUNA, Şükran YEDİEL ARAS* ..... 277

BÖLÜM 18

**İNTRAKRANYAL PATOLOJİLERDE SUSEPTİBİLİTE AĞIRLIKLIL  
GÖRÜNTÜLEMENİN TANIYA KATKISI**

*Süheyl POÇAN* ..... 295

BÖLÜM 19

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE BEYAZLATMA UYGULAMALARINA GENEL  
BİR BAKIŞ**

*Aliye Tuğçe GÜRCAN, Soner ŞİŞMANOĞLU* ..... 317

BÖLÜM 20

**TİP 2 DİYABET VE FTO GEN VARYASYONLARI (RS9939609 VE  
RS17817449) ARASINDAKİ İLİŞKİ**

*Suat ÇAKINA* ..... 339







# BÖLÜM 1

## ORTODONTİDE MİNİ VİDA UYGULAMALARI

*Demet SÜER TÜMEN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, ORCID ID: 0000-0002-1496-9694

Ortodontik tedavi, dişlerin hizalanması ve çene yapısının düzeltilmesi için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Temel amaç, istenilen diş hareketinin minimum yan etki ile gerçekleştirilmesidir (Proffit, 1993). Ortodontik tedavi, ağız ve diş sağlığını iyileştirmenin yanı sıra estetik amaçlarla da uygulanabilir. Tedavinin uygulanmasının ardından dişlerin ve çene yapısının uygun şekilde hizalanması, çiğneme fonksiyonunun düzeltilmesi, dişler arasındaki boşlukların kapatılması, çapraşıklıkların düzeltilmesi, dişlerin aşınmasının ve kırılmasının önlenmesi gibi birçok fayda sağlanabilir. Ankraj kontrolü ortodontik tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktördür. Ortodontide ankraj, istenmeyen diş hareketine karşı olan dirençtir. Geleneksel ankraj yöntemleri arasında diş sayısının artırılması, kasların, kemiğin ve ağız dışı aygıtların kullanımı yer almaktadır (Angle, 1900). Ortodontik ankrajı kuvvetlendirmek için, transpalatal ark, nance apareyi ve ağız dışı aygıtlar gibi geleneksel yöntemlerin kullanımı da tercih edilmektedir (Ülgen, 1993) (Southard, Marshall, & Grosland, 2007). Bununla birlikte, geleneksel ankraj sistemlerinde; hasta uyumunda yaşanan zorluklar, iyatrojenik hatalar, allerjik reaksiyonlar ve istenmeyen diş hareketlerinin gelişebilmesi gibi sorunlar klinisyenlerin stabil ankraj sağlayan aygıtlara yönelimini artırmıştır (Kuroda, Yamada, Deguchi, Kyung, & Takano-Yamamoto, 2009).

Son yıllarda mini vidaların ortodontik tedavi planlamasına dahil edilmesi, öngörülebilir ankraj kontrolüne izin vermiş ve ciddi iskeletsel ve dişsel anomalilerin düzeltilme imkanını artırmıştır (Muhamad & Watted, 2014). Mini vidalar, daha az yardımcı mekanikler ile daha etkili ve verimli bir tedavi sağlayan biyomekanik avantajlara sahiptir. Diş hareketine karşı direncin tahmin edilebilir olması, olası yan etkileri en aza indirmekte ve daha kısa sürede daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (Lee, Kim, Park, & Vanarsdall, 2007). Geleneksel tedavi yöntemleriyle planlanması zor olan vakalar mini vidalarla çok kolay tedavi edilebilmektedir.

Günümüzde klinisyenler, ortodontik tedavi ile mini vidaları birlikte kullanmayı tercih etmektedir (Papadopoulos, 2007). Mini plakların yüksek başarı oranlarına rağmen, invaziv yerleştirme prosedürleri ve yüksek maliyetli olmaları kullanımını kısıtlamaktadır (Shroff & Lindauer, 2010). Osseoentegre mini implantların kullanımı da, osseointegrasyon için uzun bekleme süreleri, büyük boyutları ve yüksek maliyetleri nedeniyle sınırlıdır (Higuchi & and Slack, 1991) (Odman, Lekholm, Jemt, & Thilande, 1994). Bununla beraber mini vidalar, küçük boyutlu olmaları, yerleştirilmesinin ve çıkarılmasının kolay olması, hemen yüklenebilmeleri, düşük maliyetleri ve yüksek hasta uyumu nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (Papadopoulos, 2007). Mini vidalar stabiliteelerini esas olarak kemikteki mekanik retansiyondan alırlar ve yerleştirmeden hemen sonra yüklemeye yapılabilmektedir (Miyawaki, ve diğerleri, 2003).

Mini vidalar artık günlük hayatta basit ve etkili bir araç olarak kabul edilmektedir (Maino, Mura, & Bednar, 2015) (Kyung, Hong, & Park, 2003). Vida, mekanik avantaj sağlayan dönme hareketi ve öteleme hareketi yapan basit bir makinedir. Genel olarak vida; çekirdek, sarmal ve baş olmak üzere 3 temel bileşenden oluşur (Uhl, 1989) (Perry & Gilula, 1992).

## Tarihçe

Dental implantların diş hekimliğinde protetik amaçlarla başarıyla kullanılabilmesi, ortodontik ankraj amacıyla da yararlanılabileceği fikrini doğurmuştur (Melsen & Verna, 2005). 1945 yılında hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, mandibular ramusa kanin distalizasyonu amacıyla yerleştirilen vidaların, başarısız olması nedeniyle uzun yıllar bu konu ile ilgili çalışmalara ilgi azalmıştır (Gainsforth & Higley, 1945).

1952 yılında İsveçli cerrah Branemark, saf titanyumun canlı kemik dokusuyla yanlılıkla temas etmesi sonucu titanyum ile kemik arasında osseointegrasyon olduğunu görmesiyle dental implantların keşfedilmesini sağlamıştır. Branemark, 1969'da dental implantları tanıtması sayesinde, kalıcı diş kaybında dental protezler için doğrudan kemik ankrajı sağlanabilmesini mümkün kılmıştır (Branemark, Zarb, & Albrektsson, Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Practice, 1985). Bu vidalar; çiğneme kuvvetlerine karşı stabil kalmaları, hasta uyumu gerektirmemesi ve güçlü ankraj özellikleri nedeniyle ortodontistlerin dikkatini çekmiştir. Creekmore ve Eklund yaptıkları bir in vivo çalışmada, üst çenedeki kesici dişlerin intrüze edilmesinde nazal kavitenin alt hizasına yerleştirilen kemik içi vidaları kullanmışlar ve üst keserlerin 6 mm intrüzyonunu başarıyla gerçekleştirmişlerdir (Creekmore & Eklund, 1983). Kanomi, 1.2 mm çapındaki mini vidaları kullanarak 1997 yılında yaptığı bir vaka raporu ile ortodontik ankraj sistemlerinin kullanımının yaygınlaşması ve önem kazanması açısından bir dönüm noktası olmuştur (Kanomi, 1997). Bu çalışmanın ardından, ortodontik ankraj sistemleri ile ilgili birçok araştırma ve makale yayınlanmıştır ve bu sistemlerin popülaritesi hızla artmıştır (Costa, Raffaini, & Melsen, 1998) (Sugawara, 1999).

Literatürde farklı tip ve markalarda birçok mini vida çeşidi bulunmaktadır (Kanomi, 1997) (Costa, Raffaini, & Melsen, 1998). Ortodontide genellikle 1-2.3 mm çapı ve 4-21 mm uzunluğunda olan mini vidalar tercih edilmekte ve ankraj elde etmek için kullanılmaktadır (Miyawaki, ve diğerleri, 2003) (Cheng, Tseng, Lee, & Kok, 2004) (Park, Jeong, & Kwon, Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage, 2006) (Chen, ve diğerleri, 2007).

### **Ortodontide Mini Vidaların Endikasyonları**

1. Üst ve alt kesici diş intrüzyonu,
2. Molar dişlerin intrüzyonu ve ekstrüzyonu,
3. Molar mesializasyonu ve distalizasyonu,
4. Gömülü dişlerin ekstrüze edilmesi,
5. Dişsel orta hattın düzeltilmesi,
6. Dişsiz boşlukların kapatılması,
7. Oklüzal düzlem eğiminin düzeltilmesi,
8. Üst üçüncü molar dişin sıralanması,
9. Vertikal yönde kontrol sağlamak,
10. Devrilmiş dişlerin eksen eğimlerinin düzeltilmesinde,
11. Çekimli maksimum ankraj vakalarında anterior segmentin retraksiyonunda,
12. Büyüme ve gelişim çalışmalarında sabit değişmez referans olarak,
13. Üst çene genişletmede,
14. Yeterli diş ankrajı olmayan hastalarda (McGuire, Scheyer, & Gallerano, 2006) (Branemark, Zarb, & Albrektsson, Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Practice, 1985) (Gainsforth & Higley, 1945) (Creekmore & Eklund, 1983).

### **Kontrendikasyonları**

1. Kemik kalınlığının ve kalitesinin yetersiz olduğu durumlar,
2. Radyoterapi gören hastalar,
3. İnsüline bağımlı diyabet,
4. Tekrarlayan oral mukoza hastalıkları ve zayıf ağız hijyeni,
5. Osteoporosis gibi sistemik hastalıkların varlığında,
6. Dolaşım bozukluklarına bağlı hastalıklar,
7. Akut enfeksiyon varlığında,
8. Spesifik maddelere duyarlılığı olan alerjik hastalarda mini vida kullanılmamalıdır (Miyawaki, ve diğerleri, 2003) (Melsen & Verna, 2005) (Nanda, 2009).

## Sınıflandırma

Geçici ankraj cihazı (temporary anchorage device, TAD), ortodontik ankrajı güçlendirmek için geçici olarak sabitlenen bir cihazdır. Günümüzde mevcut olan geçici ankraj aygıtları biyoyumlu ve biyolojik olarak sınıflandırılabilir. Her iki grup kemiğe bağlanma şekillerine göre biyokimyasal (osseointegre) veya mekanik olarak bağlananlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Ankiloz dişler ve dilasere dişler ortodontik tedavide geçici ankraj amacıyla kullanılabilir ve biyolojik ankraj aygıtları olarak kabul edilmektedir (Cope, 2005).

Mini vida ile ilgili farklı terimler kullanılmaktadır. Literatürde mikro-implant, mikrovida implant, mini implant, mini dental implant, mini vida ve vida tipi implant gibi terimler kullanılmaktadır (Chung, Kim, & Kook, 2005) (Dalstra, Cattaneo, & Melsen, 2004) (Hong, Heo, & Ha, 2004) (Kawakami, Miyawaki, & Noguchi, 2004). “Mini” kelimesi minyatüre kelimesinin kısaltılmasıdır ve sözlükte diğerlerine kıyasla küçük anlamına gelmektedir. “Mikro” ise mikroskopik kelimesinin kısaltılmış şeklidir ve sözlükte yapısı sadece mikroskopik inceleme ile anlaşılabilen anlamına gelmektedir. Bu yüzden ortodontide “mini” terimi daha kullanılabilir bir terimdir (Cope, 2005).

Ortodontik ankraj için kullanılan implantlar Labanauskaite ve arkadaşları tarafından;

- Kemik temasına göre; osseointegre olan ve olmayan,
- Boyut ve şekillerine göre; konik ve disk şeklinde,
- Uygulanmasına göre; ortodontik implantlar ve protetik-ortodontik amaçla kullanılan implantlar olarak sınıflandırılmıştır (Kärcher, Byloff, & Clar, 2002).

## Mini Vidaların Özellikleri

Genel olarak vidalar, çok çeşitli uygulamalarda kullanılan ve rotasyonel hareketi translasyonel harekete dönüştürerek mekanik avantaj sağlayan basit bir düzendir (Uhl, 1989) (Perry & Gilula, 1992). Kor, heliks (dişli) ve baş kısmı olmak üzere 3 temel yapıdan oluşmaktadır. Vida, heliks (dişli) şeklinde bir yapıya sahip olduğu için, dönme hareketi ile ilerleme hareketi arasında bir dönüşüm gerçekleştirir. Her bir yapı, vida mekanizmasının işleyişinde önemli bir rol oynar (Yeşil, 2010).

Son yıllarda mini vidalar, farklı tasarım ve amaçlarla ortodontik tedavilerde sıklıkla kullanılmaktadır. Boyut açısından bukkal ve lingual inter-

radiküler alanlar, anterior nasal spinanın alt yüzü, mental simfizin laterali ve çekim boşlukları gibi farklı bölgelerde kullanılabilir. Mini vidaların çoğunun baş kısmında yardımcı elemanların yerleştirilmesi için bir delik bulunmakta ve dişli kısmının çapı genellikle 1mm ile 2mm arasında değişmektedir. AbsoAnchor gibi ince yapıya sahip mini vidalar interradiküler alana diş köküne temas riski olmadan yerleştirilebilme avantajına sahiptir. Bununla birlikte, vidanın ince yapısının kırılma riskini arttırabileceği belirtilmektedir. Mini vidaların çevresindeki kemik dansitesi arttıkça, vidanın uzaklaştırılması daha zor hale gelir ve vidanın boyun bölgesinde yoğunlaşan stres nedeniyle kırılma riski artar. Bu nedenle, mini vidaların uzaklaştırılması işlemi özenle yapılmalı ve stresi azaltmak için uygun teknikler kullanılmalıdır (Yeşil, 2010).

Günümüzde mini vidalar, geleneksel ortodontik ankraj mekaniklerine alternatif olarak, pratik bir şekilde uygulanması ve güvenilir olması nedeniyle, sıklıkla kullanılmaktadır (Alraawi, Tatlı, & Toroğlu, 2020). Boyutları üretici firmaya göre farklılık gösteren mini vidaların ortodontik tedavilerde çoğunlukla 4 mm ile 12 mm arasındaki uzunlukları tercih edilmektedir (Tseng, ve diğerleri, 2006). Mini vidalar genellikle titanyum ve titanyum alaşımlarından üretilir. Paslanmaz çelikten yapılan mini vidalar, titanyumdan yapılanlara göre kırılmaya karşı daha dayanıklı olabilirler (Christensen, Dalstra, Sejling, Overgaard, & Bunger, 2000). Bununla birlikte, titanyum mini vidalar daha elastik bir yapıya sahip olmaları ve canlı dokular ile oldukça iyi bir şekilde bütünleşmeleri nedeniyle daha üstün mekanik fiksasyon sağlayabilirler (Melsen & Costa, 2000).

### **Mini Vidaların Şekil ve Boyutları**

Mini vidaların şekilleri konik veya silindirik olabileceği gibi, baş kısımları da çeşitli tasarımlarda olabilir (Enacar, Giray, Pehlivanoglu, & Iplikcioglu, 2003). Baş kısmı, boyun kısmında bir delikle tek nokta teması yapacak şekilde, braket veya düğme benzeri tasarımlarla üretilebilir. Bu farklı tasarımlar, mini vidaların farklı amaçlar için kullanılmasına olanak verir. Baş kısımlarındaki delikler, mini vidanın sabitlenmesine yardımcı olur ve tek nokta teması olan baş kısımları, daha düşük kuvvetlerle bile iyi bir stabilite sağlar. Düğme şeklindeki baş kısımları ise elastiklerin veya diğer aksesuarların kolayca takılıp çıkarılabilmesini sağlayarak tedaviyi kolaylaştırır (Yavuz & Şeker, 2017).

Ortodontik tedavilerde kullanılan mini vidalar, boyut ve baş tasarımı açısından farklılık gösterirler. Silindirik mini vidaların çapı uç kısmı dışında vida boyunca sabittir. Konik mini vidaların çapı ise vidanın ucundan boyun kısmına doğru artar ve en ince-en kalın çap arasında 0,3-0,4 mm civarında bir fark bulunur. Bununla birlikte, konik ve silindirik mini vida-

ların stabilite değerleri üzerine literatürde farklı sonuçlar rapor edilmiştir (Enacar, Giray, Pehlivanoglu, & Iplikcioglu, 2003). Yapılan bir çalışma (Wilmes, Ottenstreuer, Su, & Drescher, 2008), konik mini vidaların daha yüksek bir primer stabiliteye sahip olduğunu gösterirken, diğer bir çalışma (Drago & Del Castillo, 2006) ise silindirik mini vidaların daha iyi bir kemik teması sağladığını ve yüksek yerleştirme torkuna sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar, çevredeki kemik stresini en aza indirmek amacıyla, konik ve silindirik mini vidaların yüzeye dik olarak yerleştirilmesi gerektiğini önermektedirler (Choi, ve diğerleri, 2016).

### Mini Vida Seçimi ve Yerleştirme Yöntemleri

Mini vidalar üretici firmaya göre; 4 ile 12 mm arasında değişen boyutlarda ve 1.2-2.3 mm çapında olacak şekilde çeşitlilik göstermektedir (Lotzof, Fine, & Cisneros, 1996). Mini vida yerleştirilecek bölgenin belirlenmesi kritik öneme sahiptir, bu nedenle yumuşak ve sert dokuların iyi analizi gerekmektedir (Yeşil, 2010). Lokal anestezi altında, 2 mm çap ve 9 mm uzunluğa sahip mini vidalar, flep kaldırmadan direkt olarak uygulanabilmektedir. Tedavi bitiminde ise özel tornavidası kullanılarak lokal anestezi altında kolaylıkla uzaklaştırılabilir (Lin, Liou, Yeh, & Evans, 2007). Mini vida uygulaması minimal anestezi ile ağrısız ve atravmatik bir şekilde gerçekleştirilmektedir (Yeşil, 2010).

Sung ve arkadaşları, mini vidaların uygulanacağı bölgedeki kemik kalitesi ve yumuşak doku kalınlığının değerlendirilmesinin önemine vurgu yaptıkları çalışmada, üst çenede 6 mm ve alt çenede 5 mm'den daha derin kemik bölgesine yerleştirilmesini önermişlerdir (Sung, ve diğerleri, 2006). Kortikal kemik kalınlığı maksillar ve mandibular anterior bölgede alveoller kretten uzaklaştıkça artmaktadır. Bununla birlikte, üst çenede bukkal bölgede dişler arası kortikal kemik kalınlığı en ince bulunmuştur. Kortikal kemik kalınlığı alveoler kretten 6 mm uzaklıkta tekrar artış gösterdiğinden, mini vidalar mukogingival birleşime yakın yerleştirilmelidir (Kyung, Park, Bae, Kwon, & Sung, 2008). Kortikal kemik kalınlığı 0.5 mm'den küçük ise mini vida uygulaması için uygun değildir. Başarı oranının artması için kortikal kemik kalınlığının en az 1 mm olması önerilmektedir (Melsen & Costa, 2000).

Yiv tasarımlarına göre ortodontik mini implantlar; **self-tapping** (ST) ve **self-drilling** (SD) olarak sınıflandırılabilir. Self-tapping mini vida, cerrahi olarak frezle hazırlanan sokete, el aleti veya düşük torka sahip bir döner aletle uygulanır. Self-drilling implantlar ise vidanın kesici ucu yardımıyla cerrahi işleme gerek olmadan direkt olarak el aletiyle yerleştirilir (Melsen & Costa, 2000). Kortikal kemiğin yoğun olduğu bölgelerde self-drilling implantlar kullanılmamalı, yerine self-tapping mini implantlar tercih edil-

melidir (Alraawi, Tatlı, & Toroğlu, 2020) (Yavuz & Şeker, 2017).

Mini vida yerleştirilmeden önce kökler arası bölgeden intraoral periapikal grafi ve panoramik grafi alınmalıdır. İdeal olarak 2 mm alan gereklidir. Vida mümkün olduğunca yapışık dişetine yerleştirilmelidir (Muhamad & Watted, 2014). Alveolar mukozadan giriş yapılırsa kanama eğilimi artar. Mini vida maksillada, infiltratif anestezi sonrası flep kaldırılmadan ve oklüzal düzlemle 45° açı yapacak şekilde el yardımı ile özel tornavidası kullanılarak uygulanmalıdır. Mini vidanın dikey olarak yerleştirilmesi daha kolaydır ancak kökler arasında yeterli mesafe olmalıdır. Kökler arasında yeterli mesafe yoksa mini vidayı apikale doğru 30°-60° açıyla yerleştirmek en yüksek tutuculuğu sağlamaktadır. Mini vidanın açılı yerleştirilmesi kök hasarı riskini azaltmakta ve kortikal kemikle olan teması arttırmaktadır (Kyung, Park, Bae, Kwon, & Sung, 2008).

Mandibulada mini vidaların, kemik yüzeyine dik yönde ve diş köklerine paralel olarak yerleştirilmesi daha iyi bir tutunma ve stabilite sağlamaktadır. Mini vidanın diyagonal olarak uygulanması gereken hastalarda, komşu dişlerin köklerine zarar vermeden yerleştirilmesine dikkat edilmelidir (Önçağ, 2010). Bunun yanı sıra, mini vidaların yerleştirileceği bölgedeki kemik kalitesi ve yumuşak doku özellikleri de göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür (Jacobs, 2003) (Miyamoto, Tsuboi, Wada, Suwa, & Iizuka, 2005).

Uygulanacak mini vidanın çapı, uygun bölgenin seçimine bağlı olarak değişebilir. Üst çenede kökler arasına yerleştirilecekse, daha dar bir vida tercih edilmelidir. Stabilite açısından; trabeküler kemiğe yerleştirilecekse uzun bir vida gereklidir, ancak kortikal kemiğe yerleştirilecekse kısa vida seçilmelidir. Mukoza kalınlığı da vida boyutu seçiminde önemli bir faktördür.

Mini vidaların doğru bir şekilde konumlandırılabilmesi için ağız içi radyografiler kullanılabilir. Ayrıca, vida yerleştirilecek alanın belirlenmesi için, uygulanması düşünülen bölgedeki bir dişe kompozit rezinle yapıştırılan köşeli telden bükülmüş bir şablon hazırlanabilir (Melsen B. , 2005). **Açık metod** olarak adlandırılan yöntemde, mümkünse vidanın yapışık dişetine yerleştirilmesi sayesinde, vida başının mukozayla kaplanması önlenmekte ve daha iyi bir estetik görünüm sağlanmaktadır. **Kapalı metod** olarak adlandırılan yöntemde ise, mini vidanın hareketli dişetine uygulanması durumunda, vidanın başı mukoza altına yerleştirildikten sonra başındaki delikten geçirilen ligatür teli ile ağız ortamıyla ilişkisi sağlanmaktadır. Üst çenede mini vida, oblik açıyla ve apikal yönde yerleştirilmelidir. Alt çenede ise, mümkünse komşuluğundaki köklere paralel ve alveol krete dik bir şekilde uygulanmalıdır (Yeşil, 2010) (Melsen B. , 2005).



## Stabilite

Mini vidaların yerleştirildikten hemen sonraki stabilitesi klinisyenler için ortodontik tedavi sırasında istenilen sonuçlara ulaşılması açısından önemlidir (Wilmes, Rademacher, Olthoff, & Drescher, 2006) (Motoyoshi, Yoshida, Ono, & Shimizu, 2007) (Marquezan, Mattos, Sant'Anna, de Souza, & Maia, 2014). Stabilite için birincil faktörler, kemiğin kalitesi ve miktarıdır (Cheng, Tseng, Lee, & Kok, 2004). Mini vida yerleştirildikten sonra stabilitesi kontrol edilmelidir. Mobilite varsa mini vida çıkarılmalıdır. Yerleştirme sonrasında birincil stabilite sağlanamazsa, mini vida ortodontik tedavi sırasında gevşeyebilir (Wilmes, Rademacher, Olthoff, & Drescher, 2006).

Yüksek kalitede kortikal kemiğe sahip olan hastalarda, 1,2 mm ve 1,3 mm çaplara sahip vidaların yaklaşık 300 gramlık kuvvetlere dayanabildiği belirtilmiştir. Ancak 300 gramdan daha yüksek kuvvetlerin uygulanması durumunda daha kalın çaplı mini vidalar tercih edilmelidir. Klinisyenlerin ortodontik tedavi planlaması yaparken, vidaların boyutlarına ve hastanın kortikal kemik kalitesine dikkat etmeleri gerekmektedir (Önçağ, 2010).

Kemik kalınlığının fazla olması vidanın çıkarılması sırasında vida etrafında oluşan stresin yarattığı direnç açısından önemlidir ve vida çıkarılırken stres vidanın boyun bölgesinde yoğunlaşmaktadır. Yerleştirme ve çıkarma işlemleri sırasında boyun kısmında kırılma meydana gelebilir (Melsen B. , 2005).

### Mini Vidaların Ağız İçinde Yerleştirilebileceği Alanlar

Maksillada mini vidaların uygulanabileceği bölgeler:

1. İnfrazigomatik alan
2. Mid-Palatal alan
3. Maksiller tüberositas bölgesi
4. Labial alanda maksiller kesici dişler arasına
5. Bukkal bölgede kanin ile 1. premolar diş arasına
6. Bukkal bölgede 2. premolar ile 1. molar diş arasına
7. Bukkal bölgede 1. ve 2. molar diş arasına
8. Maksiller palatinal bölgede 2. premolar, 1. molar ve 2. molar dişler arasına (Melsen B. , 2005) (Kyung, Park, Bae, Kwon, & Sung, 2008) (Ishii, Nojima, Nishii, Takaki, & Yamaguchi, 2004) (Ritto & Kyung, 2003) (Kim, ve diğerleri, 2010).

Mandibulada mini vidaların uygulanabileceği bölgeler:

1. Retromolar bölge
2. Dişsiz alveol kretlere
3. Mandibular simfiz bölgesi
4. Mandibular bukkal bölgede kanin ile premolar diş arasına
5. Mandibular bukkal bölgede 2. premolar ile 1. molar diş arasına
6. Mandibular bukkal bölgede 1. ve 2. molar diş arasına (Melsen B. , 2005) (Ishii, Nojima, Nishii, Takaki, & Yamaguchi, 2004) (Ritto & Kyung, 2003) (Kyung, Park, Bae, Kwon, & Sung, 2008) (Kim, ve diğerleri, 2010).

### **Kuvvet Uygulanması ve Osseointegrasyon**

Osseointegrasyon histolojik olarak, vida ile kemik ara yüzüne fibröz doku büyümesi olmadan, mini vida etrafında yeni kemik dokusu oluşmasıyla karakterize, bir vidanın direkt ankrajı şeklinde ifade edilmektedir (Albrektsson & Johansson, 2001) (Cooper, 1998) (Branemark, 1983). Osseointegrasyon, mini vidanın cerrahi olarak yerleştirildiği bölgede, vida yüzeyiyle yeni kemik dokusunun şekillendiği ve bu dokunun yüzeye sıkıca bağlandığı bir seri iyileşme sürecidir. Bu süreç, mini vidanın başarılı bir şekilde entegre olması ve stabilitesinin korunması için çevresindeki kemik dokusunun uzun dönem *modelling* ve *remodelling*'i ile devam eder (Cooper, 1998) (Newman, Takei, & Carranza, 2002) (Berglundh, Abrahamsson, Lang, & Lindhe, 2003). Ortodontik kuvvet yüklemesi vidanın çevresindeki kemik dokusunun *modelling* ve *remodelling* aktivitelerini etkileyebilir. Uygun yükleme, kemik dokusu oluşumunu artırabilirken (Wehrbein & Diedrich, 1993) (De Smet, Jaecques, Vandamme, Vander Sloten, & Naert, 2005) (Buchter, ve diğerleri, 2005), aşırı kuvvet yükleme kemik formasyonunda zararlı etkilere neden olabilmektedir (Branemark, 1983) (Hoshaw, Brunski, & Cochran, 1994). Bu nedenle, ortodontik yüklemelerin uygun bir şekilde kontrol edilmesi ve planlanması önemlidir. Uygulanan immedat yükleme işlemi klinisyen tarafından iyi kontrol edilirse, primer stabiliteyi olumsuz şekilde etkilemeyecektir (Yeşil, 2010).

Literatürde kuvvet uygulama zamanı kullanılan implantın; türüne, boyutuna, kullanım amacına ve yerleştirildiği bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Endosseöz implantların çene kemiğine tamamen entegre olması ve güçlü bir bağlantı oluşturması için yaklaşık 2-3 ay beklenmektedir. Teorik olarak mikro implant ile kemik arasında osseointegrasyon olana kadar, 2-3 hafta beklemek gerekir. Günümüzde ise geçici ankraj amacıyla kullanılan mikro implantlarda osseointegrasyon süreci beklenmeden direkt olarak yükleme yapılabilir (Miyawaki, ve diğerleri, 2003). Bunun-

la birlikte, klinik olarak uygulanan kuvvet miktarı 200-300 gr ise hemen yükleme ve geç yükleme arasında başarı açısından herhangi bir farklılık bulunmadığı belirtilmektedir. Mini vidanın mekanik stabilitesi, ankraj başarısı açısından osseointegrasyondan daha önemlidir. Ancak, mini vidanın yerleştirildiği bölgedeki yumuşak dokuların iyileşmesine izin vermek için birkaç hafta beklemek gerekebilir (Sung, ve diğerleri, 2006). Son yıllarda yapılan bazı in-vivo ve in-vitro çalışmalar, mini vidaların sadece mekanik stabiliteyle retansiyon sağlamadığını aynı zamanda kısmi osseointegrasyonun da gerçekleştiğini göstermektedir (Cope, 2005) (Vande Vannet, Sabzevar, Wehrbein, & Asscherickx, 2007) (Favero, Pisoni, & Paganelli, 2007) (Kyung, Park, Bae, Kwon, & Sung, 2008).

Ortodontide ankraj amaçlı kullanılan mini vidaların, mekanik stabilitesinin fazla, osseointegrasyonun ise minimal olması tercih edilmektedir. Osseointegrasyonun gerektiğinden fazla olduğu vakalarda ise, klinisyenler tarafından vidanın çıkarılması sırasında kırılma gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (Park, Jeong, & Kwon, 2006). Bu sebeple ortodontistler, mini vida ve kemik osseointegrasyonu derecelerinin stabiliteye olan etkilerinin ortaya konulduğu güncel literatürlere büyük ilgi göstermektedir. Mini vida ve kemik arasındaki osseointegrasyonun artmasıyla, maksimum deplasman azalmakta ve stabilite kaybı olmaksızın gelişen yaklaşık %15 civarında osseointegrasyon sonrası mini vidalar üzerine ortodontik kuvvet yüklenebileceği belirtilmektedir (Tan, Wang, Yang, Huang, & Fan, 2017).

Orta derecede kuvvet uygulanması düşünülen vakalarda immedat yükleme yapılmamalıdır. Dalstra ve arkadaşları, farklı kortikal ve trabeküler kemik dansitelerine sahip bölgelere yerleştirilen 2 mm çapındaki vidalara dikey yönde 50 cN kuvvet uygulamışlar ve çalışma sonucunda, düşük trabeküler dansite ve ince kortikal kemik varlığında, vidaların gerinim değerlerinin mikrokırıkları aştığını ve mini vida kaybına neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle immedat yüklemenin 50cN ile sınırlı olması gerektiği belirtilmiştir (Dalstra, Cattaneo, & Melsen, 2004).

### **Mini Vidaların Komplikasyonları**

Komplikasyonlar; klinisyene, hastaya ve mini vidaya bağlı faktörlerden kaynaklanabilir.

**Klinisyenle ilgili faktörler:** Klinisyenlerin beceri ve deneyimleri, tedavinin başarı oranı için kritik öneme sahiptir (Kim, ve diğerleri, 2010). Tecrübe arttıkça başarı oranı da artmaktadır. Operatörlerin mini vidayı yerleştirirken komşu anatomik yapılara ve diş köküne zarar vermemesi için becerilerini geliştirmesi oldukça önemlidir (Uzuner & Işık Aslan, 2015).

**Hasta ile ilgili faktörler:** Kemik dokusu canlı ve dinamik bir dokudur ve sürekli olarak modelling ve remodelling süreçleriyle yenilenir. Bu süreçler, kemik dokusunun şeklini, boyutunu ve yoğunluğunu değiştirir ve kemik dokusunun genel durumu ve sağlığı, mekanik stabilite ile yakından ilişkilidir (Bryant, 1998). Sistemik hastalıklar, periodontal hastalık, osteoporoz, ilaçlar, bisfosfonatlar gibi farmakolojik reçeteler, zayıf ağız hijyeni, sigara ve kemiğin kortikal kalınlığı mini vidanın stabilitesini etkileyebilir. Olumsuz risk faktörleri olan hastalarda mini vida kullanılmaması daha iyi olabilir, ancak mini vidaların kullanılması gerekiyorsa, daha uzun iyileşme sürelerine izin verilmeli ve özel yükleme protokolleri uygulanmalıdır (Campelo & Camara, 2002) (Brunski, Puleo, & Nanci, 2000).

**Mini vidaya bağlı faktörler:** Ağrı ve rahatsızlık, dilde veya yanakta tahriş, yumuşak doku sıkışması, etraftaki anatomik yapıların hasar görmesi, diş köklerinde hasar, mini vida hareketliliği ve vidanın kayması, mini vidaların kırılması, yumuşak doku inflamasyonu, enfeksiyonu ve periimplantitis gibi vidaya bağlı komplikasyonlar gelişebilir (Alraawi, Tatlı, & Toroğlu, 2020) (Uzuner & Işık Aslan, 2015).

Geleneksel ankraj sistemlerinin yetersiz kalabildiği diş hekimliği uygulamalarında, ortodontik tedavi sürecinde hastaların konforu ve başarısı açısından etkili ve güçlü bir ankraj aygıtı olan mini vida oldukça önemli bir rol oynamaktadır.

Mini vida ankrajı, küçük boyutu, basit kullanımı, ucuz olması ve güçlü sabitleme özellikleri ile ön plana çıkar. Bu sistem, diğer ankraj sistemlerine göre daha az invazivdir ve hastalar için daha az rahatsızlık yaratır. Ayrıca, mini vida ankrajı, diğer ankraj sistemlerine kıyasla daha hızlı bir şekilde yüklenir ve daha az zaman gerektirir. Diğer avantajları arasında stabil ve biyouyumlu olması, dental tedavi planlarına kolayca dahil edilebilmesi ve ortodontik kuvvetlere dayanıklı olması yer alır. Bu özellikleri sayesinde mini vida ankrajı, daha tatmin edici sonuçlar elde etmek için son yıllarda ortodonti uygulamalarında ideal bir seçenek haline gelmiştir.

## Kaynakça

- Albrektsson, T., & Johansson, C. (2001). Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*, 10(2), 96-101.
- Alraawi, M., Tatlı, U., & Toroğlu, M. (2020). Ortodontik Tedavide İskeletsel Ankraj Amaçlı Olarak Kullanılan Mini Vidalar: Literatür Derlemesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(2), 116-121.
- Angle, E. (1900). *Malocclusion of the Teeth and Fractures of the Maxillae* (ed 6. b.). Philadelphia: S.S. White Dental.
- Berglundh, T., Abrahamsson, I., Lang, N., & Lindhe, J. (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*, 14(3), 251-262.
- Branemark, P. (1983). Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*, 50(3), 399-410.
- Branemark, P., Zarb, G., & Albrektsson, T. (1985). *Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Practice* (1. edition b.). Chicago: Quintessence Publishing Co.
- Brunski, J., Puleo, D., & Nanci, A. (2000). Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15(1), 15-46.
- Bryant, S. (1998). The effects of age, jaw site, and bone condition on oral implant outcomes. *Int J Prosthodont*, 11(5), 470-490.
- Buchter, A., Wiechmann, D., Koerdt, S., Wiesmann, H., Piffko, J., & Meyer, U. (2005). Load-related implant reaction of mini-implants used for orthodontic anchorage. *Clin Oral Implants Res*, 16(4), 473-479.
- Campelo, L., & Camara, J. (2002). Flapless implant surgery: a 10-year clinical retrospective analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17(2), 271-276.
- Chen, Y.-J., Chang, H.-H., Huang, C.-Y., Hung, H.-C., Lai, E., & Yao, C.-C. (2007). A retrospective analysis of the failure rate of three different orthodontic skeletal anchorage systems. *Clin Oral Implants Res*, 18, 768-775. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01405.x.
- Cheng, S., Tseng, I., Lee, J., & Kok, S. (2004). A prospective study of the risk factors associated with failure of mini-implants used for orthodontic anchorage. *Int J Maxillofac Implants*, 19, 100-106.
- Choi, S., Kim, S., Lee, K., Sung, S., Chun, Y., & Hwang, C. (2016). Stress distributions in peri-miniscrew areas from cylindrical and tapered miniscrews inserted at different angles. *Korean J Orthod*, 46, 189-198.
- Christensen, F., Dalstra, M., Sejling, F., Overgaard, S., & Bunger, C. (2000). Titanium-alloy enhances bone-pedicle screw fixation: mechanical and histomorphometrical results of titanium-alloy versus stainless steel. *European*

*spine journal*, 9(2).

- Chung, K., Kim, S.-H., & Kook, Y.-C. (2005). Orthodontic microimplant for distalization of mandibular dentition in Class III correction. *Angle Orthodontics*, 75, 119-128.
- Cooper, L. (1998). Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements. *J Prosthet Dent*, 80(4), 439-449.
- Cope, J. (2005). Temporary anchorage devices in orthodontics: A paradigm shift. *Seminars in Orthodontics*, 11, 3-9.
- Costa, A., Raffaini, M., & Melsen, B. (1998). Microscrews as orthodontic anchorage: A preliminary report. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg*, 13, 201-209.
- Creekmore, T., & Eklund, M. (1983). The possibility of skeletal anchorage. *J Clin Orthod*, 266-269.
- Dalstra, M., Cattaneo, P., & Melsen, B. (2004). Load transfer of miniscrews for orthodontic anchorage. *Orthodontics*, 1, 53-62.
- De Smet, E., Jaecques, S., Vandamme, K., Vander Sloten, J., & Naert, I. (2005). Positive effect of early loading on implant stability in the bicortical guinea-pig model. *Clin Oral Implants Res*, 16(4), 402-407.
- Drago, C., & Del Castillo, R. (2006). A retrospective analysis of osseotite NT implants in clinical practice: 1-year follow-up. *In j period resto dent*, 26, 337-345.
- Enacar, A., Giray, B., Pehlivanoglu, M., & Iplikcioglu, H. (2003). Facemask therapy with rigid anchorage in a patient with maxillary hypoplasia and severe oligodontia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 123(5), 571-577.
- Favero, L., Pisoni, A., & Paganelli, C. (2007). Removal torque of osseointegrated mini implants: An in vivo evaluation. *Eur J Orthod*, 29, 443-448.
- Gainsforth, B., & Higley, L. (1945). A study of orthodontic anchorage possibilities in basal bone. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*, 31, 406-417.
- Herman, R., & Cope, J. (2005). Temporary anchorage devices in orthodontics: mini implants. *Seminars in Orthodontics*, 11, 32-39.
- Higuchi, K., & Slack, J. (1991). The use of titanium fixtures for intraoral anchorage to facilitate orthodontic tooth movement. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*(6), 338-344.
- Hong, R.-K., Heo, J.-M., & Ha, Y.-K. (2004). Lever-arm and mini-implant system for anterior torque control during retraction in lingual orthodontic treatment. *Angle Orthodontics*, 75, 129-141.
- Hoshaw, S., Brunski, J., & Cochran, G. (1994). Mechanical loading of Branemark implants affects interfacial bone remodelling and remodelling. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 9, 345-360.

- Ishii, T., Nojima, K., Nishii, Y., Takaki, T., & Yamaguchi, H. (2004). Evaluation of the Implantation position of mini-screws for orthodontic treatment in the maxillary molar area by a micro CT. *Bull Tokyo Dent Coll*, 45, 165-172.
- Jacobs, R. (2003). Preoperative radiologic planning of implant surgery in compromised patients. *Periodontol* 2000, 33, 12-25.
- Kanomi, R. (1997). Mini-implant for orthodontic anchorage. *J Clin Orthod*, 31, 763-767.
- Kärcher, H., Byloff, F., & Clar, E. (2002). The Graz implant supported pendulum, a technical note. *J Craniomaxillofac Surg*, 30(2), 87-90.
- Kawakami, M., Miyawaki, S., & Noguchi, H. (2004). Screw-type implants used as anchorage for lingual orthodontic mechanics: A case of bimaxillary protrusion with second premolar extraction. *The Angle orthodontist*, 74(5), 715-719.
- Kim, Y., Yang, S., Kim, S., Lee, J., Kim, K., Gianelly, A., & Kyung, S. (2010). Midpalatal miniscrews for orthodontic anchorage: Factors affecting clinical success. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(1), 66-72.
- Kuroda, S., Yamada, K., Deguchi, T., Kyung, H., & Takano-Yamamoto, T. (2009). Class II malocclusion treated with miniscrew anchorage: comparison with traditional orthodontic mechanics outcomes. *Am J Orthod Dentofac Orthop*(135), 302-309.
- Kyung, H.-M., Park, H.-S., Bae, S.-M., Kwon, O.-W., & Sung, J.-H. (2008). Brochure for the AbsAnchor orthodontic microimplant. *Development of the orthodontic microimplant, 6th edition*. Daegu, Korean: Dentos Inc.
- Kyung, S., Hong, S., & Park, Y. (2003). Distalization of maxillary molars with a midpalatal miniscrews. *Journal of Clinical Orthodontics*, 37(1), 22-26.
- Lee, J., Kim, J., Park, Y., & Vanarsdall, R. (2007). *Applications of orthodontic mini-implants* (First Edition b.). Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc.
- Lin, J., Liou, E., Yeh, C., & Evans, C. (2007). A comparative evaluation of current orthodontic miniscrew systems. *World journal of orthodontics*, 8(2), 136-144.
- Lotzof, L., Fine, H., & Cisneros, G. (1996). Canine retraction: a comparison of two preadjusted bracket systems. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 110(2), 191-196.
- Maino, G., Mura, P., & Bednar, J. (2015). Miniscrew implants: The Spider Screw Anchorage System. *Seminars in Orthodontics*, 11(1), 40-46.
- Marquezan, M., Mattos, C., Sant'Anna, E., de Souza, M., & Maia, L. (2014). Does cortical thickness influence the primary stability of miniscrews?: A systematic review and meta-analysis. *Angle Orthod*, 84(6), 1093-1103.
- McGuire, M., Scheyer, E., & Gallerano, R. (2006). Temporary anchorage devices for tooth movement: a review and case reports. *J Periodontol*, 77(10),

1613-1624.

- Melsen, B. (2005). Mini-implants: where are we? *J Clin Orthod*, 39(9), 539-547.
- Melsen, B., & Costa, A. (2000). Immediate loading of implants used for orthodontic anchorage. *Clin Orthod Res*, 3, 23-28.
- Melsen, B., & Verna, C. (2005). Miniscrew implants: The Aarhus anchorage system. *Seminars in Orthodontics*, 11, 24-31. doi:10.1053/j.sodo.2004.11.005
- Miyamoto, I., Tsuboi, Y., Wada, E., Suwa, H., & Iizuka, T. (2005). Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery: clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. *Bone*, 37, 776-780.
- Miyawaki, S., Koyama, I., Inoue, M., Mishima, K., Sugahara, T., & Takano-Yamamoto, T. (2003). Factors associated with the stability of titanium screw placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 124(4), 373-378. doi:10.1016/S0889540603005651
- Motoyoshi, M., Yoshida, T., Ono, A., & Shimizu, N. (2007). Effect of cortical bone thickness and implant placement torque on stability of orthodontic mini-implants. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 22(5), 779-784.
- Muhamad, A.-H., & Watted, N. (2014). Miniscrews: Clinical Application of Orthodontic. *RESEARCH AND REVIEWS: JOURNAL OF DENTAL SCIENCES*(2(3)), 32-43.
- Nanda, R. (2009). *Biomechanics in Clinical Orthodontics* (First Edition b.). Canada: Elsevier Canada.
- Newman, M., Takei, H., & Carranza, F. (2002). *Carranza's Clinical Periodontology*. Philadelphia: Saunders.
- Odman, J., Lekholm, U., Jemt, T., & Thilande, B. O. (1994). Osseointegrated implants as orthodontic anchorage in the treatment of partially edentulous adult patients. *European Journal of Orthodontics*, 16(3), 187-201.
- Önçağ, G. (2010). Ortodontide mini vida uygulamalarında temel kavramlar. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 31, 61-68.
- Papadopoulos, M. A. (2007). The use of miniscrew implants for temporary skeletal anchorage in orthodontics: a comprehensive review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics*(103(5)), e6-e15.
- Park, H., Jeong, S., & Kwon, O. (2006). Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 130, 18-25.
- Perry, C., & Gilula, L. (1992). Basic principles and clinical uses of screws and bolts. *Orthopaedic review*, 21(6), 709-713.
- Proffit, W. (1993). *Contemporary Orthodontics* (ed 2. b.). St Louis: Mosby-Year-



book.

- Ritto, A., & Kyung, H. (2003). Solutions with microimplants. *Orthodontia*, 8, 6-13.
- Shroff, B., & Lindauer, S. (2010). Temporary Anchorage Devices: Biomechanical Opportunities and Challenges. R. Nanda, & S. Kapila içinde, *Current therapy in orthodontics* (s. 278-290). Mosby Inc. doi:10.1016/B978-0-323-05460-7.00022-3
- Southard, T., Marshall, S., & Grosland, N. (2007). Friction does not increase anchorage loading. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 131, 412-414.
- Sugawara, J. (1999). Dr. Junji Sugawara on the skeletal anchorage system. Interview by Dr. Larry W. White. *J Clin Orthod*, 33, 689-696.
- Sung, J., Kyung, H., Bae, S., Park, H., Kwon, O., & McNamara, J. (2006). *Microimplants in orthodontics*. Daegu, McNamara JA., Korea: Dentos inc.
- Tan, F., Wang, C., Yang, C., Huang, Y., & Fan, Y. (2017). Biomechanical Effects of Various Bone-Implant Interfaces on the Stability of Orthodontic Miniscrews: A Finite Element Study. *J Healthc Eng*, 2017(7495606). doi:10.1155/2017/7495606
- Tseng, Y., Hsieh, C., Chen, C., Shen, Y., Huang, I., & Chen, C. (2006). The application of mini-implants for orthodontic anchorage. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35, 704-707.
- Uhl, R. (1989). The biomechanics of screws. *Orthopaedic review*, 18(12), 1302-1307.
- Uzuner, F., & Işık Aslan, B. (2015). Miniscrew Applications in Orthodontics. I. Turkyilmaz içinde, *Current Concepts in Dental Implantology* (s. 211-237). London, United Kingdom: InTech. doi:10.5772/59879
- Ülgen, M. (1993). *Ortodontik tedavi prensipleri* (4. Baskı b.). İstanbul: İstanbul Üniversitesi.
- Vande Vannet, B., Sabzevar, M., Wehrbein, H., & Asscherickx, K. (2007). Osseointegration of miniscrews: A histomorphometric evaluation. *Eur J Orthod*, 29, 437-442.
- Wehrbein, H., & Diedrich, P. (1993). Endosseous titanium implants during and after orthodontic load--an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 4(2), 76-82.
- Wilmes, B., Ottenstreuer, S., Su, Y., & Drescher, D. (2008). Impact of implant design on primary stability of orthodontic mini-implants. *J Orofac Orthop*, 69, 42-50.
- Wilmes, B., Rademacher, C., Olthoff, G., & Drescher, D. (2006). Parameters affecting primary stability of orthodontic mini-implants. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 67(3), 162-174.
- Yavuz, İ., & Şeker, E. (2017). Ortodontide Mini Vidalar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*,

26, 193-197.

- Yeşil, T. (2010). Maksiller kanin distalizasyonunda mini-vida ankraj uygulamasının incelenmesi. *Maksiller kanin distalizasyonunda mini-vida ankraj uygulamasının incelenmesi Ankara,2010*. Ankara, Ankara-Ulus, Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Programı Doktora Tezi.



## BÖLÜM 2

### INTRAKORONAL BLEACHING

*Tolga Han EDEBAL<sup>1</sup>, Nezif ÇELİK<sup>2</sup>, Ahmet AKAY<sup>3</sup>*

---

1 Dr.Öğr.Üyesi, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A. B.D, ORCID: 0000-0002-3914-4701

2 Dr.Öğr.Üyesi, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A. B.D ORCID: 0000-0002-0099-6384

3 Dr.Öğr.Üyesi, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A. B.D ORCID: 0000-0002-1182-7471

## **GİRİŞ**

Günümüzde estetik kaygıların artması ile birlikte insanların daha güzel bir gülüşe ihtiyaç duyduğu ve bu yüzden estetik sebeplerle diş hekimlerine gitme sıklığının daha da arttığı görülmüştür. Bu estetik problemlerin başında diş renginden memnuniyetsizlik bulunmaktadır.(ÇELİK, 2017)

## **RENKLENME NEDİR?**

Diyetteki kromojenler ve diğer dış etkenler, diş yüzeyinde veya pelikül tabakası içinde doğrudan ya da dolaylı olarak ekstresek renk değişikliği oluşturmak üzere birikebilir. intrinsek renklemeler ise genellikle sistemik veya pulpal kaynaklıyken, diş yüzeyindeki çatlaklar gibi sebeplerle dentine invaze olan dış etkenler sonucu da oluşabilir. (Suleiman, 2005). Ayrıca minenin ışık geçirime özelliğinden kaynaklı olarak diş yüzeyindeki mine kalınlıklarının farklılıklarından ötürü de pseudo renklemeler oluşabilir. (Alaçam, 2000)

## **RENKLENMELERİN SINIFLANDIRILMASI VE ETİYOLOJİSİ**

### **EKSTRESEK RENKLENMELER:**

Nathoo Sınıflaması:

N<sub>1</sub> Tip Renklenme:

- Kromojen dişe bağlanır ve renklemeyi oluşturur.
- Kromojenin rengi ile diş rengi benzerdir.
- Çay,kahve şarap,kromojenik bakteriler ve metaller bunlara sebep olabilir.

N<sub>2</sub> Tip Renklenme:

- Kromojen dişe bağlandıktan sonra renk değiştirir.

N<sub>3</sub> Tip Renklenme:

- Renksiz madde veya prekromojen dişlere yapışarak kimyasal reaksiyonla lekelenmeye neden olur.
- Karbonhidrat açısından zengin yemekler (örneğin elma, patates), kalaylı florür ve klorheksidin, hepsi N3 tipi lekeler oluşturur. (İbrahim ve ark. , 2021).

## **İNTRENSEK RENKLENMELER:**

### **Odontogenezis Sırasında Ortaya Çıkan Renklenmeler:**

#### **Fenilketonüri:**

Fenilketonüriden etkilenen bireyler, tirozin ve fenilalanin amino asitlerinin oksidasyon yolundaki bir metabolit olan homojentisik asidi oksitleyemezler. Zaman geçtikçe kıkırdakta, bağ dokularında ve dişlerde anormal pigmentasyon meydana gelebilir. Dişlerin içinde homojenik asit, mineralizasyonun alkali ortamında renkli bir kinon bileşiğine oksitlenir ve bu da koyu kahverengi bir renk bozulmasına neden olur.(Johar ve Kirpa, 2011). , Bleaching işlemleri uygulanabilir.

#### **Porfiri:**

Genellikle konjenital olup nadir olgularda sonradan karşılaşılan bir hastalıktır. Porfirin metabolizmasının bozulması sonucu güneşe maruz kaldıktan sonra deride kırmızı renkli cilt kabarcıklarıyla karakterizedir. Porfirin birikimi sebebiyle dişlerde kırmızı kahverengi renkler görülür ve bu durum servikal bölgede daha belirgindir.(Ciftci ve ark. , 2019). Bleaching işlemleri uygulanabilir.

#### **Hemolitik Anemi:**

Genellikle ebeveynlerin Rh proteini uyumsuzluğu sonucu açığa çıkan bir bozukluktur. Hemoglobinin bir bozunma ürünü olan serum bilirubin, dentin ve mine oluşumunda biriktirilir ve daha sonra biliverdine oksitlenir. Dişlerin rengi sarı, yeşil veya mavi yeşil olarak gözlemlenmiştir. Rengin başlangıçtaki yoğunluğunun bazıları tarafından sarılık durumunun ciddiyeti ve uzunluğu ile ilgili olduğu düşünülür. Hastanın yaşı ilerledikçe dişlerdeki renklenme kaybolur. (Barta ve ark. , 1989).

#### **Amelogenezis İmperfekta:**

Amelogenezis, başlangıçta proteinden zengin bir matrisin sekresyon fazı sırasında ortaya çıktığı, ardından proteinlerin hidroksiapatit kristalleriyle değiştirildiği mineralizasyon fazının bulunduğu iki aşamalı bir süreçtir. Bu olay yüksek oranda mineralize yapıyla sonuçlanır. Amelogenesis imperfecta (AI), hem süt hem de daimi dişlerin mine matrisinin oluşumunu veya mine mineralizasyon sürecini etkileyen kalıtsal bir durumdur. Bu tip hastalarda minenin yapısında problemler olduğu için protetik tedaviler ve yoğun flor uygulamaları yapılmalıdır.(Patel ve ark , 2013, Alaçam, 2000).

#### **Dentinogenezis İmperfekta:**

Dentinogenezis imperfekta, süt ve sürekli dişlenme döneminde görülebilen herediter bir hastalıktır. Genellikle otozomal resesif geçiş göstermekle beraber, osteogenezis imperfekta ile birlikte görülen olgularda

otozomal dominant geçişli olduğu bilinmektedir. Mineler kırılmalıdır ve sarı kahverengi renk değişimleri gözlenmektedir. Bu hastalarda Bleaching işlemi kontrendikedir. Tedaviler protetik olarak yapılmalıdır.(GÜVEN ve BAŞAK, 2007).

### **White Spot Lezyonlar:**

Başlangıç mine çürüğü lezyonları olan white spot lezyonları, lezyon yüzeyi bütünlüğünü korumaya devam ederken, mine gövdesinde mineral kaybı ile karakterizedirler. Oluşumlarının temel nedenleri arasında uygun olmayan ev ağız bakım alışkanlıkları, yüksek şeker içerikli veya asidik gıdaların sık tüketilmesi ve ortodontik braket uygulamaları yer almaktadır. (Esin ve ODABAŞI, 2015). Yüzeysel lezyonlarda aşındırma, flor uygulaması, restoratif işlemler yapılabilirken bleaching kontrendikedir. (Alaçam, 2000).

### **Florozis:**

Florozisli hastaların bazılarında sadece diş bozuklukları görülürken bazılarında bunun yanı sıra kemik bozuklukları ve sistemik hastalık belirtileri de ortaya çıkar. Dental florozisin en erken bulgusu diş üzerinde görülen beneklenmelerdir. Bu pigmentler açık sarı, beyaz, yeşil, kahverengi veya siyah renktedir. Lezyonlar insizor dişlerde ve yanak kenarındaki dişlerde nokta tarzında veya horizontal bantlar şeklindedir. Beyaz opak lekelerde bleaching kontrendike iken diğer renklenmelerde bleaching uygulanabilir. (Alaçam, 2000, Kurtdede, 2017).

### **Tetrasiklin Renklenmeleri:**

Tetrasiklinlerin yan etkilerinden biri, uygulandıkları sırada kalsifiye olan dokulara karışmasıdır. Kalsiyum iyonlarını şelatlama ve diş, kıkırdak ve kemiğe dahil olma yeteneklerine sahiptirler, bu da hem süt hem de kalıcı dişlerde renk bozulmasına neden olur. Bu kalıcı renk değişikliği, vücut ağırlığına göre alınan ilacın dozuna veya tipine bağlı olarak sarı ya da gri kahverengiye değişir. (Sanchez ve ark. , 2004). Hafif renklenmelerde bleaching tedavileri uygulanabilirken ağır olgularda prognoz kötüdür. (Alaçam, 2000).

### **West Sendromu:**

West sendromu, epileptik spazm, psikomotor gerilik ya da gerileme ve elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi paterni ile karakterize, erken çocukluk döneminde görülen epileptik ensefalopati sendromlarından biridir. Bu hastalarda süt dişlerinde mavi renge sebep olan pseudomonas aeruginosa oral mukozada tespit edilmiştir. (Bussell ve Deery, 2010, Yılmaz ve Özdemir 2014).

### **Hiperbilirubinemi:**

Genel olarak, estetik değişiklikler veya ağırlı rahatsızlıklar, ebevey-

nlere çocukları için diş hekimine yönlendirir. Pediyatrik hastalarda birçok sistemik bozukluk dişsel değişikliklere neden olabilir. Bu bozuklukların tezahürlerinden biri, mineralize ve yumuşak dokularda biriken hemoglobinin yıkımının bir ürünü olan bilirubinin yüksek serum seviyesidir. Bilirubinin dental dokularda birikmesi sonucu genellikle süt dişlerinde açığa çıkan yeşil renkli bantlarla karakterizedir. Organ transplantasyonu görmüş yetişkin hastalarda da gözlenebilir. (Alaçam, 2000, Yamaza, 2021, Watanabe ve ark. , 1999, de Oliveira Melo ve ark. , 2015).

### **Odontogenezis Sonrası Görülen Renklenmeler:**

#### **Travma:**

Dişte travmatik yaralanma sonrası pulpada kanama ve eritrosit yıkımı meydana gelebilir. Kan bozunma ürünleri, özellikle demir sülfiter, dentin tübüllerine girebilir ve dentin renginin bozulmasına neden olabilir. Pulpa cansızlaşırsa, renk değişikliği kalıcıdır ve genellikle zamanla daha şiddetli hale gelir. Pulpa iyileşirse diş eski rengine döner. (Nathoo, 1997)

#### **Yaşlanma:**

Mine, yaşla birlikte ara yüzelerde ve çiğneme yüzeyinde meydana gelen aşınma dişte düz bir yüzey bırakır. Aşınmaya bağlı olarak oluşan ikincil dentinin kalite ve kantitesinin miktarına göre diş daha sarı renk alır, ışık geçirgenliği azalır. Bunun yanında minedeki çatlaklar ve yarıklara dolan korozyon ürünleri dişte renk değişikliğine yol açar. (ÇİFTÇİ ve CANAY, 2003).

#### **Yiyecek Ve İçecekler:**

Gıda maddelerinin içinde bulunan doğal ve yapay kromojenler dişlerde renk değişikliğine yol açabilir. Ayrıca asitli gıdaların tüketilmesi sonucu mine yüzeyinin aşınmasına bağlı olarak dentinin doğal sarı rengi mine yüzeyine daha fazla yansır. Bu hastalara bleaching tedavisi uygulandığında kromojenlerin etkisinin daha fazla arttığı gözlenmiştir. Bu yüzden bu hastalara uygulanan bleaching tedavilerinden sonra mine yüzeyine ayrıca flor uygulaması yapılması gerekmektedir. (Alaçam, 2000).

#### **Dental Materyaller:**

Van der burgt ve ark. tarafından yapılan bir in vitro çalışmada; Cavit, Durelon, Dycal, Fletcher Siman, IRM, AH26-(gümüş içermeyen), Gutta-percha, Duo Percha, Fuji iyonomer ve çinko fosfat simanın dişlerdeki renk değişimi üzerine etkisini sorguladı.

#### **6 Ay Sonuçları:**

Cavit: Hafif bir lekeye neden oldu

Durelon: Ölçülebilir diş renk değişikliğine neden olmadı

Dycal: Hafif bir lekeye neden oldu

Fletcher Siman: Ölçülebilir diş renk değişikliğine neden olmadı

IRM: Hafif bir lekeye neden oldu

AH26-gümüş içermeyen: Orta derecede renk değişikliği kaydedildi

Gutta-Percha: Hafif bir lekeye neden oldu

Fuji iyonomer: Ölçülebilir diş renk değişikliğine neden olmadı

Duo Percha: Orta derecede renk değişikliği kaydedildi.

Çinko fosfat Siman: Ölçülebilir diş renk değişikliğine neden olmadı.  
(Van der Burgt ve Plasschaert, 1985).

## İNTRAKORONAL BLEACHİNG

### Tarihçe:

Dişlerin beyazlatılması ile ilgili birçok girişim 19. yy'da devital dişlerde uygulanmış, daha sonra diş hekimleri vital dişlerin beyazlatma tedavisine başlamışlardır. Beyazlatma tedavisinde kullanılan materyallerin yakıcı ve tehlikeli olmaları nedeniyle büyük bir dikkatle uygulanması gerekmektedir. 1860'larda en etkili materyallerden biri devital dişlerin beyazlatılması için kullanılan kalsiyum klorit ve asetik asitin solüsyonundan üretilen klorin olmuştur. Bunun ticari türevi ise Labarraque solüsyonu'dur. Devital dişlerin beyazlatılmasında 1800'lü yılların sonlarına doğru ise dişin organik yapısı üzerine etkili olan aliminyum klorit, okzalik asit, pirozon (eter peroksit), hidrojen dioksit (HP ya da perhidrol), sodyum peroksit, sodyum hipofosfat, kalsiyum klorid ve potasyum siyanit gibi birçok okside edici ajan direkt ya da indirekt olarak sıklıkla kullanılmıştır. (Çalı, 2011).

|                     |  |
|---------------------|--|
| 1877 Chapple        | Okzalik asit   |
| 1878 Taft           | Kalsiyum hipoklorit  |
| 1884 Harlan         | Hidrojen dioksit   |
| 1895 Garetson       | Klor   |
| 1910 Prins          | %30 hidrojen peroksit                                      |
| 1911 Rossental      | Ultraviyole  |
| 1916 Kaine          | %18 HCl + ısı  |
| 1918 Abbot          | Süperoksol + ısı   |
| 1958 Pearson        | %35 hidrojen peroksit ve %25 eterin %75'lik konsantrasyonu |
| 1961 Spasser        | Walking Bleach (sodyum perborat + su)                      |
| 1965 Stewart        | Termokatalitik teknik (süperoksol + ısıtılmış el aleti)    |
| 1966 Mc Innes       | Mc Innes tekniği   |
| 1967 Nutting ve Poe | Kombine Walking Bleach Tekniği                             |



|                        |  |
|------------------------|--|
| 1968 Klusmier          | %10 karbimide peroksit   |
| 1979 Compton           | Süperoksol ve ısı  |
| 1987 Feinman           | Office Bleaching   |
| 1988 Munro             | White – Brite fabrikasyon ürün   |
| 1989 Croll             | Mikroabrazyon Tekniği  |
| 1989 Hayword ve Heyman | Nightguard Vital Bleaching Yöntemi, OTC ürünler, ışıkla aktivasyon, lazerle aktivasyon |

### Endikasyonları:

- Pulpal travma veya pulpa kalıntılarında kaynaklanan renk değişiklikleri
- Vital bleaching ajanlarına cevap vermeyen renklenmeler
- Endodontik patlar da dâhil olmak üzere çeşitli sebeplerden kaynaklı dentin renklenmeleri

### Kontrendikasyonları:

- Kötü kanal tedavisi
- Tedavi edilmemiş çürük ve abfraksiyon lezyonları
- Pulpa odasının içindeki ağartma maddesinin sızıntısını önleyen koronal diş yapısının aşırı harabiyeti
- Beyazlatma materyalinin periodontal dokulara sızmasına neden olabilecek kusurlu restorasyonlar veya mine çatlakları
- Hastanın yüksek beklentileri
- Hamilelik
- Metallerin oksidasyonundan kaynaklanan renk bozulması (gümüş, amalgam)
- Sadece mineyi kapsayan renklenmeler. (Perdigao ve ark. , 2016)

### İntrakoronal Bleaching Tedavisinde Kullanılan Materyaller

#### Güncel Materyaller:

- **Hidrojen peroksit:** ( $H_2O_2$ ) etkili bir ağartma maddesidir. Bununla birlikte, kök rezorpsiyonu riskini artırmamak için yüksek konsantrasyonlar (%30) yalnızca dikkatli kullanılmalıdır
- **Sodyum perborat:** mono-, tri- ( $NaBO_2 \cdot H_2O_2 \cdot 3 H_2O$ ) veya tetrahidrat formunda bulunur. Su eklendiğinde  $H_2O_2$  açığa çıkar. Hidrojen peroksit yerine sodyum perborat su ile karıştırılırsa ağartma etkisi zayıflamaz

• **Sodyum perkarbonat:** ( $2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ ) kullanımına ilişkin çok az çalışma bulunmaktadır. Depolama sırasındaki stabilitesi çok zayıf olduğu için bu ajan uzun süre göz ardı edildi. Bir kaplama prosedürü sayesinde bu ürün artık daha iyi depolanıyor ve pazarlanabilir bir ağartma maddesi haline geldi. Bir in vitro çalışma, sodyum perkarbonatın (suyla karıştırılmış) ağartma etkisinin %30 hidrojen peroksidinkine benzer olduğunu bulmuştur (Kaneko ve ark. , 2000). Bununla birlikte, klinik çalışmalar hala eksiktir.

• **Karbamid peroksit:** ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ ) organik bir bileşiktir hidrojen peroksit ve üre içerir. Bir in vitro testte, karbamid peroksit hidrojen peroksit'e eşit bir ağartma yeteneği göstermiştir. %10 karbamid peroksit içeren ürünler %3,5 hidrojen salar. (Zimmerli ve ark. , 2010)

#### Diğer Materyaller

- Okzalik Asit
- Kalsiyum Hipoklorit
- Hidrojen Dioksit
- Klor
- Süperoksol

## İntrakoronal Bleaching Tedavisinde Kullanılan Teknikler

### Giriş:

Beyazlatma tedavilerinde hem hekim hem hasta için en önemli basamaklardan biri diş rengini kaydetmektir. Bunun sebebi beyazlatma işleminin uzun soluklu bir işlem olmasından ötürü hastanın renk değişimine psikolojik olarak alışmasıdır. Bu sebeple hem hastanın psikolojik tatminini sağlaması hem de hekimin renk değişimlerini kontrollü bir şekilde takip edebilmesi için çok önemlidir. Bunun için;

• Hasta kliniğe ilk geldiğinde bir renk skalası yardımıyla işlem yapılacak dişin rengi belirlenir ardından skaladaki model hastanın dişine tutularak ilk fotoğraf çekilir.

• Hekim hedeflenen rengi bu aşamada belirlemelidir.

• Her seanstan sonra bu fotoğraflama işlemi yapılmalıdır ve hekim renk değişimini kayıt altına almalıdır.

• Son seansta ise skala üstündeki ilk renk, son renk ve hedeflenen renklerin modelleri dişe tutulup fotoğraflaması yapılmalıdır.

## **Walking Bleach Tekniği:**

### **Ön Hazırlık:**

Diş renginin bozulmasının iç lekelenmeden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek önemlidir. Dış renklenmenin derecesini tahmin etmek için diş yüzeyi iyice temizlenmelidir. Hasta, beyazlatma tedavilerinin sonuçlarının tahmin edilebilir olmadığı ve her durumda rengin tamamen iyileşmesinin garanti edilmediği konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, farklı durumlar hakkında bilgi verilmelidir. (Tedavi aşamaları, olası komplikasyonlar ve optimal sonuçların elde edilmesi için ağartıcı ajan uygulamasının sıklıkla tekrarlanması gerektiği gerçeği). (Attin ve ark. , 2003).

### **Kök Kanalının Ve Mevcut Restorasyonların İncelenmesi**

Tedaviden önce kök dolgusunun kalitesini kontrol etmek için bir radyografi çekilmelidir. İyice temizlenmiş bir kök kanalı ve yoğun bir kök dolgusunun uygulanması, kanal tedavisinin başarılı bir sonucu için ön koşuldur. Kanal dolgusu ayrıca apikal doku üzerinde zararlı etkileri olabilecek mikroorganizmaların veya ağartma maddeleri gibi diğer maddelerin koronal apikal geçişini de engellemelidir. Tedavi ve dolgu malzemesi beyazlatma tedavisine başlamadan önce tamamen ayarlanmalıdır. Beyazlatma tedavisi öncesinde bozuk restorasyonlar belirlenmeli ve değiştirilmeli, çürük lezyonlar restore edilmelidir. Restorasyonların sadece renk uyumu bozulmuş ise tedavi sonunda beyazlatılmış diş rengine uygun materyallerle yenilenmelidir. Beyazlatmadan kaynaklanan diş rengi güvenilir bir şekilde tahmin edilemez ve bu durum beyazlatma öncesinde doğru dolgu malzemesi rengini seçmeyi zorlaştırır. Bu nedenle, tedaviden önce geçici materyallerin (çürük lezyonlar veya bozuk dolguların değiştirilmesi için) uygulanması veya beyazlatma tamamlandıktan sonra restorasyonların değiştirilmesi tavsiye edilir. Genel olarak beyazlatma ajanının etkinliğini sağlamak ve ajanın ağız boşluğuna sızmasını önlemek için dişin yüksek kaliteli dolgularla restore edilmesi önemlidir.

### **Giriş Kavitesi**

Giriş kavitesi açılmadan önce, komşu yapıları korumak için bir rubber dam uygulanmalıdır. Giriş kavitesi, restoratif materyal kalıntıları, kök dolgu materyalleri ve nekrotik pulpa dokusunun tamamen temizleneceği şekilde açılmalıdır. Kalıntılarının uzaklaştırılması için kavitenin %1-3 sodyum hipoklorit ile ilave olarak temizlenmesi tavsiye edilir .Bazı raporlarda, smear tabakasını çıkarmak için giriş kavitesinin dentin yüzeyinin %37 H3PO4 ile pürüzlendirilmesi önerilmektedir . Ancak çalışmalar, H3PO4 ile smear tabakasının çıkarılmasının, sodyum perborat veya yüksek konsantrasyonlu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin ağartma etkinliğini iyileştirmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, dentinin asit ile pürüzlendirilmesi, ağartma maddelerinin

periodonsiyuma difüzyonunun artmasına neden olabilir, çünkü bu maddeler dentine kolayca nüfuz edebilir. Bu nedenle, ağartmadan önce pulpa odasının dentininden smear tabakasının çıkarılması tavsiye edilmeyebilir. (Fuss ve ark. , 1989)

### **Servikal Kaplama:**

Gutta seviyesi mine- sement birleşiminin 1-2 mm altında olmalıdır. Bu, pulpa boşluğuna yerleştirilen bir periodontal sond kullanılarak kontrol edilebilir. (Costas ve Wong, 1991, Smith ve ark. , 1992) Kök dolgusu, ağartma maddelerinin pulpa odasından periodontal dokulara yayılmasını etkili bir şekilde önleyemez. (Rotstein ve ark. , 1992) Bu nedenle kök dolgunun cam iyonomer siman veya kompozit ile kapatılması esastır. %30 konsantre  $H_2O_2$  solüsyonunun kök kanalına girmesini önlemek için 2 mm'lik bir cam iyonomer siman tabakası gereklidir. Ağartma maddelerinin periodonsiyuma sızmasını önlemek için bariyer en az mine-sement birleşimi seviyesine ulaşmalıdır. (Steiner ve West, 1994). Proksimal mine-sement birleşimi insizal yönde kıvrılır. Labial sement mine birleşimi ile aynı seviyede olan bir bariyer proksimal dentin tübüllerinin büyük bir kısmını korumasız bırakır. Bariyer konumu, dişin mezial, distal ve labial yüzündeki epitel ataşmanının seviyesi araştırılarak belirlenmelidir. Bariyerin intrakoronal seviyesi, mine sement sınırına karşılık gelen noktanın 1 mm insizaline yerleştirilmesi daha iyi olur. (Steiner ve West, 1994). Ancak ağartma ajanlarının rengi bozulmuş dentin üzerindeki etkisi servikal bariyer tarafından engellenmemelidir. Dişin servikal bölgesinin beyazlatılması gerekiyorsa, labiyoservikal yüze  $H_2O_2$  emdirilmiş bir pamuk pelet ile azami dikkat göstererek pansuman yapılabilir. (Rothstein ve ark. , 1992)

### **Bleaching Materyalinin Uygulanması:**

2: 1 oranında distile su ile karıştırılmış sodyum perborat (tetrahidrat) uygun bir ağartma maddesidir. (Weiger, 1992). Şiddetli renk uyumsuzluğu durumunda su yerine %  $H_2O_2$  uygulanabilir. %30  $H_2O_2$  kullanımı servikal rezorpsiyon gibi olası riskler nedeniyle uygun değildir. (Friedman ve ark. , 1988). Ayrıca materyalin etkinliğini arttırmak için sıcak bir aletle termokatalitik olarak materyalin etki gücünü arttırabilir fakat bu yöntem eksternal rezorpsiyon ihtimalini arttırdığı için tavsiye edilmemektedir. Ağartma maddesi amalgam taşıyıcı veya akışkan ucu ile uygulanabilir ve her 3-4 günde bir değiştirilmelidir. Başarılı beyazlatma, bir ila dört seans sonra ortaya çıkar. Aşırı ağartmayı önlemek için hastalara diş rengini günlük olarak değerlendirmeleri ve beyazlatma işleminden sonra dişlerin o haliyle kalmayacağı bir miktar renk değişimi olabileceği anlatılmalıdır. (Geurtsen ve Gunay, 1995).

## Üst Restorasyon Ve Postoperatif Radyografi:

Beyazlatmanın ardından kavite, kompozit bir materyal ile restore edilmektedir. Bu, bakteri ve kromojenik maddelerle yeniden kontaminasyonu önler ve dişin stabilitesini artırır. Dentin tübüllerinin sızdırmaz bir şekilde kapatılması sağlam bir restorasyon, başarılı bir beyazlatma tedavisi oluşturmak için bir ön koşuldur. (Baratieri ve ark. , 1995, Abou-Rass, 1998). Bazı yazarlar (Abou-Rass, 1998, Glockner ve ark. , 1997), ağartma tedavisinin tam başarı ile sonuçlanmaması durumunda açık renkli kompozitlerin kullanılmasını önermektedir. Kompozitlerin ağartılmış mine ve dentine yapışması geçici olarak azalır . (Title ve ark. , 1988, Titley ve ark. , 1992, Murchison ve ark. , 1992, Garcia-Godoy ve ark. , 1993, Toko ve Hisamitsu, 1993, Dishman ve ark. , 1994, Josey ve ark. , 1996, Swift jr. ve Perdiago, 1998). Cam iyonomer siman da ağartılmış dentine daha az tutunur. (Titley ve ark. , 1989). Diş yüzeyindeki veya gözeneklerindeki peroksit veya oksijen kalıntılarının kompozitin polimerizasyonunu engellediği varsayılmaktadır. Mine yapısındaki değişikliklerin kompozit adezyonunu etkilemesi daha az olasıdır Beyazlatılmış minede kompozit bağlarının oluşumu ağartılmamış mineden daha az düzenli ve belirgindir . Bu, kompozit ile doldurulmuş beyazlatılmış dişlerde neden bazen marjinal sızıntı gösterdiğini açıklayabilir. Peroksit kalıntılarını çözmek için boşluk katalaz veya sodyum hipoklorit ile de temizlenebilir. Kompozitlerin mineye yapışmasının azalmasını önlemek için suyla en az 7 günlük bir temas süresi tavsiye edilir. Önceden ağartılmış diş sert dokusuna optimum bağlanma, yaklaşık 3 haftalık bir sürenin ardından elde edilebilir. Bu süre zarfında beyazlatılmış dişin renk stabilitesi kontrol edilmeli ve ağartma maddelerinin intrakoronel uygulanmasından sonra servikal kök yüzeylerinde oluşabilecek asidik pH'ı tamponlamak için pulpa boşluğuna kalsiyum hidroksit pansuman yerleştirilmelidir. External rezorpsiyonunu mümkün olduğunca erken teşhis etmek için tedaviden sonra beyazlatılmış dişin bir radyografisi alınmalıdır. Literatürde beyazlatma sonrası post op radyografilerin çekilme zamanları ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Avrupa Endodonti Derneği tarafından endodontik tedavi görmüş dişlerin postoperatif radyografik kontrolleri için verilen tavsiyelere uygun olarak, ağartmadan sonraki ilk yıl içinde radyografik muayene önerilir.(Attin ve ark. , 2003).

### Termokatalitik Yöntem:

Bu teknik, bleaching materyalinin (genellikle %30 ila 35 hidrojen peroksit (Süperoksol)) pulpa odasına yerleştirilmesini ve ardından elektrikli ısıtma cihazları veya özel olarak tasarlanmış lambalarla ısı uygulamasını içerir. Termokatalitik yöntemin en büyük komplikasyonu sement ve periodontal ligamentte hasar oluşturarak neden olduğu eksternal servikal kök rezorpsiyonudur. Bu nedenle, intrakoronel ağartma sırasında yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit ve ısı uygulaması şüphelidir ve rutin olarak

yapılmamalıdır.(Rotstein ve ark. , 1991, Madison ve Walton, 1990).

### **Ultraviyole Foto Oksidasyon Yöntemi:**

Bu teknikte ağartılacak dişin pulpa odasına %30-35 lik hidrojen peroksit çözeltisi bir pamuk pelet yardımıyla uygulanır ve ardından dişin labial yüzeyinden ultraviyole ışık 2 dakika ile 3 dakika arasında uygulanır. Bu yöntemin termokatalitik yöntemdeki gibi bleaching materyaline oksijen salınımı yaptırdığı savunulmaktadır. (Lin ve ark. , 1988)

### **Devital Beyazlatmada Yeni Yaklaşımlar:**

Yeni geliştirilen sistemlerde jel kavite için konduktan sonra 2-3 dakika ışık yoluyla fotoaktive edilerek etki gücü arttırılabilir. Ayrıca bukkal yüzdeki inatçı lekelerle karşı kuru bir pamuk tampona çok az miktarda hidrojen peroksit emdirilerek dişin bukkal yüzüne uygulanabilir. Uygulamadan sonra kimyasal aktivitenin gerçekleşmesi için 2-3 dakika fotoaktive edip en az 5 dakika beklenmelidir. Bu yöntemde mineden periodontal dokulara giderek external rezorpsiyon yapmasını önlemek için işlem sonunda en az 1-2 dakika hava su spreyi ile yıkama yapılmalıdır.

### **Prognoz Ve Komplikasyonlar:**

#### **Prognoz:**

#### **Renk Stabilitesi:**

Pek çok klinik rapora rağmen estetik diş hekimliği ile ilgili kanıtla dayalı az sayıda çalışma bulunmaktadır. (Niederman ve ark. , 1998). Beyazlatılmış dişin komşu dişlerle tam renk uyumu optimal sonuç olarak kabul edilir. Bununla birlikte, muhtemelen boyama maddelerinin difüzyonu ve bakterilerin dişler ile diş arasındaki marjinal boşluklardan nüfuz etmesinden kaynaklanan iç ağartma sonrası koyulaşma bazen gözlemlenebilir . (FREIDMAN, 1997). Hastanın tedavinin başarısına ilişkin görüşünün genellikle diş hekiminin görüşünden daha olumlu olduğunu belirtmekte fayda vardır. (Anitua ve ark. , 1990). Ağartma sonrası koyulaşmanın dişin renginin ağır mı yoksa hafif mi bozulduğu durumlarda daha olası olup olmadığı belirsizdir. (Brown, 1965, Howell, 1981). Restoratif materyallerin neden olduğu renk değişikliği şüpheli bir prognosa sahiptir. Bazı metalik iyonların (cıva, gümüş, bakır, iyot) ağartma yoluyla uzaklaştırılması veya değiştirilmesi son derece zordur. Henüz hiçbir bilimsel çalışma, farklı şekilde (örneğin grimsi veya sarımsı) renksiz, vital olmayan dişlerde beyazlatma etkinliğini doğrudan karşılaştırmamıştır. Bununla birlikte, Brown, travma veya nekroza bağlı renklenmenin, ilaç veya restorasyon sonucu renklenen dişlere kıyasla vakaların yaklaşık %95'inde başarılı bir şekilde beyazlatılabildiğini bildirmiştir. Beyazlatmaya hızlı yanıt veren dişlerin uzun vadede daha iyi renk stabilitesine sahip olup olmadığı konusunda

farklı görüşler vardır. (Brown, 1965). Bazı araştırmalar, genç dişlerin daha kolay tedavi edilebileceğini bildirmektedir, çünkü genç dişlerin geniş açık dentin tübülleri beyazlatma ajanının daha iyi difüzyonunu sağlar. Ancak, tüm çalışmalar beyazlatma başarısının yaşa bağlı olduğunu doğrulamaktadır. Kök kanal ilaçları, kök dolgu malzemeleri veya amalgam gibi metalik restorasyonların neden olduğu iç renk değişikliğine sahip dişler, beyazlatma başarısı açısından zayıf bir prognoza sahiptir. (Chandra, 1967).

### **Komplikasyonları:**

External servikal rezorpsiyonun meydana gelmesi, intrakoronal ağartma prosedürlerinde karşılaşılan ciddi bir sorundur. (Maclsaac ve Hoen, 1994). Servikal rezorpsiyon çoğunlukla asemptomatiktir ve genellikle sadece rutin radyografilerle saptanır. Heithersay servikal rezorpsiyonlu 222 hastada 257 diş analiz etmiş ve vakaların %24,1'inde rezorpsiyonun ortodontik tedavi, %15.1 diş travması, %5.1 cerrahi (örneğin transplantasyon veya periodontal cerrahi) ve %3.9 intrakoronal bleaching nedeniyle olduğu sonucunu bulmuştur. ağartma. Diğer nedenlerden biriyle iç ağartma prosedürlerinin bir kombinasyonu, servikal rezorpsiyon vakalarının %13,6'sından sorumludur., Ancak deneysel hayvan çalışmaları, %30 oranında ısıtılmış  $H_2O_2$  ile dahili termokatalitik ağartma tedavisinden sadece 3 ay sonra histolojik resorpsiyon belirtileri gösterdi. Beyazlatma işleminden bir ay sonra diş maddesinde herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir. Servikal rezorpsiyonlar sıklıkla asemptomatik bir şekilde ilerler, ancak bazen beyazlatılmış dişlerde papillada şişme veya perküsyon hassasiyeti gözlemlenebilir. (Rotstein ve ark. , 1991). Ayrıca, çalışmalar ve vaka raporları, 1s1 uygulamasının (termokatalitik yöntem), servikal sızdırmazlığın olmaması ve %30  $H_2O_2$  kullanımının servikal rezorpsiyon oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, bu çalışmada sodyum perborat +  $H_2O_2$  solüsyonu ile uygulanan Walking Bleach tekniği, ağartmadan 1 yıl sonra bile servikal rezorpsiyona neden olmadığı gözlenmiştir. Bu gözlem, sodyum perboratın makrofajların fonksiyonlarını inhibe etmesi gerçeğiyle açıklanabilir, çünkü makrofajlar hem osteoklastik kemik rezorpsiyonunu hem de periodontal dokuda dentin ve sementin neden olduğu litik süreçlerin yıkımını uyarır. (Jimenez-Rubio ve Segura, 1998). Beyazlatılmış dişlerde rezorpsiyondan sorumlu mekanizmalar henüz yeterince açıklanamamıştır. Tek başına veya sodyum perborat ile kombinasyon halinde %30  $H_2O_2$  kullanan formülasyonların, sodyum perborat su süspansiyonuna kıyasla periodontal ligament hücreleri için daha toksik olduğu kanıtlanmıştır. (Kinomoto ve ark. , 2001). Ağartma maddelerinin uygulanmasının dişin servikal bölgesinde dentinin denatürasyonuna yol açtığını varsayılmıştır. Yazarlara göre, bu denatüre dentin, doğrulanamasa da, bir yabancı cisim reaksiyonuna neden olur. Diğer yazarlar,  $H_2O_2$ 'nin dentin yoluyla difüzyonunun periodonsiyumda tahrişe neden olduğunu ve bunun daha sonra açık

dentin tübüllerinde bakteri kolonizasyonu ile sonuçlandığını iddia etmektedir. (Cvek ve Lindvall, 1985). Bu, komşu dokuların iltihaplanmasını ve eksternal rezorpsiyonu tetikleyebilir.  $H_2O_2$ 'nin dentin tübülleri yoluyla periodonsiyuma difüze olduğundan ve doğrudan inflammatuar bir rezorptif süreci indüklediğinden şüpheleniyorlardı. Genç yaşta beyazlatma tedavisi gören hastalarda sıklıkla eksternal rezorpsiyon geliştiği gözlenmiştir. Bunun sebebi, genç dişlerdeki geniş dentin tübülleri nedeniyle  $H_2O_2$ 'nin periodonsiyuma daha kolay nüfuz edebilmesidir. (Schroeder, 1992). Dentinin geçirgenliğinin artması, hem dentin kalınlığının azalması hem de yüksek çevre sıcaklığı ile ilişkilidir. Isı uygulaması dentin tübüllerinin genişlemesine yol açar ve dentin içindeki moleküllerin difüzyonunu kolaylaştırır. (Pashley ve Livingston, 1978).

### **Sonuç:**

Renklenmiş kanal tedavili dişler, Walking Bleach tekniği kullanılarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Hazırlanan kaviteye sodyum perborat-(tetrahidrat) ve su karışımının uygulanır. Bu karışım, boyama maddeleriyle reaksiyona girebilen  $H_2O_2$ 'yi serbest bırakır. Şiddetli ve refrakter renk bozulması durumunda su yerine %3  $H_2O_2$  kullanılabilir. %30  $H_2O_2$  çözeltisinin ısıtıldığı termokatalitik yöntemin kullanılması tavsiye edilmez, çünkü bu prosedür eksternal servikal rezorpsiyon riskini artırır. Aynı nedenle Walking Bleach tekniğinde de %30  $H_2O_2$  kullanılmamalıdır.  $H_2O_2$ 'nin dentin yoluyla sızmasını önlemek için, Walking Bleach prosedürüne başlamadan önce yoğun bir kök dolgusu ve ek bir servikal kaplama yerleştirilmesi gerekir. Uzun vadeli başarı için, bakteri ve lekelerin sızmasını önleyen bir dolgu ile giriş kavitesini eski haline getirmek önemlidir.



**KAYNAKÇA**

- Abou-Rass, M. (1998). Long-term prognosis of intentional endodontics and internal bleaching of tetracycline-stained teeth. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 19(10), 1034-8.
- Alaşam, T. (2000). Endodonti ANKARA, Şafak Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., 947-989
- Anitua, E., Zabalegui, B., Gil, J., & Gascon, F. (1990). Internal bleaching of severe tetracycline discolorations: four-year clinical evaluation. *Quintessence International*, 21(10).
- Asal Çalı, A. (2011). *İntrakoronel beyazlatmada karbamid peroksit jellerin servikal bölgeye penetrasyonunun değerlendirilmesi* (Doctoral dissertation, University of Ankara).
- Attin, T., Paque, F., Ajam, F., & Lennon, A. M. (2003). Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. *International endodontic journal*, 36(5), 313-329.
- Baratieri, L. N., Ritter, A. V., Monteiro Jr, S., Caldeira de Andrada, M. A., & Cardoso Vieira, L. C. (1995). Nonvital tooth bleaching: guidelines for the clinician. *Quintessence International*, 26(9).
- Barta, J. E., King, D. L., & Jorgensen, R. L. (1989). ABO blood group incompatibility and primary tooth discoloration. *Pediat Dent*, 11(4), 316-318.
- Brown, G. (1965). Factors influencing successful bleaching of the discolored root-filled tooth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 20(2), 238-244.
- Bussell, R. M., & Deery, C. (2010). Blue chromogenic dental staining in child with West syndrome. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 11(6), 298-300.
- Chandra, S. (1967). Bleaching of discoloured non-vital teeth. *Journal of the Indian Dental Association*, 39(10), 157-161.
- Ciftci, V., Kılavuz, S., Bulut, F. D., Mungan, H. N., Bisgin, A., & Dogan, M. C. (2019). Congenital erythropoietic porphyria with erythrodontia: A case report. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 29(4), 542-548.
- Costas, F. L., & Wong, M. (1991). Intracoronal isolating barriers: effect of location on root leakage and effectiveness of bleaching agents. *Journal of endodontics*, 17(8), 365-368.
- Cvek, M., & Lindvall, A. M. (1985). External root resorption following bleaching of pulpless teeth with oxygen peroxide. *Dental Traumatology*, 1(2), 56-60.
- ÇELİK, Ç. (2017). Diş Renklenmelerinin Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics*, 3(2), 104-12.
- ÇİFTÇİ, Y. Dr. Şenay CANAYI. (2003)
- de Oliveira Melo, N. S. F., & de Lima, A. A. S. (2015). Green teeth resulting from

- neonatal hyperbilirubinemia: Report of a case. *Pediatrics Polska*, 90(2), 155-160.
- Dishman, M. V., Covey, D. A., & Baughan, L. W. (1994). The effects of peroxide bleaching on composite to enamel bond strength. *Dental Materials*, 10(1), 33-36.
- Esin, E. K. İ. Z., & ODABAŞ, M. (2015). BAŞLANGIÇ LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE REZİN INFILTRASYON TEKNİĞİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25, 86-91.
- FRIEDMAN, S. (1997). Internal bleaching: long-term outcomes and complications. *The Journal of the American Dental Association*, 128, 51S-55S.
- Friedman, S., Rotstein, I., Libfeld, H., Stabholz, A., & Heling, I. (1988). Incidence of external root resorption and esthetic results in 58 bleached pulpless teeth. *Dental Traumatology*, 4(1), 23-26.
- Fuss, Z., Szajkis, S., & Tagger, M. (1989). Tubular permeability to calcium hydroxide and to bleaching agents. *Journal of endodontics*, 15(8), 362-364.
- Garcia-Godoy, F., Dodge, W. W., Donohue, M., & O'quinn, J. A. (1993). Composite resin bond strength after enamel bleaching. *Operative dentistry*, 18, 144-144.
- Geurtsen, W., & Günay, H. (1995). Bleichen von Zähnen. *Hupfauf, L., Nolden, R. Ästhetik in der Zahnheilkunde-PdZspezial. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore*, 141.
- Glockner, K., Ebeleseder, K., & Stadler, P. (1997). Das Bleichen von verfarbten Frontzähnen. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 52(5), 311-317.
- GÜVEN, G., & BAŞAK, (2007), F. İki Dentinogenezis İmperfekta Olgusunda Protetik ve Restoratif Tedavi Yaklaşımı. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 1(3), 61-65.
- Howell, R. A. (1981). The prognosis of bleached root-filled teeth. *International Endodontic Journal*, 14(1), 22-26.
- Ibrahim, M. B., Dawood, A. A. A., Fathi, A. A., Zaatari, R. A. T., Alamri, S. F., Alghamdi, A. A., ... & Noorsaeed, A. S. (2021). Causes and Management of Tooth Discoloration: A Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 969-976..
- Jiménez-Rubio, A., & Segura, J. J. (1998). The effect of the bleaching agent sodium perborate on macrophage adhesion in vitro: implications in external cervical root resorption. *Journal of endodontics*, 24(4), 229-232.
- Johar, K., & Kirpa, J. (2011). *Fundamentals of laser dentistry*. JP Medical Ltd..
- Josey, A. L., Meyers, I. A., Romaniuk, K., & Symons, A. L. (1996). The effect of a vital bleaching technique on enamel surface morphology and the bonding of composite resin to enamel. *Journal of oral rehabilitation*, 23(4), 244-250.

- Kinomoto, Y., Carnes Jr, D. L., & Ebisu, S. (2001). Cytotoxicity of intracanal bleaching agents on periodontal ligament cells in vitro. *Journal of Endodontics*, 27(9), 574-577.
- KURTDEDE, E. (2017). Türkiye’de florozis sorunu ve florun biyokimyasal etkileşimi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(3), 320-326.
- Lin, L. C., Pitts, D. L., & Burgess Jr, L. W. (1988). An investigation into the feasibility of photobleaching tetracycline-stained teeth. *Journal of endodontics*, 14(6), 293-299.
- MacIsaac, A. M., & Hoen, C. M. (1994). Intracoronal bleaching: concerns and considerations. *Journal (Canadian Dental Association)*, 60(1), 57-64.
- Madison, S., & Walton, R. (1990). Cervical root resorption following bleaching of endodontically treated teeth. *Journal of endodontics*, 16(12), 570-574.
- Murchison, D. F., Charlton, D. G., & Moore, B. K. (1992). Carbamide peroxide bleaching: effects on enamel surface hardness and bonding. *Operative Dentistry*, 17(5), 181-185.
- Nathoo, S. A. (1997). The chemistry and mechanisms of extrinsic and intrinsic discoloration. *The Journal of the American Dental Association*, 128, 6S-10S.
- Niederman, R., Erguson, M., Rdaneta, R., Adovinac, R., Christie, D., Tantraphol, M., & Rasool, F. (1998). Evidence-based esthetic dentistry. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 10(5), 229-234.
- Pashley, D. H., & Livingston, M. J. (1978). Effect of molecular size on permeability coefficients in human dentine. *Archives of Oral Biology*, 23(5), 391-395.
- Patel, M., McDonnell, S. T., Iram, S., & Chan, M. W. (2013). Amelogenesis imperfecta-lifelong management. Restorative management of the adult patient. *British dental journal*, 215(9), 449-457..
- Perdigão, J., Ballarin, A., Gomes, G., Ginjeira, A., Oliveira, F., & Lopes, G. C. (2016). Intracoronal whitening of endodontically treated teeth. *Tooth whitening: An evidence-based perspective*, 169-197.
- Rotstein, I., Friedman, S., Mor, C., Katznelson, J., Sommer, M., & Bab, I. (1991). Histological characterization of bleaching-induced external root resorption in dogs. *Journal of Endodontics*, 17(9), 436-441.
- Rotstein, I., Zyskind, D., Lewinstein, I., & Bamberger, N. (1992). Effect of different protective base materials on hydrogen peroxide leakage during intracoronal bleaching in vitro. *Journal of endodontics*, 18(3), 114-117.
- Sánchez, A. R., Rogers III, R. S., & Sheridan, P. J. (2004). Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *International journal of dermatology*, 43(10), 709-715.
- Schroeder, H. E. (1992). *Orale Strukturbiologie*. 421 pp.
- Smith, J. J., Cunningham, C. J., & Montgomery, S. (1992). Cervical canal leakage

- after internal bleaching procedures. *Journal of Endodontics*, 18(10), 476-481.
- Steiner, D. R., & West, J. D. (1994). A method to determine the location and shape of an intracoronal bleach barrier. *Journal of endodontics*, 20(6), 304-306.
- Suliman, M. (2005). An overview of tooth discoloration: extrinsic, intrinsic and internalized stains. *Dental update*, 32(8), 463-471.
- Swift Jr, E. J., & Perdigo, J. (1998). Effects of bleaching on teeth and restorations. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 19(8), 815-20.
- Titley, K. C., Torneck, C. D., Smith, D. C., & Adibfar, A. (1988). Adhesion of composite resin to bleached and unbleached bovine enamel. *Journal of Dental Research*, 67(12), 1523-1528.
- Titley, K. G., Torneck, C. D., Smith, D. C., & Applebaum, N. B. (1989). Adhesion of a glass ionomer cement to bleached and unbleached bovine dentin. *Dental Traumatology*, 5(3), 132-138.
- Toko, T., & Hisamitsu, H. (1993). Shear bond strength of composite resin to unbleached and bleached human dentine. *Asian Journal of Aesthetic Dentistry*, 1(1), 33-36.
- Van der Burgt, T. P., & Plasschaert, A. J. M. (1985). Tooth discoloration induced by dental materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 60(6), 666-669.
- Watanabe, K., Shibata, T., Kurosawa, T., Morisaki, I., Kinehara, M., Igarashi, S., & Arisue, M. (1999). Bilirubin pigmentation of human teeth caused by hyperbilirubinemia. *Journal of oral pathology & medicine*, 28(3), 128-130.
- Weiger, R. (1992). Bleichen verfärbter wurzelkanalbehandelter Zähne. *Endodontie*, 1, 109-116.
- Yamaza, H. (2021). Bilirubin induces discoloration and hypodontia on tooth. *Pediatric Dental Journal*.
- Yılmaz, Ü., & Özdemir, R. (2014). West sendromu: Klinik özellikleri ve kısa dönem prognozu. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 5(1), 86-92.
- Zimmerli, B., Jeger, F., & Lussi, A. (2010). Bleaching of nonvital teeth. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 120(4), 306-13.



## BÖLÜM 3

### PREGOREKSIYA

*Merve EKİCİ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Arş. Gör., Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ağrı, Türkiye merveekici592@gmail.com; ORCID:0000-0002-0613-5972

Gebelik, gelişmekte olan fetüsün ihtiyaçları ile ilişkili vücutta dinamik değişikliklere maruz kalındığı, bir kadının hayatındaki özel bir dönemdir. Bu değişiklikler anne adayında hem fiziksel hem de psikolojik zorlanmaya neden olabilmektedir (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kułak, 2017).

Kadının yeni role adaptasyonu bireysel bir süreçtir ve özellikle gebeliğin son haftalarında kendi vücudunun algısını ve yargısını etkiler. Kilo alımı, kadınsılığa bir destek olarak veya tam tersine çekiciliğin tehlikeye atılması olarak algılanabilir (Sullivan, 2010).

Birçok kadın için gebelik dönemindeki vücudundaki değişiklikler, ergenlik döneminde yaşadıklarından beri en aşırı değişiklikler olduğu için gebelik dönemi yeme bozukluğu için tetikleyici bir faktör olarak görülmektedir (Czech-Szczapa ve diğerleri, 2015).

### **Tanımı ve Sınıflandırması**

Pregoreksiya terimi, “pregnant (gebelik)” ve “anoreksiya (iştahsızlık)” kelimelerinden oluşmaktadır. Pregoreksiya, gebe bir kadın tarafından zayıf kalma saplantısı olarak tanımlanmaktadır (Tuncer, Gumus ve Keser, 2020). Aynı zamanda gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan iştahsızlık olarak da ifade edilmektedir (Mathieu, 2009).

Pregoreksiya terimi için uluslararası kabul görmüş bir tanımı bulunmamaktadır ayrıca tıbbi tanıda ayırt edici özellikleri tanımlanmamış olduğu için DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerine göre pregoreksiya resmi olarak yeme bozukluğu olarak sınıflandırılmamaktadır (American Psychiatric Association, 2013)

Pregoreksiya terimi, ilk olarak 2008 yılında “Fox News” ve “The Early Show” adlı televizyon programında diyetlerindeki kalori miktarını aşırı derecede azaltan ve yoğun fiziksel egzersiz yapan gebe kadınların yeme bozukluğunu tanımlamak için kullanılmıştır (Sullivan, 2010). Pregoreksiya ile ilgili ilk sinyallerin 2004 yılında New York’un “Mükemmel Küçük Yumru” başlıklı bir makale yayınlamasıyla başlamış olabileceği de söylenmektedir. Bu makalede, kalp atış hızlarını maksimum güvenli sınıra getirmek için her gün kalp monitörleriyle çalışacak kadar ileri giden, “mükemmel” bir gebelik bedenine sahip olmak isteyen moda uygun New York City kadınlarının endişeli hayatları anlatılmıştır (Mathieu, 2009).

Pregoreksiyada gebe kadınlar, sağlıklı bir bebek yetiştirmek ve vücut şekillerindeki değişikliği kabul etmek yerine gebelikte düzgün bir fiğür tutmak için gebeliğin vücut üzerindeki etkisini hafifletmeye çalışırlar (Mandera ve diğerleri, 2019).

İnce figürü moda uygun veya mükemmel olarak tanıtan medya özellikle, zayıf gebe ünlülerin fotoğraflarıyla toplumda kadınların gebe-

lik sırasında bedeninden duyduğu memnuniyetsizliği arttırmaktadır. Buda, gebelik sırasında iştahsızlık gelişmesi gibi anormal sağlık davranışlarıyla gebe kadınlarda pregoreksiya eğilimine yönlendirmektedir (Sullivan, 2010). Gebe kadınların yaklaşık %5'i yeme bozukluklarından etkilenmektedir (Babicz-Zielinska, Wadolowska ve Tomaszewski, 2013).

### **Pregoreksiyanın Risk Grupları ve Belirtileri**

Gebelik sırasında yeme bozuklukları için birincil risk faktörleri; 30 yaşın altında olmak, gebelik öncesi teşhis edilmiş yeme bozukluğu, cinsel istismar öyküsü ve geçmişte önemli bir stres veya psikolojik travmadır (Czech-Szczapa ve diğerleri, 2015).

Ayrıca yapılan bir çalışmada gebelikten önce yeme bozukluğu için tanı kriterlerini karşılamayan ancak gebelik sırasında yeme bozukluğu görülen kadınlarda cinsel ilişki zorluklarının, annelikle ilgili kararsızlığın, önceki gebeliklerde aşırı kilo alımının, gebe vücut şekli hakkındaki olumsuz yorumların, diyet öyküsünün, gebelik ve doğum sırasında yaşanan tıbbi komplikasyonların, doğum sonrası depresyonun, çocukluk istismar öyküsünün ve geçmiş psikiyatrik hastalıkların gebelikte yeme bozukluğunu tetikleyen risk faktörleri olarak gösterilmiştir (Tiller ve Treasure, 1998).

Pregoreksiya için tipik davranış, anoreksiya nevrozadaki ile aynıdır. Gebe kadınlar, vücut şekline aşırı derecede odaklanırlar, sık sık kilosunu kontrol eder ve vücut ağırlıklarını azaltmaya çalışırlar. Pregoreksiya için belirtiler arasında;

- gebelik hakkında gerçek değilmiş gibi konuşma
- genel sağlık durumu yerine aşırı kalori sayımına odaklanma
- sıkı bir şekilde diyet yapmak
- aşırı egzersiz yapma
- tek başına yemek yeme
- öğün atlama
- kendi kendini kusturma
- laksatif ilaç veya diüretik kullanma yer alır (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kuşak, 2017).

Anne ve fetüsün sağlığına potansiyel tehdit oluşturan tüm bu belirtiler, kilo alımını önlemeye yöneliktir. İkinci trimester dönemi, vücuttaki değişikliklerin en çok fark edildiği dönem olduğu için pregoreksiya belirtileri en çok ikinci trimesterde belirgin şekilde görülmektedir (Mathieu, 2009). Özellikle gebelik sırasında veya sonrasında kadınlar daha önce aşırı

olumsuz davranışlar sergilemeseler bile kilo vermek veya korumak için baskı hissedebilmektedir. Genç anneler, gebelik sırasında vücutlarındaki değişiklikleri kabullenmede giderek daha fazla sorun yaşamaktadır (Sullivan, 2010). Yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında yeme bozukluğu olan kadınlarda vücut ağırlığı memnuniyetsizliğinin değişmediği bulunurken, gebelik sırasında yeme bozukluğu olmayan kadınlarda vücut ağırlığı memnuniyetsizliğinin arttığı belirlenmiştir (Coker ve Abraham, 2015).

Yeme bozukluğu olan kadınların altta yatan bir duygusal bozukluğa sahip olma olasılığı daha yüksektir (%40'a kadar). Gebeliğin tüm stresleri (değişen vücut imajı, kilo alma, kontrol kaybı) bu kadınları gebelik sırasında ve doğum sonrası depresyona karşı daha savunmasız hale getirmektedir (Mandera ve diğerleri, 2019). Bu nedenle yeme bozukluğu olan gebelerin gebelik sırasında ve sonrasında yüksek oranda antidepresan, analjezik ve laksatif kullanımı olduğu gösterilmiştir (Harasim-Piszczatowska ve Krajska-Kuşak, 2017).

Prospektif bir kohort çalışmada, yakın zamanda veya aktif yeme bozukluğu olan kadınların, gebelik sırasında kilo alma kaygısı, kilo verme isteği ve gebelik sırasında çok fazla kilo aldığına inanma gibi vücut şekli ile ilgili daha fazla endişeli olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada yakın zamanda veya aktif yeme bozukluğu olan kadınların gebelik sırasında yeme bozukluğu öyküsü olmayan gruba göre daha fazla diyet ve egzersiz yaptığı, daha fazla müshil kullandığı ve kendi kendine kusma davranışı olduğu ve yeme bozukluğu olan grubun 32. gebelik haftasında diyet yapma olasılığının 5 kattan fazla olduğu saptanmıştır (Micali, Treasure ve Simonoff, 2007).

### **Pregoreksiyanın Komplikasyonları**

Yeme bozukluğu olan gebe kadınlarda olası klinik şikayetler; 20. gebelik haftasından sonra hiperemesis gravidarum, kilo alımının olmaması, depresyon belirtileri veya diyet yapmalarıdır (Tuncer ve diğerleri, 2020).

Hiperemesis gravidarum, kilo kaybına (vücut ağırlığının %5'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı, kusma, dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit-baz dengesizliği ile seyreden gebelikte bulantı ve kusmasının ağır formudur (Özdemir, Bodur, Nazik ve Nazik, 2010). Geçmişte veya şu an yeme bozukluğu olan gebe kadınlarda hiperemesis gravidarum riski, yeme bozukluğu olmayan gebe gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Kouba, Hällström, Lindholm ve Hirschberg, 2005).

Gebelikte kusma iştahı ve besin alımını olumsuz etkilemektedir. Yeterli beslenme, yeme bozukluğu olan gebe kadınlar için zaten zorken, kısıtlayıcı tip yeme bozukluğu olan gebelerde kusma davranışının neden olduğu yiyecek isteksizliği ile gebelerin tolere edilebileceği yiyeceklerin



çeşitliliği çok daha dar olmaktadır (Newton ve Chizawsky, 2006; Watson ve diğerleri, 2014).

Gebelik sırasında zayıf olmak için yetersiz beslenmek demir eksikliği anemisi gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Demir eksikliği anemisi gebelik sırasında ruh sağlığı durumunu etkilemektedir ve doğum sonrası depresyona neden olmaktadır. Gebeliğin vücut üzerindeki etkisini hafifletmeye yönelik davranışlar ayrıca kadınlarda dehidrasyona, gebelik diyabetine, hipertansiyona, bozulmuş kemik mineralizasyonuna neden olmaktadır.(Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kuşak, 2017; Mander ve diğerleri, 2019).

Gebelikte yetersiz beslenmeye, kusma veya laksatif kullanımına bağlı olarak elektrolit dengesi (hipokalemi, hiponatremi) bozulur ve dehidrasyonun bir sonucu olarak kan üre nitrojen (BUN) düzeyinin yükselmesine neden olur (Newton ve Chizawsky, 2006).

Gebelikte, yetersiz beslenmenin sonucunda plasentanın daha zayıf gelişimi, uterus duvarından ayrılması ve zarar görmesi daha sık görülmektedir. Ayrıca gebelikte düşük vücut ağırlığına sahip kadınlar, amniyotik sıvı enfeksiyonuna ve erken membran rüptürüne daha yatkındır, bu da erken doğuma (özellikle beden kütle indeksi  $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) ve hatta düşüğe neden olabilmektedir (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kuşak, 2017). Bunların yanı sıra, gebelik sırasında yeme bozukluğu olan kadınlarda, erken kasılmanın başlaması, doğumun ilk evresinin kısa sürmesi, erken doğum ve perinatal ölüm gibi doğumla ilgili olumsuz sonuç riski de daha yüksektir (Arnold, Johnson, Mahon ve Agius, 2019). Gebelik sırasında anoreksiya nervoza semptomları gösteren kadınların herhangi bir yeme bozukluğu öyküsü olmayan gebelere göre sezaryen doğumuna ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sezaryen ameliyatı, enfeksiyon, kanama, trombüs oluşumu ve anestezi komplikasyonları gibi operatif komplikasyon riskini artırmaktadır (Bulik ve diğerleri, 1999).

Pregoreksiyadan muzdarip gebe kadınlar genellikle kız bebek doğumu yapmaktadırlar. Bu olgu, erkek fetüslerin yetersiz beslenmeye veya intrauterin stres faktörlerine karşı daha yüksek duyarlılıklarından dolayı erkek fetüslerin daha yüksek bir gebelik kaybıyla ilişkilendirilmektedir (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kuşak, 2017).

Pregoreksiyada en ciddi sonuçlar fetüsle ilgilidir. Gebelikte özellikle son üç ayda ciddi yetersiz beslenme yaşandığında ölü doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek veya bebek ölümü riski artmaktadır (Tuncer ve diğerleri, 2020). Yeme bozukluğu öyküsü veya aktif yeme bozukluğu olan kadınlar, gebelik yaşına göre küçük bebek, spontan düşük, düşük doğum ağırlıklı bebek, daha küçük baş çevreli bebek, 5. dakikada düşük Apgar skoru ve perinatal ölüm gibi daha yüksek gebelikle ilgili komplikasyon

riskine sahiptirler (Arnold ve diğeri, 2019; Tuncer ve diğeri, 2020).

Yapılan bir çalışmada, yeme bozukluğu öyküsü olan kadınlarda düşük doğum ağırlıklı bebek olma riskinin yeme bozukluğu olmayan kadınlara kıyasla iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yeme bozukluğu olan kadınlarda erken doğum ve gebelik yaşına göre küçük bebek olma riskinin yeme bozukluğu olmayan kadınlara göre sırasıyla % 70 ve % 80 daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Sollid, Wisborg, Hjort ve Secher, 2004).

Yeme bozukluğu olan kadınlardan doğan prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler de hipoglisemi, hipotermi, artmış enfeksiyon riski, olumsuz nörolojik etkiler ve ölüm gibi sağlık sorunları açısından yüksek risk altındadır. Düşük doğum ağırlıklı doğan bebekler daha sonraki yaşamlarında özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara yatkınlıkları daha yüksektir (Triunfo ve Lanzon, 2015).

Gebelik sırasında kadınların yetersiz beslenmesinin sonucunda mikro besin eksikliğine bağlı olarak bebekler nöral tüp defektine, bilişsel gelişimin bozulmasına, solunum sıkıntısına ve beslenme zorlukları gibi gelişimsel kusurlara daha yatkındır (Arnold ve diğeri, 2019)

Pregoreksiyalı bir kadının en tehlikeli davranışı diüretik ve müshil alıyor olmasıdır. Bu gelişmekte olan fetus üzerinde fiziksel ve zihinsel gelişiminin bozulmasına ve spontan düşüklere neden olabilmektedir (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kuşak, 2017). Ayrıca gebelik sırasında yapılan yoğun fiziksel egzersizler, uterusu kan akışının azalmasına, fetüse yetersiz oksijen gelmesine, uzun süreli aerobik tip egzersize yanıt olarak yüksek fetal sıcaklığa, düşük doğum ağırlığına, düşük yapmaya veya erken doğuma neden olmaktadır (Sullivan, 2010).

Genel olarak kanıtlar, gebelikteki yeme bozukluklarının anne ve bebeğin sağlığı için tehlikeli olduğunu göstermektedir. Bu sadece bebek için kısa vadeli bir risk oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda yeme bozuklukları çocuğun gelecekteki sağlığını ve yeme bozukluğu geliştirme olasılığını da etkilemektedir (Sullivan, 2010; Triunfo ve Lanzon, 2015).

### **Diyetisyen Yaklaşımı**

Gebe kadınlarda yeme bozukluklarının tedavisi multidisipliner bir şekilde yürütülmektedir ve ekipte bulunan diyetisyenin ekip üyeleriyle iş birliği içinde çalışması önemlidir (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kuşak, 2017).

Gebelikte yeme bozukluklarının erken teşhisi ve tedavisi için yeme bozuklukları için özel olarak tasarlanmış SCOFF anketi ile gebelikte yeme bozukluklarının taranması yapılmalıdır. İlk kez 1999 yılında oluşturulmuş

olan SCOFF ölçeğinin tamamı beş sorudan oluşmaktadır ve ölçeğe sorulardan seçilen harfler alınarak SCOFF adı verilmiştir. Aydemir ve arkadaşları ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını 2015 yılında yapmış ve ölçek ismini REZZY olarak belirlemişlerdir (Aydemir, Köksal, Yalin Sapmaz ve Yüceyar, 2015). Ayrıca gebe kadınlarda yeme bozukluklarının teşhisinde, doğru şekilde kilo alıp almadığını değerlendirmek için vücut ağırlıklarının kontrolü de önemlidir.

| <b>REZZY yeme bozuklukları ölçeği</b>   |
|---|
| <b>1. Rahatsız edici şekilde tok hissettiğiniz için kendinizi kusturuyor musunuz?</b>         |
| <b>2. Ne kadar yediğiniz konusunda kontrolü kaybettiğiniz için Endişeleniyor musunuz?</b>     |
| <b>3. Son zamanlarda üç ayda altı kilogramdan fazla Zayıfladınız mı?</b>                      |
| <b>4. Başkaları çok Zayıf olduğunuzu söylediği halde şişman olduğunuza inanıyor muydunuz?</b> |
| <b>5. Yemeğin hayatınıza hükmettiğini düşünüyor musunuz?</b>                                  |

Diyetisyen, gebe kadınları yeme bozuklukları ve etkileri konusunda eğitmelidir. Bu eğitim, gebelik sırasında sağlıklı beslenmenin önemi, düşük vücut ağırlığının anne ve bebek üzerindeki etkileri, kusma, müshil kullanımı ve aşırı egzersiz gibi davranışların olumsuz etkileri hakkında bilgileri içermelidir (Harasim-Piszczatowska ve Krajewska-Kulak, 2017; Tuncer ve diğerleri, 2020).

Diyetisyenin gebelikte yeme bozukluğunda birincil görevi, gebelik sırasında beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin kalıcı hale getirerek yeterli enerji ve besin alımını ve optimal kilo alma yönetimini sağlamaktır. Dolayısıyla diyetisyen, hastayla düzenli görüşmeler yaparak gebeliğe uygun diyeti planlamalı ve hastanın kurduğu cümlelerden yola çıkılarak her seansın eğitim konusu belirlenmelidir (Arnold ve diğerleri, 2019).

Diyetisyen, yeme bozukluğu olan gebelerde besin tüketimlerini çok ayrıntılı almalıdır ve hastalardan günlük besin tüketimlerini kaydetmelerini isteyerek diyetinin içeriğinin yeterli olup olmadığına ya da kafein gibi iştahı azaltan besinleri içerip içermediğine dikkat etmelidir (Sullivan, 2010).

Gebelik boyunca olduğu gibi doğum sonrası dönemde de takip edilmeli ve annenin emzirmesi desteklemelidir. Gerekli görüldüğü takdirde beslenme eğitimleri yinelenmelidir.

### **Vaka** (Dinas ve diğeri, 2008)

Bayan MK, 23 yaşında ilk gebeliği ve kadın doğum acil servisine ka-sılma öyküsü ile 28 haftalık gebe olarak başvuru yapıyor.

Değerlendirme de kasılmalar ve 3 cm servikal genişleme ile erken doğum eyleminde olduğu görülüyor. Kendini kötü hissediyor, güçsüz, yar-dım almadan yürüyemiyor ve açıkça zayıf görünüyor.

Preterm eylem protokolüne göre tokolitikler (rektum başına indome-tazin + intravenöz ritodrin ve betametazon) uygulanıyor ve yüksek riskli gebelik ünitesine yönlendiriliyor. Yapılan tedavi sonucunda kasılmaları iki saat sonra azalıyor.

1,55 cm boyunda, 40 kg ağırlığında ve 17 kg/m<sup>2</sup> beden kütle indeksi-ne sahip olduğu belirleniyor. Kapsamlı tıbbi değerlendirmeler sonucunda mikrositik hipokromik anemisi olduğu görülüyor. Psikiyatrik değerlendiri-me sonucunda, kocasının işsiz ve evliliğinden memnun olmadığını itiraf ediyor ve stresli bir aile ortamı ile ilişkili olduğu düşünülen gebelikle tetik-lenmiş anoreksiya nevroza hem de depresyona sahip olduğu belirleniyor. Hastanede kaldığı süre boyunca diyetisyen ve hekimlerden oluşan bir ekip tarafından takip ediliyor.

Tedavi olarak intravenöz sıvılar, oral demir takviyeleri ve multivita-minler veriliyor. Önemli bir çabanın ardından günde yaklaşık 1000-1200 kalori alımı sağlanıyor ancak fetüsün gebelik haftasına göre küçük olduğu görülüyor. Bu nedenle gebeliğin mümkün olduğu kadar uzun süre yoğun gözetim altında devam ettirilmesine karar veriliyor.

Yaklaşık 7 hafta hastanede kaldıktan sonra 35. gebelik haftasında nor-mal doğum eyleminin başlamasıyla 2,08 kg ağırlığında ve Apgar skorları 1. dakikada 7 ve 5. dakikada 9 olan canlı bir kız bebek doğuruyor. Annenin doğumdan hemen sonra 39 kg olduğu belirleniyor. Doğum sonrası komp-likasyon olmuyor ancak multidisipliner ekibin çabalarına rağmen anorek-siya nervozada herhangi bir düzelme olmadan yeme bozukluğu devam etmektedir.

**KAYNAKLAR**

- Arnold, C., Johnson, H., Mahon, C. ve Agius, M. (2019). The effects of eating disorders in pregnancy on mother and baby: A review. *Psychiatra Danubina*, 31, S615–S618.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed American Psychiatric Association; Washington
- Aydemir, Ö., Köksal, B., Yalin Sapmaz, Ş. ve Yüceyar, H. (2015). Kadın üniversite öğrencilerinde REZZY yeme bozuklukları ölçeği Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerliliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16, 31–35. doi:10.5455/apd.174219
- Babicz-Zielinska, E., Wadolowska, L. ve Tomaszewski, D. (2013). Eating disorders: Problems of contemporary civilisation - A review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 63(3), 133–146. doi:10.2478/v10222-012-0078-0
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Fear, J. L., Pickering, A., Dawn, A., & McCullin, M. (1999). Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 60(2), 130-137. doi: 10.4088/jcp.v60n0212
- Coker, E. ve Abraham, S. (2015). Body weight dissatisfaction before, during and after pregnancy: a comparison of women with and without eating disorders. *Eating and Weight Disorders*, 20(1), 71–79. doi:10.1007/s40519-014-0133-4
- Czech-Szczapa, B., Szczapa, T., Merritt, T. A., Wysocki, J., Gadzinowski, J., Ptaszyński, T. ve Drews, K. (2015). Disordered eating attitudes during pregnancy in mothers of newborns requiring Neonatal Intensive Care Unit admission: A case control study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 28(14), 1711–1715. doi:10.3109/14767058.2014.966675
- Dinas, K., Daniilidis, A., Sikou, K., Tantanasis, T., Kamas, S. ve Tzafettas, J. (2008). Anorexia nervosa in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstetric Medicine*, 1(2), 97–98. doi:10.1258/om.2008.080026
- Harasim-Piszczatowska, E. ve Krajewska-Kułak, E. (2017). Pregoreksja - ano-reksja kobiet ciężarnych. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 13(3), 363–367. doi:10.15557/PiMR.2017.0038
- Kouba, S., Hällström, T., Lindholm, C. ve Hirschberg, A. L. (2005). Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstetrics and Gynecology*, 105(2), 255–260. doi:10.1097/01.AOG.0000148265.90984.c3
- Mandera, A., Pawlikowska, A., Szuster, M., Calkoksinski, A., Kostrzewska, P. ve Majewski, M. (2019). The pregorexia: Anorexia during the pregnancy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 9(5), 137–144.
- Mathieu, J. (2009). What Is Pregorexia? *Journal of the American Dietetic Association*, 109(6), 976–979. doi:10.1016/j.jada.2009.04.021

- Micali, N., Treasure, J. ve Simonoff, E. (2007). Eating disorders symptoms in pregnancy: A longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(3), 297–303. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.05.003
- Newton, M. S. ve Chizawsky, L. L. K. (2006). Treating vulnerable populations: The case of eating disorders during pregnancy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 27(1), 5–7. doi:10.1080/01674820500451517
- Özdemir, F., Bodur, S., Nazik, E. ve Nazik, H. (2010). Hiperemezis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerin Sosyal Destek Düzeyinin Belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin/Research Article TAF Prev Med Bull*, 9(5), 463–470.
- Sollid, C. P., Wisborg, K., Hjort, J. ve Secher, N. J. (2004). Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(1), 206–210. doi:10.1016/S0002-9378(03)00900-1
- Sullivan, S. (2010, Ekim). *I'm not fat, I'm pregnant: an examination of the prevalence and causation of pregorexia in Ireland*. <https://direct.mit.edu/leon/article/43/5/515-516/46911> adresinden erişildi.
- Tiller, J. ve Treasure, J. (1998). Eating disorders precipitated by pregnancy. *European Eating Disorders Review*, 6(3), 178–187. doi:10.1002/(SICI)1099-0968(199809)6:3<178::AID-ERV231>3.0.CO;2-Y
- Triunfo, S. ve Lanzon, A. (2015). Impact of maternal under nutrition on obstetric outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(1), 31–38. doi:10.1007/s40618-014-0168-4
- Tuncer, E., Gumus, A. B. ve Keser, A. (2020). The Importance of Pregorexia Awareness. *Clin Exp Health Sci*, 10, 186–190. doi:10.33808/clinexphealthsci.673306
- Watson, H. J., Torgersen, L., Zerwas, S., Reichborn-Kjennerud, T., Knoph, C., Stoltenberg, C., ... Bulik, C. M. (2014). Eating disorders, pregnancy, and the postpartum period: Findings from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Norsk Epidemiologi*, 24(1–2), 51–62. doi:10.5324/nje.v24i1-2.1758



## BÖLÜM 4

### TARİH BOYUNCA EMBRİYO ÇALIŞMALARINDAKİ GELİŞMELER VE YENİ YAKLAŞIMLAR

*Sema AVCI<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı, Antalya/Türkiye e.mail:sema.avci@  
gmail.com

## *Tarihçe*

Kısırlık yada infertilite, “bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi” olarak tanımlanmaktadır (Lindsay & Vitrikas, 2015) ve dünya çapında yaklaşık 186 milyon kişiyi etkilemektedir (Agarwal, Mulgund, Hamada, & Chyatte, 2015). Kısırlık, 1980’lerden bu yana birçok alan ve disiplinde araştırma potansiyeli hızla yükselen bir profile sahip olsada (Charis, 2005), aslında insanlık tarihi boyunca ilgi duyulan önemli bir konu olmuştur. Eski Mısırda kısırlık çiftler için gerçek bir endişe kaynağıydı. Diğer uygarlıklardan farklı olarak, kısırlık ilahi bir ceza olarak değil, teşhis ve tedavi girişimini hak eden bir hastalık olarak görülüyordu. Mısırlılar kısırlık vakalarının tamamının kadın kaynaklı olmayabileceğini düşünüyorlardı (Morice, Josset, Chapron, & Dubuisson, 1995). Eski Yunan toplumunda, Hipokrat kısırlık sorundan haberdardı ve bunu teşhis etmek için kendine has yöntemler kullanıyordu (Flemming, 2013). Ortaçağda boyuncada kısırlık ve bununla ilişkili sorunlar ele alınmış ve çözümler aranmıştır (Sharma, Saxena, & Singh, 2018). Orta Çağdan modern tarihe doğru yaklaştığımızda ise, kısırlık tedavisi de dahil olmak üzere tıp alanında bilimsel ilerlemenin kaydedildiği en dikkat çekici dönem Rönesans olmuştur (Johnston, 1963). Kısırlık sorununun aşılması, embriyo oluşumunun ve yapısının anlaşılması için bu dönemi takip eden uzun yıllar boyunca pek çok çalışma yapılsada, belki de en önemli dönüm noktalarından biri, 1779’da Spallanzani tarafından embriyonun yumurta ile sperm arasındaki fiziksel temas sonucu geliştiğinin ilk kez tespit edilmesi (Lazzaro Spallanzani, 1789).

Genel bir tanım olarak memeli embriyogenezisi, döllenme sonrası zigotun oluşması ile başlar ve anne (oosit) ve baba (sperm) gametleri, ilk embriyonik hücre olan diploid zigotu oluşturmak için birleşir (Mole, Weberling, & Zernicka-Goetz, 2020). Embriyo ile ilişkili embriyoloji bilimi ise, bir zigotun bir organizmaya dönüşmesini, doku ve organların değişen hücresel bileşimini farklı açılardan tanımlamayı amaçlar (Ghimire, Mantziou, Moris, & Martinez Arias, 2021). Memeli embriyolarının anne uterusu dışında manipüle edilmesine yönelik teknolojik gelişmeler, preimplantasyon, embriyo gelişiminin incelenmesi, memeli gelişim olaylarının tanımlanması ve uygulanabilir teknolojinin daha da geliştirilmesi (Anderson, 1985) kronolojik tarih boyunca literatürde sıklıkla araştırılmıştır. Embriyoloji alanında biriken bilgiler değerlendirildiğinde, embriyo gelişime ait moleküler mekanizmalar ve doku farklılaşma süreçleri üzerine yapılan çalışmaların aslında ortak amacının, gelişim detaylarını anlamaya yönelik evrensel bir ipucunu ortaya çıkarmak olduğunu söyleyebiliriz.

1950’lerden bugüne gelindiğinde, oosit ve sperm toplama prosedürlerine ait basamaklar rutin hale gelecek şekilde ilerledi ve embriyo kültü-



rü bazı türler için optimize edildi(Jones, 2003). Bu alandaki belki de en önemli sıçrama; Robert Edwards ve Patrick Steptoe tarafından insan IVF (in vitro fertilizasyon) uygulamasının temelini oluşturan iki gelişme ile gerçekleşti; ilk olarak, 1969'da, insan yumurtalarıyla IVF' in ilk aşamaları tanımlandı. İkincisi, insanda bölünme aşamasındaki embriyoların kültüre edilmesine ait süreç 1970'te rapor edildi (Edwards, Bavister, & Steptoe, 1969; Edwards, Steptoe, & Purdy, 1970). Ve nihayetinde bu gelişmeler sonucunda 1978 yılında ilk tüp bebek dünyaya geldi(Niakan, Han, Pedersen, Simon, & Pera, 2012).

Aslında tüp bebek prosedürü öncelikle çift taraflı fallop tüpü tıkanıklığının üstesinden gelmek için bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Prosedür; (1) yumurtanın yumurtalıklardan alınması (2) vücut dışında sperm ile döl lenmesi (3) embriyoların 3 ila 5 gün süreyle kültüre edilerek tekrar rahme transfer edilmesi adımlarını içeriyordu(Medical Advisory, 2006). Yardımcı üreme teknolojisindeki gelişmeler yıllar içinde devam etmiş, implantasyon öncesi insan embriyolarının kültürü için kullanılan koşulların anlaşılması amacı ile bir embriyonun fallop tüpü içerisindeki ortamını taklit eden birkaç adımlı protokollerin geliştirilmesi de dahil olmak üzere pek çok gelişme olmuştur(Mercader, Valbuena, & Simon, 2006; Sathananthan & Osianlis, 2010).

IVF'e alternatif uygulamalardan biri intrauterin inseminasyon (IUI)'dur. IUI, döngü başına %8,7 ile %17,1 arasında bildirilen gebelik başarı oranlarına rağmen, daha düşük invazivliği ve maliyeti nedeniyle genellikle IVF'den önce denenir. Bilateral tubal obstrüksiyon vakalarında kullanılamaması ve IVF'e kıyasla %21 ile %29 arasında olduğu tahmin çoğul gebelik riskinin kontrol edilmesindeki zorluklar bu uygulamanın olumsuz yönleri olarak kabul edilebilir (Medical Advisory, 2006).

Gebeliğin ilerlemesi için embriyonun doğru şekilde yerleşmesi önemli bir gerekliliktir. İmplantasyon sırasında gebelik sürecinde yer alan dokular arasındaki karşılıklı konuşma sürecinin tam olarak açıklanamaması, hala araştırılması gereken bir gizem olarak saklı kalmaktadır. Özellikle farelerde olmak üzere memeli embriyo gelişimi üzerine yapılan çalışmalar, erken memeli gelişim yolları hakkında kritik bilgiler sağlamıştır. Bununla birlikte, yetişkin hayvan modellerinde uygulanan deneysel implantasyon modelleri, insan implantasyon süreci ile eşleştirilmek zorundadır. Çünkü implantasyon mekanizması, memeli grupları arasında farklılık gösterir(-Niakan et al., 2012; Ojosnegros, Seriola, Godeau, & Veiga, 2021; Wagner, Kin, Muglia, & Pavlicev, 2014) ve uygulamalar bazı sınırlamalar nedeniyle doğrudan insanlarda gerçekleştirilemez(Ojosnegros et al., 2021). IVF tedavileri ile birlikte infertiliteye ilişkin pek çok probleminin üstesinden gelinmesi sağlanabilmiştir. Şiddetli infertilite vakalarında, özellikle germ hücre miktarı ve kalitesinin tehlikeye girdiği durumlarda, gebe kalma şan-

sını artırmak için üremeye yardımcı teknikler kullanılabilir(Cedars, 2015). Bununla birlikte, IVF’i takiben ortalama canlı doğum oranları, transfer edilen embriyo başına hala sadece %30 civarındadır. Hem doğal gebelik hem de IVF’e bağlı gebelik istatistikleri, implantasyonun insan üremesi için kritik bir adım olduğunu göstermektedir(Pandian, Gibreel, & Bhattacharya, 2015). Bu nedenle, bu alanda daha fazla araştırmaya hala ihtiyaç vardır.

### ***İnsan ve Fare Embriyoları Arasındaki Gelişimsel Farklar***

İnsan ve fare embriyoları, implantasyon öncesi gelişim sırasında morfolojik olarak benzer görünmektedir; bununla birlikte, moleküler düzeyde ve gelişimsel zamanlamadaki farklılıklar daha sonraki aşamalarda izlenen değişimlerin temelini oluşturmaktadır(Niakan et al., 2012). İnsanlarda, adezyon ve implantasyon süreci polar trofektoderm tarafından yürütülür ve embriyonik 7. ve 8. günler arasında gerçekleşir. Farede ise, adezyon sürecine mural trofektoderm aracılık eder ve embriyonik 4.5 ile 5. gün arasındadır(Mole et al., 2020). Gelişim ilerledikçe insan embriyoları, kompaksiyon ve blastosist oluşumu zamanlamasında fare embriyolarının gerisinde kalır. Ayrıca, insan embriyolarının implantasyondan önce en az bir ek hücre bölünmesi turu geçirir (fare blastokistlerinde 164 hücre aşamasına kıyasla insan blastokistlerinde yaklaşık 256 hücre aşaması)(Niakan et al., 2012). Yine insanlarda implantasyonun yanısıra plasental gelişim süreçleri de farede farklıdır(Norwitz, Schust, & Fisher, 2001; Simmons, Fortier, & Cross, 2007). Farede pro-amniyotik boşluğun oluşumu, insan embriyosundan önemli ölçüde farklıdır ve iki aşamalı bir süreci gerektirir. İlk adım, fare ve insan arasında korunur ve epiblast içinde rozet formasyonu oluşumunu içerir. İkinci adım, yalnızca farede meydana gelir ve embriyonun proksimal bölgesinde ekstra-embriyonik ektodermin apikal invajasyonu yoluyla ikinci bir boşluğun oluşumu ile ilişkilidir(Mole et al., 2020; Wallingford, Angelo, & Mager, 2013). Fare ve insan morfogenezi, soy ayrımının zamanlamasındaki farklılıklara rağmen, implantasyondan önce dikkate değer benzerlikler gösterir ancak implantasyon sonrası dönemde pek çok yönden farklıdır. Bu nedenle, insan morfogenezini yöneten ilkeler, yalnızca farede yapılan çalışmalarla tahmin edilemez ve embriyonik gelişimin doğrudan araştırılmasını gerektirir. Ne var ki, 14 gün kuralı ile bu noktadan sonra insan embriyolarının kültürü yasaklı olduğundan, bu durum gastrulasyon sırasında epiblast modelleme ve germ tabakası oluşumu süreçleri için hala bir zorluk teşkil etmektedir. (Mole et al., 2020). Tüm bu farklılıklara rağmen, fare modelleri, genel olarak preimplantasyon, embriyonik gelişim ve anne-zigot arasındaki moleküler mekanizmaların anlaşılması ile ilgili zengin bir veri kaynağıdır. Özellikle, anne ve zigot arasındaki etkileşimi kontrol eden birçok gelişimsel mekanizma farelerde ve insanlarda benzerdir. Bu nedenle, erken insan gelişiminin kontrolü ile ilgili yararlı

bilgiler sağlamak, yumurtalık stimülasyon protokollerinin yeterliliğini değerlendirmek, teşhis araçları geliştirmek ve insanlarda planlanacak gelecekteki araştırmalarda veri sağlamak amacı ile fare modelleri hala kullanılmaktadır(Tesarik, 2022).

### ***Embriyo Seçimi***

IVF için embriyo seçimi, döllenmiş oositler olan embriyoların niteliklerinin değerlendirilmesi ve sonraki transfer veya kriyoprezervasyon için bir hasta kohortunda mevcut olan en iyi embriyonun seçilmesi sürecidir(Kragh & Karstoft, 2021). Çoğunlukla, embriyoların gelişimsel olgunluğuna subjektif bir değerlendirme ile karar verilmektedir. Bazı çalışmalar bir embriyonun gelişimsel olgunluğunu kantitatif olarak ölçmek için invazif olmayan bir yöntem olarak ışık kaynaklı dielektroforez kullanımını önermektedir. Embriyonun gelişimsel olgunluğunu kantitatif olarak ayırt etmek için transfer öncesi embriyoların elektriksel özelliklerinden yararlanan bu yöntemle, optimal olmayan besiyeri ortamında kültürlenmiş morfolojik olarak farksız embriyolar içerisinde, gelişimsel olarak en olgun embriyoların seçilmesini hedeflenmekte ve test sonrası, embriyolar in vitro olarak normal gelişimlerine devam etmektedir(Valley et al., 2010). Embriyo seçimi, embriyo morfolojisi ve gelişim hızı ile yakından ilişkilidir. Pozitif seçim kriterleri, blastomerlerin sayısını, çoklu nükleasyonun olmamasını, iki hücre aşamasına erken geçişi ve embriyolarda düşük hücre fragment yüzdesini içerir(Sakkas, Percival, D'Arcy, Sharif, & Afnan, 2001). Hamilelik ve implantasyon oranlarını artıran diğer faktörler arasında blastosöl durumu yer alır. Bir bilgisayar algoritması ile birlikte sıralı bir embriyo değerlendirme modeli pek çok farklı faktörü hesaba katarak seçim için kullanılmaktadır ve bazı çalışmalar vakaların yüzde 86'sında embriyo gelişimi için blastokistlerin başarı ile seçebildiğini bildirmektedir(Neuber, Mahutte, Arici, & Sakkas, 2006). Morfolojik kriterlerin ötesindeki güncel gelişmeler, kültür ortamındaki embriyoların metabolik parametrelerini de dikkate almaktadır. Bu metabolik belirteçler, embriyolar tarafından kültür ortamında artmış glikoz alımını(Gardner, Lane, Stevens, & Schoolcraft, 2001), yüksek asparagin, azalmış piruvat(Conaghan, Hardy, Handyside, Winston, & Leese, 1993), glisin ve lösin seviyelerini(Brison et al., 2004) içerir. Amino asitler embriyo kültür ortamının ayrılmaz bileşenleri haline gelmiş ve bunların varlığı, son on yılda gözlemlenen insan IVF'inin başarı oranlarındaki artışlarla ilişkilendirilmiştir(Gardner, 2008). Ancak, kültür ortamında amino asitlerin 37°C' de kendiliğinden deamine olması yada embriyo tarafından metabolize edilmesi sonucu amonyum oluşur. Amonyumun ortaya çıkışı zamanla ilişkili bir fenomendir ve embriyo fizyolojisini, gelişimini, canlılığını tehlikeye atabilir. Kompaksiyon öncesi embriyo gelişimi, her iki türde de amonyum varlığından olumsuz etkilenmiştir. Bu veriler, bölünme aşamasındaki embriyonun çevresel faktörlere duyarlı ol-

duğunu gösterir(Gardner, Hamilton, McCallie, Schoolcraft, & Katz-Jaffe, 2013). Hem farelerde hem de insanlarda, kültürde artan amonyum varlığı çok sayıda genin anormal ekspresyonuna neden olur(Giritharan et al., 2007).

Diğer yandan, embriyo metabolizmasının ve gelişiminin değerlendirilmesinde mitokondri önemli bir organeldir. İnsan embriyolarında preimplantasyon aşamaları boyunca mitokondriyal membran potansiyelindeki (deltapsim) değişiklikler incelendiğinde; fare zigotları ve erken embriyolarda, artan bölünme ile deltapsim oranında ilerleyici bir artış görülmüştür. İnsanda sekiz hücreli embriyolarda, artan embriyo parçalanma dereceleriyle birlikte yüksek yada düşük polarize mitokondri oranının arttığı, mitokondriyal membran potansiyelinin preimplantasyon boyunca aşamalı olarak değiştiği ve deltapsimdeki anormal bir kaymanın, azalan embriyo gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur(Acton, Jurisicova, & Casper, 2004).

Son yıllarda yapay zeka (AI), embriyo mikroskopi görüntülerinden gerekli bilgileri süzerek embriyo sıralamasını ve seçim prosedürünü iyileştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. AI modelleri, başarılı bir hamilelik elde etme şansı en yüksek olan embriyoları belirleme yetenekleri ile değerlendirilir(Kragh & Karstoft, 2021). IVF otomasyonu ve AI tabanlı çözümlerde yapay zeka desteği, karar verme sürecinde özneliği en aza indirerek, doğru algoritmalar sunmaya dayalı bir verimlilik artışı sağlayabilmektedir. IVF’de bir embriyonun gelişim aşamalarını değerlendirebilen, bunlara açıklama noktasında her biri değişen başarı derecelerine sahip derin öğrenme teknolojisinin uygulanmalarına yönelik çok sayıda yaklaşım bulunmaktadır(Louis et al., 2021).

IVF’deki hızlı gelişmelere rağmen, gebelik oranları önemli ölçüde artmamıştır ve bu uygulamalar sırasında karşılaşılan en büyük sorunlardan biri yüksek çoğul gebelik oranlarıdır. Bu nedenle, transfer edilebilir bir embriyonun yaşayabilirliğini belirlemek için daha iyi kriterler gereklidir. Ancak oosit seçim aşamasında kullanılan invaziv olmayan yöntemlerin (ekstrasitoplazmik ve intrasitoplazmik morfoloji) çok az prognostik değeri olduğu kanıtlanmıştır. Son zamanlarda, foliküler vaskülarizasyonun oosit gelişimsel kaderini öngördüğü ve onu seçim için iyi bir ilk adım yaklaşımı haline getirdiği gösterilmiştir. Özetle, transfer için en iyi embriyonun seçilmesi, yardımcı üreme tekniklerinin farklı aşamalarında yapılan seçimlere dayanması gereken bir karardır(Borini et al., 2005; Choi, Lee, & Kim, 2023).

## **Riskler ve Avantajlar**

İn vitro olgunlaşma programı (IVM), 1980’lerin sonlarından itibaren immatür oositlerin büyümesini ve olgunlaşmasını desteklemek için bir

kültür tekniği olarak geliştirmiştir. IVM programının oluşturulması birçok açıdan avantaj sağlayabilir. Erken yumurtalık yetmezliği (POF) veya polistik yumurtalık sendromu (PCOS) gibi doğuştan veya doğum sonrası üreme bozukluklarına sahip hastalar, IVM ve IVF sistemlerinden elde edilen canlı embriyoların transferiyle oranları düşük olmakla birlikte gebelik elde edebilmektedir. Burada dezavantaj, insan oositlerinin zayıf olgunlaşması ve implantasyon pencereleri ile senkronizasyonun bozulmasından kaynaklanabilir. Son zamanlarda, uygun sitoplazmik olgunlaşma için FSH/hCG veya optimal maturasyon metodlarının kullanılması, IVM prosedürlerinin başarı oranını iyileştirmektedir(Cha, Lee, Cho, & Yoon, 2006). Son yıllarda, insan IVF uygulamasını daha başarılı ve tolere edilebilir bir hale getirmeyi amaçlayan birkaç adım atıldı. Ortalamadan daha düşük bir ekzojen gonadotropin dozunun uygulandığı ve gonadotropin tedavisine siklusun 2 ila 7. günleri arasında başlandığı “hafif” yumurtalık stimülasyon yaklaşımı, daha hasta dostu bir IVF’e doğru önemli bir adımı temsil eder. Bununla birlikte, avantajları ve dezavantajları hakkında net bir görüş hala eksiktir, çünkü “hafif” ve geleneksel stimülasyonu karşılaştıran yalnızca birkaç prospektif randomize çalışma mevcuttur(Revelli, Casano, Salvagno, & Delle Piane, 2011). Diğer yandan; kadın sağlığı açısından değerlendirildiğinde; artan infertilite tedavilerinin başta yumurtalık kanseri olmak üzere jinekolojik kanserlerin görülme sıklığının artırabileceğine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur(D, Zokaei, Keykhaei, & Zarif Yeganeh, 2019).

IVF’e yönelik bir eleştiride, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile bağlantılı olan çoğul gebelik oranlarının artmasıdır. Bazı ülkelerde transfer edilen embriyo sayısına getirilen kısıtlamalar çoğul gebelik tehlikesini azaltmıştır(Bromer & Seli, 2008; Wang, 2011). Bu yönü ile transfer edilen embriyo sayısının kontrol edilmesine olanak sağlaması, IVF’in önemli bir avantajıdır. Birçok Avrupa ülkesinde benimsenen IVF döngülerinde isteğe bağlı tek embriyo transferi, kabul edilebilir doğum oranlarını korurken, çoğul gebelik riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. IVF’de çoklu embriyo transferi, genellikle prosedürün yüksek maliyetleri nedeniyle başarı oranlarını artırmaya yönelik baskıların sonucudur(Medical Advisory, 2006).

## **Kriyoprezervasyon ve Vitrifikasyon**

Kriyoprezervasyon üreme tıbbında önemli bir yere sahiptir(Trounson & Mohr, 1983) ve hücrelerin kriyoprezervasyonuna yönelik ilk başarılı girişimin üzerinden uzun zaman geçmesine rağmen, tüm organın dondurulmasına ilişkin çalışmalar hala geliştirilmeye muhtaçtır. İlk dondurma deneylerinin birçoğunu gerçekleştiren Smith’in öncü çalışmalarında %15 gliserolle perfüze edilen ve -20 °C’ye maruz bırakılan hamster kalpleri çözüldükten sonra ritmik bir kalp atışına devam etmiş ancak, daha düşük ısıda bu başarı sağlanamamıştır (Smith, 1956). Memeli embriyolarının don-

durulmasına ilişkin ilk başarılı raporlar ise 1972'de yayınlanmıştır. Sekiz hücreli embriyolar  $-196^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar dimetil sülfoksit (DMSO) bazlı kriyoprotektan içerisinde başarı ile dondurulmuştur(Whittingham, Leibo, & Mazur, 1972). Embriyo kriyoprezervasyonu, insan infertilitesini çözmek için IVF'in ve diğer yardımcı gebe kalma tekniklerinin standart bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. İnfertil çiftlerden elde edilen çok sayıda oosit ve embriyo bu şekilde korunabilir. Dondurulmuş embriyo, IVF'te tedavi döngülerinde başarılı gebelik oranını %1 ila 10 oranında artırabilmektedir(Trounson, 1990). Tüm embriyonun dondurulması ve ardından dondurularak çözülmüş embriyo transferinin taze embriyo transferinden daha iyi klinik sonuçlar verip vermediğinin incelendiği randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen mevcut veriler; dondurularak çözülmüş embriyo transferinin kullanımının, taze embriyo transferine kıyasla daha verimli ve daha az riskli olduğunu bildirmektedir(Zhang et al., 2018). Semen toplama ve muhafaza yöntemlerinin iyileştirilmesi için yapay zekanın kullanımı itici bir güç sağlasa da sperm kriyoprezervasyon protokollerindeki gelişme ve spermi fiilen dondurma çabaları 1800'lerin ortalarına kadar başlayamamıştır(Sharma et al., 2018).

Kriyoprezervasyonda, döllenmiş pronükleer oositler yavaş soğutma ile dondurulabilir ve erken bölünme aşamasındaki embriyolar yavaş soğutma yoluyla saklanabilir. Olgun, döllenmemiş oositlerin saklanması sırasında, soğutmaya bağlı mayoz iğinin geri dönüşsüz olarak ayrılması, zona pellusida üzerinde kriyoprotektanların ve soğutmanın negatif etkileri nedeniyle döllenme oranlarının azalması, oositlerin partenogenetik aktivasyonu, poliploidi ve anöploidi sıklığı olumsuz faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır(Trounson, 1990). Polimerler, kriyoprezervasyon sırasında meydana gelen mekanik gerilimi önleyerek embriyoları kriyoyaralanmaya karşı koruyabilirken, polivinilpirolidin, dondurma ve çözme sırasında mevcut olduğunda iki hücreli fare embriyoları için toksiktir(Dumoulin et al., 1994). Hücrelerin dondurularak saklanması onlarca yıldır rutin olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, alandaki kapsamlı araştırmalara rağmen, büyük doku ve organların kriyoprezervasyonu hala deneyseldir(Arav, 2022).

Vitrifikasyon, yavaş dondurmadan daha iyi sonuçları nedeniyle oositlerde tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Ancak yine de daha standart bir kullanım gerektirmektedir(Levi-Setti, Patrizio, & Scaravelli, 2016). Suyu buz kristalleri oluşturmadan yoğunlaştırma işlemi olan vitrifikasyon, yüksek viskozite ve soğutma/ısınma oranları ile küçük numune hacimleri gerektirir. Bu işlem kristalleşme sürecini önler ve böylece yüksek viskoziteli bir sıvının düzensiz moleküler düzenininin korunmasını sağlar. Aslında vitrifikasyon, "suyun aşırı soğutulmuş hali" olarak kabul edilebilir(Arav, 2022). Kriyoprezervasyon işlemi ise sıcaklık düşerken buz kris-

tali büyümesini kendiliğinden tetikleyebilen nükleer faktörler içerir(Arav, Friedman, Natan, Gur, & Shani, 2017; Saragusty & Arav, 2011). Oositler, kriyoprezervasyon işlemi açısından sperm veya embriyolardan çok farklıdır. Memeli oositinin hacmi, spermatozoiden daha büyüktür, bu nedenle soğumaya karşı çok hassas ve hücre içi buz kristali oluşumuna karşı oldukça duyarlıdır. Bu, yavaş soğutma sırasında bile önemli bir sorundur. Bu nedenle küçük hacimli kriyoprezervasyon ve vitrifikasyon durumunu sağlamak için çok hızlı soğutma ile birleştirilmiş yüksek kriyoprotektan konsantrasyonu veya yalnızca hücre dışı matriste buz kristali oluşumunu sağlamak için daha düşük kriyoprotektan konsantrasyonu ve kontrollü soğutma hızı önerilen yöntemler arasındadır(Saragusty & Arav, 2011). Oosit vitrifikasyonundan sonra gerçekleşen ilk doğum 1999'da rapor edildi, ancak uzun yıllar boyunca yavaş dondurma en çok uygulanan metodoloji olarak kullanımını sürdürmektedir(Kuleshova, Gianaroli, Magli, Ferraretti, & Trounson, 1999; Levi-Setti et al., 2016).

## **Embriyo Kültürü ve Kök Hücre Bazlı Çalışmalar**

Embriyonik kök hücreler, embriyonik blastokistin iç hücre kütlelerinden (ICM) türetilen, in vitro pluripotent hücrelerdir. Pluripotensleri bilinen bu hücreler, hem in vitro hem de in vivo olarak üç embriyonik germ tabakasına farklılaştırılabilir. Fare ve insan embriyonik kök hücreleri arasındaki birçok biyokimyasal farklılık ve kültür gereksinimi olmasına rağmen hem fare hem de insan embriyonik kök hücrelerinin ortak bir özelliği, embriyoid cisimler olarak adlandırılan sferoid yapılara dönüşebilme kapasiteleridir. Epitelyal-mezenkimal geçişteki sınırlılıklarına rağmen embriyoid cisimler erken gelişimin çeşitli yönlerini özetlemekte bu nedenle hem fare hem de insanda istenilen bir hücre tipine dönüşümü amaçlayan çeşitli çalışmalar içinde bir ilk adım olarak kabul edilmektedir(Conley, Young, Trounson, & Mollard, 2004; Sozen et al., 2018).

Carnegie Enstitüsü'ndeki insan örneklerine ait ilk histolojik incelemelerden elde edilen temel bilgilere ek olarak, embriyonun kültüre edilme yöntemlerindeki gelişmeler, kapalı bir kutu olarak değerlendirilen implantasyon ve implantasyon sonrası gelişimin erken aşamalarının analizini mümkün kılmıştır. Bu nedenle, insan embriyosunun doğrudan araştırılmasının yanı sıra kök hücre tabanlı modellerin uygulanması, yeni bir organizma oluşturmak için insan embriyogenezinin altında yatan morfogenetik, moleküler ve sinyal mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi sağlama yönü ile faydalı olacaktır(Mole et al., 2020).

İmplantasyon öncesi insan gelişimini anlamak, üremeye yardımcı teknikler ve insan embriyonik kök hücre (hESC) bazlı tedaviler için önemli çıkarımlar sağlayacaktır. Bununla birlikte, invazif olmayan görüntüleme tekniklerindeki ve moleküler ve genomik teknolojilerdeki son gelişmeler,

insan gelişiminin bu büyüleyici aşamasına ilişkin anlayışımızı artırmaya yardımcı olmuştur(Niakan et al., 2012).

Sekiz hücreli aşamaya kadar tek bir fare blastomeri, tam bir embriyo oluşturabilir. Buradan yola çıkarak, laboratuvarında kültürlenmiş hücrelerin kapasiteleri tam olarak bilinmemekle birlikte, genişletilmiş pluripotent kök hücrelerden başlayarak, soy ayrımı ve kendi kendine organizasyon yoluyla embriyo benzeri yapıların üretilmesini sağlayan 3D farklılaşma sistemi oluşturmaya yönelik çalışmalar mevcuttur. Embriyo benzeri yapılar erken embriyogenezi incelemek için benzersiz bir ortam sağlamakta ve kültürlenmiş hücreler aracılığı ile canlı sentetik embriyolar oluşturmanın yolunu açmaktadır(Li et al., 2019). Bu tür modellerin yaratılması, implantasyon öncesi ve sonrası gelişimdeki temel süreçleri incelemek için muazzam bir potansiyel sunarken, aynı zamanda insan embriyoları ile ilişkili farklı görüşler nedeniyle etik açıdan tartışmalı konularıda beraberinde getirmektedir. Embriyo benzeri yapılar ile ilgili araştırmaların nasıl nitelendirileceğine ve düzenleneceğine dair çerçeveler henüz net değildir(Pereira Daoud et al., 2020).

Yine ileri anne yaşı veya diyabet hastası olan kadınlarda doğurganlığın sağlanmasına yönelik olarak mitokondriyal DNA transferini kullanmanın bir alternatifi olan kişiselleştirilmiş kök hücrelerin üretimi ve somatik hücre nükleer transferinin terapötik kullanımı halihazırda mitokondriyal DNA hastalıkları için yeni bir tedavi seçeneği olarak sunulduğunda, etik zorluklar önemli bir engel teşkil etmektedir(Reznichenko, Huyser, & Pepper, 2016).

Embriyo seçimi ve transfer tekniklerindeki iyileştirmeler yaşam periyodumuz içerisinde bilimsel yöntemleri uygulama becerisi artan insanoğluna infertilite ve embriyo transferi konusunda her geçen gün bir yenilik ve iyileştirmeyi literature ekleme fırsatını sunacak olsa da, araştırma için insan embriyolarının bağışlanmasıyla ilgili önemli etik hususların varlığı ve yakın zamanda bu alanda gerçekleşen özel prosedürler(Kalista, Freeman, Behr, Pera, & Scott, 2011), uygulamaya yönelik bazı sınırlılıkların söz konusu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle optimize edilmiş sistemlerin kullanımı düşük gelişimsel yetkinliğe sahip oositlerin atılmasıyla ilgili etik kaygıları ve insan embriyolarının manipülasyonunun kötüye kullanılmasıyla ilgili endişeleri de azaltacaktır(Cha et al., 2006). Zaman içerisinde tedavi ve araştırma süreçlerine dahil olan yeni prosedürlere bağlı olarak, belkide uzun dönemde bu alanda en çok konuşulacak ve tartışılacak konular, bu yöntemlerin etik açıdan oluşturacağı sorunların belirlenmesi ve çözüm süreçlerine yönelik olacaktır.



**REFERANSLAR**

- Acton, B. M., Jurisicova, A., Jurisica, I., & Casper, R. F. (2004). Alterations in mitochondrial membrane potential during preimplantation stages of mouse and human embryo development. *Mol Hum Reprod*, *10*(1), 23-32. doi:10.1093/molehr/gah004
- Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*, *13*, 37. doi:10.1186/s12958-015-0032-1
- Anderson, G. B. (1985). Manipulation of the mammalian embryo. *J Anim Sci*, *61 Suppl 3*, 1-13. doi:10.1093/ansci/61.supplement\_3.1
- Arav, A. (2022). Cryopreservation by Directional Freezing and Vitrification Focusing on Large Tissues and Organs. *Cells*, *11*(7). doi:10.3390/cells11071072
- Arav, A., Friedman, O., Natan, Y., Gur, E., & Shani, N. (2017). Rat Hindlimb Cryopreservation and Transplantation: A Step Toward "Organ Banking". *Am J Transplant*, *17*(11), 2820-2828. doi:10.1111/ajt.14320
- Borini, A., Lagalla, C., Cattoli, M., Sereni, E., Sciajno, R., Flamigni, C., & Coticcchio, G. (2005). Predictive factors for embryo implantation potential. *Reprod Biomed Online*, *10*(5), 653-668. doi:10.1016/s1472-6483(10)61675-6
- Brison, D. R., Houghton, F. D., Falconer, D., Roberts, S. A., Hawkhead, J., Humpherson, P. G., . . . Leese, H. J. (2004). Identification of viable embryos in IVF by non-invasive measurement of amino acid turnover. *Hum Reprod*, *19*(10), 2319-2324. doi:10.1093/humrep/deh409
- Bromer, J. G., & Seli, E. (2008). Assessment of embryo viability in assisted reproductive technology: shortcomings of current approaches and the emerging role of metabolomics. *Curr Opin Obstet Gynecol*, *20*(3), 234-241. doi:10.1097/GCO.0b013e3282fe723d
- Cedars, M. I. (2015). Introduction: Childhood implications of parental aging. *Fertil Steril*, *103*(6), 1379-1380. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.04.011
- Cha, K. Y., Lee, D. R., Cho, J. H., & Yoon, T. K. (2006). In vitro maturation of immature oocytes and IVF/ICSI in PCOS patients. *J Indian Med Assoc*, *104*(8), 446, 448, 473. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17240801>
- Charis, T. (2005). Making Parents: The Ontological Choreography of Reproductive Technologies. *Cambridge, Mass.: MIT Press*, pp. 1-4.
- Choi, Y. J., Lee, H. K., & Kim, S. K. (2023). Doppler ultrasound investigation of female infertility. *Obstet Gynecol Sci*, *66*(2), 58-68. doi:10.5468/ogs.22131
- Conaghan, J., Hardy, K., Handyside, A. H., Winston, R. M., & Leese, H. J. (1993). Selection criteria for human embryo transfer: a comparison of pyruvate uptake and morphology. *J Assist Reprod Genet*, *10*(1), 21-30. doi:10.1007/BF01204436

- Conley, B. J., Young, J. C., Trounson, A. O., & Mollard, R. (2004). Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. *Int J Bioc-hem Cell Biol*, 36(4), 555-567. doi:10.1016/j.biocel.2003.07.003
- D, D. F., Zokaiei, S., Keykhaei, M., & Zarif Yeganeh, M. (2019). Strong Evidences of the Ovarian Carcinoma Risk in Women after IVF Treatment: A Review Article. *Iran J Public Health*, 48(12), 2124-2132. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31993380>
- Dumoulin, J. C., Bergers-Janssen, J. M., Pieters, M. H., Enginsu, M. E., Geraedts, J. P., & Evers, J. L. (1994). The protective effects of polymers in the cryopreservation of human and mouse zona pellucida and embryos. *Fertil Steril*, 62(4), 793-798. doi:10.1016/s0015-0282(16)57006-x
- Edwards, R. G., Bavister, B. D., & Steptoe, P. C. (1969). Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*, 221(5181), 632-635. doi:10.1038/221632a0
- Edwards, R. G., Steptoe, P. C., & Purdy, J. M. (1970). Fertilization and cleavage in vitro of preovulator human oocytes. *Nature*, 227(5265), 1307-1309. doi:10.1038/2271307a0
- Flemming, R. (2013). The invention of infertility in the classical Greek world: medicine, divinity, and gender. *Bull Hist Med*, 87(4), 565-590. doi:10.1353/bhm.2013.0064
- Gardner, D. K. (2008). Dissection of culture media for embryos: the most important and less important components and characteristics. *Reprod Fertil Dev*, 20(1), 9-18. doi:10.1071/rd07160
- Gardner, D. K., Hamilton, R., McCallie, B., Schoolcraft, W. B., & Katz-Jaffe, M. G. (2013). Human and mouse embryonic development, metabolism and gene expression are altered by an ammonium gradient in vitro. *Reproduction*, 146(1), 49-61. doi:10.1530/REP-12-0348
- Gardner, D. K., Lane, M., Stevens, J., & Schoolcraft, W. B. (2001). Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential. *Fertil Steril*, 76(6), 1175-1180. doi:10.1016/s0015-0282(01)02888-6
- Ghimire, S., Mantziou, V., Moris, N., & Martinez Arias, A. (2021). Human gastrulation: The embryo and its models. *Dev Biol*, 474, 100-108. doi:10.1016/j.ydbio.2021.01.006
- Giritharan, G., Talbi, S., Donjacour, A., Di Sebastiano, F., Dobson, A. T., & Rinaudo, P. F. (2007). Effect of in vitro fertilization on gene expression and development of mouse preimplantation embryos. *Reproduction*, 134(1), 63-72. doi:10.1530/REP-06-0247
- Johnston, D. R. (1963). The history of human infertility. *Fertil Steril*, 14, 261-272. doi:10.1016/s0015-0282(16)34860-9
- Jones, H. W., Jr. (2003). IVF: past and future. *Reprod Biomed Online*, 6(3), 375-

381. doi:10.1016/s1472-6483(10)61860-3

- Kalista, T., Freeman, H. A., Behr, B., Pera, R. R., & Scott, C. T. (2011). Donation of embryos for human development and stem cell research. *Cell Stem Cell*, 8(4), 360-362. doi:10.1016/j.stem.2011.02.018
- Kragh, M. F., & Karstoft, H. (2021). Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assist Reprod Genet*, 38(7), 1675-1689. doi:10.1007/s10815-021-02254-6
- Kuleshova, L., Gianaroli, L., Magli, C., Ferraretti, A., & Trounson, A. (1999). Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod*, 14(12), 3077-3079. doi:10.1093/humrep/14.12.3077
- Lazzaro Spallanzani. (1789). Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables. *London, Printed for J. Murray.*
- Levi-Setti, P. E., Patrizio, P., & Scaravelli, G. (2016). Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 23(6), 445-450. doi:10.1097/MED.0000000000000289
- Li, R., Zhong, C., Yu, Y., Liu, H., Sakurai, M., Yu, L., . . . Izpisua Belmonte, J. C. (2019). Generation of Blastocyst-like Structures from Mouse Embryonic and Adult Cell Cultures. *Cell*, 179(3), 687-702 e618. doi:10.1016/j.cell.2019.09.029
- Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*, 91(5), 308-314. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822387>
- Louis, C. M., Erwin, A., Handayani, N., Polim, A. A., Boediono, A., & Sini, I. (2021). Review of computer vision application in in vitro fertilization: the application of deep learning-based computer vision technology in the world of IVF. *J Assist Reprod Genet*, 38(7), 1627-1639. doi:10.1007/s10815-021-02123-2
- Medical Advisory, S. (2006). In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 6(18), 1-63. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074488>
- Mercader, A., Valbuena, D., & Simon, C. (2006). Human embryo culture. *Methods Enzymol*, 420, 3-18. doi:10.1016/S0076-6879(06)20001-6
- Mole, M. A., Weberling, A., & Zernicka-Goetz, M. (2020). Comparative analysis of human and mouse development: From zygote to pre-gastrulation. *Curr Top Dev Biol*, 136, 113-138. doi:10.1016/bs.ctdb.2019.10.002
- Morice, P., Josset, P., Chapron, C., & Dubuisson, J. B. (1995). History of infertility. *Hum Reprod Update*, 1(5), 497-504. doi:10.1093/humupd/1.5.497
- Neuber, E., Mahutte, N. G., Arici, A., & Sakkas, D. (2006). Sequential embryo assessment outperforms investigator-driven morphological assessment at selecting a good quality blastocyst. *Fertil Steril*, 85(3), 794-796. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.08.064

- Niakan, K. K., Han, J., Pedersen, R. A., Simon, C., & Pera, R. A. (2012). Human pre-implantation embryo development. *Development*, *139*(5), 829-841. doi:10.1242/dev.060426
- Norwitz, E. R., Schust, D. J., & Fisher, S. J. (2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med*, *345*(19), 1400-1408. doi:10.1056/NEJMra000763
- Ojosnegros, S., Seriola, A., Godeau, A. L., & Veiga, A. (2021). Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*, *27*(3), 501-530. doi:10.1093/humupd/dmaa054
- Pandian, Z., Gibreel, A., & Bhattacharya, S. (2015). In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, *2015*(11), CD003357. doi:10.1002/14651858.CD003357.pub4
- Pereira Daoud, A. M., Popovic, M., Dondorp, W. J., Trani Bustos, M., Bredenoord, A. L., Chuva de Sousa Lopes, S. M., . . . Heindryckx, B. (2020). Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Hum Reprod Update*, *26*(6), 779-798. doi:10.1093/humupd/dmaa027
- Revelli, A., Casano, S., Salvagno, F., & Delle Piane, L. (2011). Milder is better? Advantages and disadvantages of “mild” ovarian stimulation for human in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*, *9*, 25. doi:10.1186/1477-7827-9-25
- Reznichenko, A. S., Huyser, C., & Pepper, M. S. (2016). Mitochondrial transfer: Implications for assisted reproductive technologies. *Appl Transl Genom*, *11*, 40-47. doi:10.1016/j.atg.2016.10.001
- Sakkas, D., Percival, G., D'Arcy, Y., Sharif, K., & Afnan, M. (2001). Assessment of early cleaving in vitro fertilized human embryos at the 2-cell stage before transfer improves embryo selection. *Fertil Steril*, *76*(6), 1150-1156. doi:10.1016/s0015-0282(01)02901-6
- Saragusty, J., & Arav, A. (2011). Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. *Reproduction*, *141*(1), 1-19. doi:10.1530/REP-10-0236
- Sathananthan, A. H., & Osianlis, T. (2010). Human embryo culture and assessment for the derivation of embryonic stem cells (ESC). *Methods Mol Biol*, *584*, 1-20. doi:10.1007/978-1-60761-369-5\_1
- Sharma, R. S., Saxena, R., & Singh, R. (2018). Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res*, *148*(Suppl), S10-S14. doi:10.4103/ijmr.IJMR\_636\_18
- Simmons, D. G., Fortier, A. L., & Cross, J. C. (2007). Diverse subtypes and developmental origins of trophoblast giant cells in the mouse placenta. *Dev Biol*, *304*(2), 567-578. doi:10.1016/j.ydbio.2007.01.009
- Smith, A. U. (1956). Studies on golden hamsters during cooling to and rewarming from body temperatures below 0 degrees C. I. Observations during

- chilling, freezing and supercooling. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 145(920), 391-407. doi:10.1098/rspb.1956.0052
- Sozen, B., Amadei, G., Cox, A., Wang, R., Na, E., Czukiewska, S., . . . Zernicka-Goetz, M. (2018). Self-assembly of embryonic and two extra-embryonic stem cell types into gastrulating embryo-like structures. *Nat Cell Biol*, 20(8), 979-989. doi:10.1038/s41556-018-0147-7
- Tesarik, J. (2022). Control of Maternal-to-Zygotic Transition in Human Embryos and Other Animal Species (Especially Mouse): Similarities and Differences. *Int J Mol Sci*, 23(15). doi:10.3390/ijms23158562
- Trounson, A. (1990). Cryopreservation. *Br Med Bull*, 46(3), 695-708. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072425
- Trounson, A., & Mohr, L. (1983). Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*, 305(5936), 707-709. doi:10.1038/305707a0
- Valley, J. K., Swinton, P., Boscardin, W. J., Lue, T. F., Rinaudo, P. F., Wu, M. C., & Garcia, M. M. (2010). Preimplantation mouse embryo selection guided by light-induced dielectrophoresis. *PLoS One*, 5(4), e10160. doi:10.1371/journal.pone.0010160
- Wagner, G. P., Kin, K., Muglia, L., & Pavlicev, M. (2014). Evolution of mammalian pregnancy and the origin of the decidual stromal cell. *Int J Dev Biol*, 58(2-4), 117-126. doi:10.1387/ijdb.130335gw
- Wallingford, M. C., Angelo, J. R., & Mager, J. (2013). Morphogenetic analysis of peri-implantation development. *Dev Dyn*, 242(9), 1110-1120. doi:10.1002/dvdy.23991
- Wang, S. X. (2011). The past, present, and future of embryo selection in in vitro fertilization: Frontiers in Reproduction Conference. *Yale J Biol Med*, 84(4), 487-490. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180687>
- Whittingham, D. G., Leibo, S. P., & Mazur, P. (1972). Survival of mouse embryos frozen to -196 degrees and -269 degrees C. *Science*, 178(4059), 411-414. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5077328>
- Zhang, W., Xiao, X., Zhang, J., Wang, W., Wu, J., Peng, L., & Wang, X. (2018). Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*, 298(2), 259-272. doi:10.1007/s00404-018-4786-5





# BÖLÜM 5

## REJENERATİF ENDODONTİ

*Celalettin TOPBAŞ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D., dt.c.topbas@gmail.com

## GİRİŞ

### TANIMLAR

Modern diş hekimliğinin endodontik hedefleri; dokuların değişim ihtiyacına cevap vermek ve biyolojik temelli bir prosedür oluşturmaktır. Rejeneratif endodontide geleneksel yaklaşımımız; hastalıklı, eksik veya travmatize olmuş pulpanın yerini alacak yeni dokuların oluşturulması ve kazandırılmasıdır [1]. Endodontik rejenerasyon uyarılabilir bir yetenektir. Hastalıklı doku, sağlıklı doku ile yer değiştirebilir. Çürükler ve periodontal sorunları ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için hastalıklı patojenleri genetik olarak değiştirilebilir. Doku mühendisliği tedavisi hastaların ihtiyaçlarını karşılayabilir [2].

**Rejeneratif Endodonti:** Dentin ve kök yapılarının yanı sıra pulpa-dentin kompleksinin hücreleri de dahil olmak üzere hasarlı diş yapılarını fizyolojik olarak değiştirmek için tasarlanmış biyolojik tabanlı prosedürlerdir [3].

**Doku Mühendisliği:** Doku işlevini eski haline getiren, sürdüren veya iyileştiren biyolojik devamlılık için olan maddelerinin geliştirilmesine yönelik mühendislik ve yaşam bilimleri ilkesini uygulayan disiplinler arası bir alandır. Kök hücreler, morfojenler ve hücre iskeleti gibi bazı bileşenlerin dahil edilmesiyle, kanser ve travma dahil hastalıklar nedeniyle kaybolan parçaların yerinin alacak yeni dokuların tasarımı ve üretimi bilimidir [4]. Normal veya patolojik memeli dokularındaki yapı-işlev ilişkisinin temel anlayışına ve doku veya organ işlevinin onarımı ve yenilenmesi için biyolojik ikame geliştirilmesine yönelik mühendislik ve yaşam biliminin ilke ve yöntemlerinin uygulanması ile ilgilenir.

**Biyomimetik:** Rejenerasyonun oluşacağı beklentisiyle, doğal süreci veya dokuyu yeniden inşa etme veya taklit etme bilimidir [5].

**Revaskülarizasyon:** Olgunlaşmamış kalıcı dişlere vasküler beslemenin yeniden sağlanmasıdır [5].

**Revitalizasyon:** Orijinal kayıp dokuya benzemeyen canlı dokunun kök içine doğru büyümesidir [5].

**Maturogenesis:** Fizyolojik kök gelişimidir ancak apikal segment ile sınırlı değildir [5].

**Tamir:** Normal yapı ve işlevi eski haline getirme girişiminde, yaranlamaya sonrasında bir yaranın iyileşmesidir [5].

**Rejenerasyon:** Bozulan veya kaybolan dokunun devamlılığının, yapıları ve işlevi eski haline getiren doku ile geri kazanıldığı biyolojik bir süreçtir [5].



## TARİHÇE

Aristoteles, kertenkelenin kuyruğunun kopan ucunu geri getirebildiğini gözlemlediğinde, bir canlının rejeneratif yeteneği MÖ 330'da kaydedildi. Herman (1952), yaşamsal pulpa amputasyonunda CaOH uyguladığında rejeneratif endodontik prosedürü uygulayan ilk kişiydi. 1961'de Nygaard- Otsby, dişlerin kök kanalındaki dokuyu revaskülarize etmek ve iskelet olarak kullanmak üzere bir kan pıhtısı kullandı. 1963 yılında kemik iliğinde kan hücrelerine yol açan hematopoetik kök hücreler tespit edildi. Rule ve Winter (1966), çocuklarda pulpal nekroz vakalarında kök gelişimini ve apikal bariyer oluşumunu belgelemiştir. 1974'te Myers ve Fountain, kanala doldurulmuş kan pıhtısı ile pulpayı yenilemeye çalıştı. Kılavuzlu doku ve kemik rejenerasyonu kavramları ilk olarak Melcher tarafından 1976'da yayınlandı. McCulloch, 1985'te farelerin periodontal ligamentinde progenitör hücrelerin varlığını bildirdi. Sonraki rejeneratif dental prosedürler GTR/GBR prosedürlerini ve distraksiyon osteogenezi içeriyordu (Block ve ark. 1995). Periodontal doku rejenerasyonu için Emdogain (Heijl ve ark. 1997), sentetik hücre dışı matrisler üzerine ekilen kültürlenmiş hücreleri kullanarak pulpa doku değişimine bir doku mühendisliği yaklaşımını tarif etmiştir. Kemik büyütme için PRP uygulaması Kassolis ve ark. tarafından 2000 yılında yapılmıştır. 2004 yılında insan PDL'sinde multipotent kök hücrelerin izolasyonu ve tanımlanması rapor edildi. Huang ve ark. (2006): izole edilmiş insan pulpası kök hücreleri, in vitro olarak dentin üzerinde odontoblastlara farklılaşabilir. Ocak 2011'de ADA, pratisyenlerin nekrotik pulpaya sahip olgunlaşmamış kalıcı dişlerde kök kanalına apikal kanamayı indüklemesini sağlamak için yeni bir prosedür sıralaması oluşturmuştur [5].

Tablo 1: Tamir ve rejenerasyon

| TAMİR  | REJENERASYON   |
|--|--|
| İyileşme, kalan hasarlı doku vital olduğu için gerçekleşir.  | Hasarlı doku tamamen nekrotiktir.  |
| Onarım, bağ dokusu elemanlarının çoğalmasıyla fibrotik skar oluşumuyla sonuçlanan iyileşmenin gerçekleştiği süreç olarak tanımlanır. | Rejenerasyon, iyileşmenin parankimal hücrelerin çoğalmasıyla meydana geldiği süreç olarak tanımlanır ve genellikle orijinal dokuların tamamen yenilenmesiyle sonuçlanır. |
| Normal bir pulpa yerine sement benzeri, kemik benzeri veya periodonsiyum benzeri dokular oluşturulur.                                | Normal pulpa dokusuna oldukça benzer.  |

### **Rejeneratif endodontinin hedefleri**

Olgunlaşmamış dişin apeksifikasyonunu indüklemek için uzun süreler kalsiyum hidroksit tedavisi kullanıldı. Başarı oranının %95 gibi yüksek bir oranda olduğu bildiriliyor ancak tedavi ile ilgili bazı sorunlar vardır [5]. Kalsiyum hidroksit ile indüklenmiş apeksifikasyonun limitasyonları; bariyer formu devamlı değil porludur, bariyer formasyonu için 3-24 ay gibi uzun bir tedavi süresi ve çoklu seans gerekir, ince kırılğan kanalların güçlendirilmesi ve desteklenmesi yapılamaz, higroskopik ve proteolitik özelliklerinden dolayı dişi daha kırılğan hale getirir [5]. MTA tedavi başarı oranını %94'e kadar çıkartmaktadır. Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna göre; tedavi süresinde kısılma, daha az seans, daha ideal bir bariyer formasyonu oluşur. Bununla birlikte, apeksifikasyon tedavilerinin hiçbiri daha fazla kök gelişimini teşvik etmez. Olgunlaşmamış dişler, servikal kök kırıklarına karşı savunmasız kalır. Buna karşın, rejeneratif endodontik tedavi, kök gelişimini artırma potansiyeline sahiptir ve bu nedenle daha iyi bir uzun vadeli prognoz sağlayabilir. Pulpa-dentin kompleksinin başarılı bir şekilde yenilenmesi, muhtemelen bir bağışıklık tepkisi oluşturabilen ve duyuşal nöronlar tarafından doku hasarını bildirebilen vital doku ile sonuçlanacaktır.[5] Karşı argüman olarak, tam gelişmiş bir dişteki pulpa, biçim, işlev veya estetikte önemli bir rol oynamaz. Bu nedenle, geleneksel kök kanal tedavisi'nde (KKT) bir dolgu malzemesi ile değiştirilmesi en pratik tedavidir [6]. Destekleyen argüman olarak ise, estetik açıdan endodontik dolgu malzemeleri ve sealerlar kurununun rengini bozabilir. Diş restorasyonuna karşı kanal dolgusu sonrası diş sağ kalma sürelerinin retrospektif bir çalışması yapıldı. KKT'nin diş sağ kalımını uzatmasına rağmen, riskli bir dişteki pulpanın çıkarılmasının yine de diş kaybına neden olabileceğini buldular [5].

### **Doku Mühendisliğinin Gerekliliği**

Çoğu doku, yaralandığında veya hastalandığında yenilenemez. Kendiliğinden yenilenen dokular bile bunu büyük kusurlarla (kemik gibi) ve eksik olarak yapabilir [5].

**Bilim insanların çözüm bulması gereken birtakım sorunlar vardır:**

1. Hücre reddinden kaçınmak
2. Özelleşmiş hücre davranışı
3. Uygun kök hücrenin kimliklendirilmesi
4. Yüzey proteinlerinin ekspresyon ve regülasyonu
5. Farklılaşmamış hücrelerin uzun ömürlülüğü
6. Etik sorunlar

## KÖK HÜCRELER

Terim, Alexander Maksimov tarafından 1908’de önerildi. Proliferasyon ve farklılaşma yeteneğine sahip farklılaşmamış hücrelerdir. Çok hücreli bir organizmanın kök hücresi, sınırsız sayıda bölünme yeteneğine sahiptir ve farklılaşma ile belirli başka hücre türlerini ortaya çıkarabilir. Özellikleri; farklılaşmamış ve özel bir hücre tipine dönüşmemiş hücrelerdir; progenitör hücrelerin üretimi yaparlar yani özelleşmiş hücrelere farklılaşma kapasitesi gösterirler (ör. Odontoblast, osteoblast, adiposit, fibroblast vb.), uzun vadeli kendini yenileme özelliğindedirler. Farklılaşmamış durumlarını korurken çok sayıda hücre bölünmesi döngüsünden geçme yeteneği gösterirler [5].

### Sınıflama

#### 1) Orijine Dayalı

“Embriyonik (blastosistten)” veya “yetişkin / somatik / doğum sonrası / mezenkimal” dir

#### 2) Plastisiteye Dayalı

a. Totipotent veya Omnipotent; her hücre yeni bir türe dönüşebilir. Hücre kaynağı; erken (1-3 gün) embriyolardan alınan hücrelerdir.

b. Pluripotent; hücreler herhangi bir hücre türünü (200’den fazla) oluşturabilir. Hücre kaynağı; bazı blastosist hücreleridir (5-14 gün).

c. Multipotent; hücreler farklılaşmıştır, ancak yeni farklılaşmalarla bir dizi başka doku oluşturabilir. Hücre kaynağı; fetal doku, kordon kanı ve diş pulpası kök hücreleri dahil olmak üzere doğum sonrası kök hücrelerdir.

#### 3) Kaynağın Temeli

Otojenik, allojenik, xenojenik (sentetik) veya sinjenik / izojenik olabilir.

## EMBRİYONİK KÖK HÜCRELER

**1) Erken embriyonik kök hücreler:** Yeni döllenmiş zigot bölünmeye başladığında olur. Embriyo tarafından üretilir. Totipotentirler.

**2) Blastosist embriyonik kök hücre:** Döllenmeden 5 gün sonra oluşur. 2 katman içerir. Dış katman trofoblast tabakası, plasentayı oluşturur. İç hücre kütlesi katmanı embriyo haline gelir.

**3) Fetal kök hücreler:** Döllenmeden 8 hafta sonra oluşur. Tüm dokunun ilk gelişiminden sorumlu olan bu kök hücrelerdir.

**4) Göbek kordonu kök hücreleri:** Çok hücreye dönüşme potansiyeli vardır. Doğumdan sonra kriyojenik olarak saklanabilir.[5]

## YETİŞKİN KÖK HÜCRELER

Doğum sonrası olan hücrelerdir. Gelişen dokuda bulunurlar ve multipotentirler. Tipik olarak içinde buldukları hücre türlerini üretirler. Plastisite fenomenine göre diğer dokuların hücre tiplerini oluşturabilirler.

**1) Dental kök hücreler:** Postnatal kök hücrelerdir. Epitelyal ve mezenkimal kök hücreler olarak ayrılır. Mezenkimal kök hücreler de sürmüş insan süt dişlerinden gelen kök hücreler (SHED), yetişkin dental pulpa kök hücreleri (DPSC), dental papillanın apikal kısmından gelen kök hücreler (SCAP), dental folikül kök hücreleri (DFSC), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC), kemik iliği türevi olan kök hücreler (BMSC) olarak sınıflandırılır.

**2) Progenitor hücreler:** Kök hücre tamamen farklılaşmış formlarına ulaşmadan önce ara hücre türleri üretir. Bunlar, öncü veya progenitor hücre olarak bilinirler.

**3) Dental pulpa kök hücreleri:** Gronthos ve ark (2000) tarafından üçüncü molar dişte keşfedilmiştir. Pulpadaki ektomezenşimal kök hücrelerinden izole edilmiştir. Olgun pulpada birkaç kök hücre nişleri bulunabilir. Hücreden zengin bölgede bulunan farklılaşmamış mezenkimal hücrelerdir. Pulpanın damarlanmasıyla ilgili bir perivasküler hücre popülasyonu vardır. Kemik iliği kök hücresinden %30 daha yüksek proliferasyon oranı vardır. Nöral krest hücre marker'ını ifade eden hücreler bulunmuştur.

**4) Eksfoliyeye süt dişinden gelen kök hücreler:** Miura ve ark. tarafından 2003 yılında izole edilmiştir. Kalıcı dişlerden elde edilen kök hücrelerden daha yüksek proliferasyon oranı vardır. Kemik veya dentin oluşumunu tetikleyebilir ancak dentin-pulpa kompleksi oluşturamaz. Yüksek plastisitesi ile, Nöronlar, Adipositler, Osteoblastlar ve Odontoblastlara farklılaşabilir. Avantajları; tek kullanımlık ve kolayca erişilebilen bir dokudan alınabilir. SHED bankacılığı, kordon kanı bankacılığına göre daha ekonomiktir. Olgunlaşmamış kalıcı dişlerde pulpa nekrozu yaşayan karma dişlenme aşamasındaki genç hastalar için idealdir. Bağışçının büyükanne ve büyükbabası, ebeveynler ve kardeşleri gibi yakın akrabaları için kullanılabilir. Tek kullanımlık olması ve kolayca erişilebilen bir dokudan alınması sebebiyle minimum invazyonla ağrısız bir şekilde elde edilebilir.

**5) Apikal dental papilladan gelen kök hücreler:** Kök dentinin gelişiminde rol oynayan primer odontoblastların kaynağıdır. Telomeraz aktivitesi vardır. Periapikal doku vaskülasyonuna yakınlığı nedeniyle kollateral dolaşımından yararlanılabilir. Bu, pulpa nekrozu sürecinde hayatta kalmasını sağlar. Dolayısıyla, endodontik dezenfeksiyondan sonra bile, SCAP birincil odontoblastlar oluşturabilir. Hayatta kalan Hertwig epitelyal kök hücrelerinin (HEKK) etkisi altında, kök oluşumu devam eder. Odon-

toblastik, adipojenik veya nörojenik farklılaşmaya uğrayabilir. DPSC'den daha yüksek proliferasyon oranları vardır.

**6) Periodontal ligament kök hücreleri:** Seo ve ark. (2004) tarafından izole ve karakterize edilmiştir. Oldukça proliferatif ve uzun ömürlüdürler. İn-vitro olarak incelendiğinde bölünme yeteneği çok yüksektir. Sementoblast benzeri hücrelere, adipositlere ve kollajen oluşturan hücrelere in-vitro olarak farklılaşır. İn-vivo sementum / PDL benzeri bir yapı oluşturma kapasitesi vardır.

**7) Dental folikül kök hücreleri:** İlk olarak gömülü üçüncü azı dişlerinin folikülünden izole edilmiştir. Multipotent doku özelliğindedir. Ekto-mezenkimal fibröz dokudan sement, kemik ve PDL üretme yeteneği vardır [5].

### **DENTİN REJENERASYONUNDA PROGENİTÖR HÜCRELER VE YENİ TERAPÖTİKLER:**

Pulpa iltihabının varlığı onarım sürecini engeller. Yaralanma ciddi ise odontoblastlar zarar görmüştür. Daha sonra subodontoblastik hücre açısından zengin bölgeden hücre göçü gerçekleşir. Mekanizma bilinmemektedir. Pulpa kuafajı prosedürü ile onarıcı dentinogenez gerçekleşir. Dentin matrisinde bulunan büyüme faktörleri, reaksiyoner ve onarıcı dentinogenez sürecini yönlendirir. Kök hücre alımı, zenginleştirilmiş hücre popülasyonunun yerel uygulamasıyla sağlanabilir. Otolog olmayan dişlerden veya otolog ekfoliyeye süt dişlerinden hücreler toplanarak yapılır. Onarıcı dentine benzer şekilde osteodentin oluşumuna neden olur. Dental olmayan bölgelerden alınan hücreler de araştırılmış ve odontoblasta farklılaşabildiği bulunmuştur. Vital pulpa tedavisinin başarısı için lokal anjiyogenez çok önemlidir [5].

#### **Kök Hücre Kimliklendirilmesi 4 yolla yapılır:**

1. Hücrelerin spesifik antikör markerları ile boyanması (floresan antikör hücre sınıflandırması),
2. İmmünomanyetik damlacık seçimi,
3. İmmüno-histokimyasal boyama ve
4. Fizyolojik ve histolojik kriterler, fenotip, kemotaksis, proliferasyon, farklılaşma ve mineralleştirme aktivitesi gibi yöntemlerle [5].

### **DENTAL PAPILLA KÖK HÜCRELERİNİN İZOLASYON YAKLAŞIMLARI**

**1) Ölçüde elenmiş izolasyon:** Tüm diş pulpa dokusunun, 37 °C'de 1 saat %3 kollajenaz tip I solüsyonunda enzimatik sindirimi yapılır. 3 ila 20 µm arasında çapa sahip hücreler filtreleme ve tohumlama ile elde edilir.

Bu yaklaşıma dayanarak, yüksek oranda kök hücre içeren küçük boyutlu hücre popülasyonları izole edilebilir [5].

**2) Kök hücre koloni yetiştirme:** Diş pulpa dokusunun enzimatik sindirimi, tek hücre süspansiyonu hazırlamak için yapılır. Deneyler için daha da güçlendirilmiş 50 veya daha fazla hücre içeren koloni oluşumu için kullanılır [5].

**3) Manyetik aktif hücre ayırma (MACS):** İmmün-manyetik bir yöntemdir. Yüzey antijenlerine (CD271, STRO-1, CD34, CD45 ve c-Kit) göre izole edilmiştir. Avantajları; teknik olarak basit ve ucuz olmasıdır, çok sayıda hücreyi idare edebilir. Dezavantajı, kök hücre saflık derecesinin düşük olmasıdır. İlk olarak pulpa izole edilir ve tek hücre süspansiyonu hazırlanır. Spesifik membran yüzey molekülüne ve immün-manyetik damlacıklara karşı birincil monoklonal antikora inkübe edilir. Manyetik partikül yoğunlaştırıcıya yerleştirilir. Damlacıklara bağlı hücreler test tüpü duvarına yapışacaktır [5].

**4) Floresans aktif hücre ayıklama (FACS):** Uygun ve verimli bir yöntemdir. Hücre boyutuna ve floresansa göre yapılır. Hücreler, hedef hücreye özel floresan boyalarla boyanır. Her bir hücrenin floresansı, lazer ışınına aktarırken ölçülür. Pahalı ekipman gereksinimi vardır. Yüksek vasıflı personel gereksinimi duyar. FACS ile sıralanmış hücrelerin sağ kalımında azalma mevcuttur. Yüksek sayıda hücre topluluklarını işlemek için uygun değildir [5].

## KÖK HÜCRE BANKALAMASI

**1) Toplama:** Eksfoliyede dişteki pulpa kırmızı renkte olmalıdır. Renk gri ise muhtemelen nekrotiktir. Aşırı mobil diş kullanılmaz. Apikal apse, tümör ve kist bulunan dişler kullanılmaz. Daha sonra hipotermik durumda PBS (fosfat tamponlu salin) içeren bir şişeye aktarılır.

**2) İzolasyon Protokolü:** Sadece epitel ve endotelyal hücreler gereklidir. Eğer kontaminasyon varsa, kısa bir süre için yeniden tripsinize kültür, böylece stromal hücreler ayrılır. Stromal hücreler daha erken bağlandığı için alt kültürden 4-6 saat sonra değişen ortam oluşur. Floresans ile aktive edilen hücre sınıflandırmasını kullanılır.

## KORUMA / DEPOLAMA

**1) Kriyo-preservasyon:** Hücreleri veya tüm dokuları sıfırın altındaki sıcaklıklara soğutarak koruma işlemidir. Günlük faz büyümesinin sonuna yakın toplanan hücreler (yaklaşık % 80-90 birleşik) kriyoprezervasyon için en iyisidir. Sıvı nitrojen buharı, hücreleri -196°C'lik bir sıcaklıkta korumak için kullanılır. Bir flakonda 1.5 ml dondurucu ortam  $1-2 \times 10^6$  hücre için idealdir.

**2) Manyetik dondurma:** Canlı hücre sistemi (CAS) olarak anılır. Mekanizma; vücudun donma noktasını 6–7°C'ye kadar düşürecek zayıf bir manyetik alanın suya veya hücre dokusuna uygulanması şeklindedir. Hiroshima Üniversitesi, dişlerdeki hücre hayatta kalma oranını %83'e çıkarabileceğini iddia ediyor. Kriyojeniklerden daha ucuz ve daha güvenilir [6].

## BÜYÜME FAKTÖRLERİ VEYA MORFOJENLER

Büyüme faktörleri, hedef hücreler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanma ve migrasyon, proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi belirli hücrel aktivitelere modüle etme veya kolaylaştırma kabiliyetine sahip polipeptitlerdir. Örneğin, başka bir hücre tipine farklılaşma dahil olmak üzere proliferasyon oranını düzenler veya hücreleri mineralize edilebilir matrisleri sentezlemek için uyarırlar [6]. Spesifik veya non-spesifik olabilirler. Kök hücreleri, mineralize matrisi sentezlemek ve salgılamak için uyarır, yayılma oranını artırır ve hücrelerin başka bir doku tipine farklılaşmasını sağlarlar.

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Trombosit kaynaklı büyüme faktörü                     | Plateletler, endotelial hücreler, plasenta                                     | PDGF, bağ dokusu, glial ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu destekler                            | PDGF kök hücre sayısını arttırmak için kullanılabilir.                                     |
| Transforme edici büyüme faktörü-alfa (TGF- $\alpha$ ) | Makrofajlar, beyin hücreleri ve keratinositler                                 | TGF- $\alpha$ normal yara iyileşmesi için önemli olabilir   | Epitel ve doku yapısı gelişimini tetikler  |
| Fibroblast büyüme faktörü                             | Geniş bir hücre yelpazesi  | FGF pek çok hücrenin proliferasyonunu tetikler  | FGF, kök hücre sayısını arttırmak için kullanılabilir                                      |
| İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 veya 2               | 1-karaciğerden, 2-çeşitli hücrelerden  | IGF pek çok hücrenin proliferasyonunu tetikler  | IGF, kök hücre sayısını arttırmak için kullanılabilir                                      |
| İnterlökinler IL1'den IL-13'e                         | Lökositler   | IL, humoral ve hücrel bağışıklık tepkilerini uyarıcı sitokinlerdir                                    | Enflamatuvar hücre aktivitesini teşvik eder  |
| Nöral büyüme faktörü                                  | Bir nöronun hedef dokusu tarafından salgılanan bir protein                     | NGF, sempatik ve duyu nöronlarının hayatta kalması ve sürdürülmesi için kritiktir                     | Nöron büyümesini ve nöral hücre sağlığını destekler  |
| Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ )  | Dentin matrisi, aktif TH1 hücreleri (T-helper) ve Natural Killer (NK) hücreler | TGF anti enflamatuvar, yara iyileşmesini destekler, makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder | TGF-1, dentin matrisinde bulunur ve pulpanın mineralizasyonunu desteklemek için kullanılır |

**Hücre iskeleti:** Pulpa rejenerasyonunda kök hücrelerin büyümesi için çerçeve sağlayan bir kafestir. Hücre büyümesi ve farklılaşması için fizyokimyasal ve biyolojik üç-boyutlu (3B) mikro ortam sağlayan, hücre adezyonunu ve migrasyonunu destekleyen 3B gözenekli ve katı biyo-materyallerdir. Özellikleri; hücrede ve protein tedavisinde morfojenler için taşıyıcı niteliktedir; hücre dışı matris molekülleri, kök hücrelerin farklılaşmasını kontrol eder; onarım için geçici bir platformdur; hücreleri çevreler, doku ve organların oluşumu ve bakımı için yapısal destek sağlar. İskeletler genellikle aşağıdaki amaçlardan en az birine hizmet eder:

- Hücre bağlanmasına ve migrasyonuna izin vermek,
- Hücrelerin ve biyokimyasal faktörlerin iletimi ve korunması,
- Vital hücre besinlerinin ve hücrelerden salgılanan ürünlerin difüzyonu ve
- Yapısal destek ve şekil sağlanması [6].

Hücrelerin ve büyüme faktörlerinin yerleştirilmesine izin vermek için gözenekli olmalıdır. Besinlerin, oksijenin ve atıkların etkili bir şekilde taşınmasına izin vermelidir. Biyolojik olarak parçalanabilir olmalı, toksik yan ürün bırakmamalıdır. Nihai doku yapısının şeklini korurken rejeneratif doku ile yer değiştirebilmelidir. Biyoyumlu olmalı, yeterli fiziksel ve mekanik güce sahip olmalıdır [6].

## SINIFLAMA

**1) Matrislerin bozunabilirliğine dayalı:** Biyobozunur iskeletler (Kalıcı veya biyo-kararlı iskeletler)

**2) Hücrelerin varlığına veya yokluğuna göre:** Hücresiz iskeletler (Kök hücrelerle tohumlanan) iskeletler

**3) Forma göre:** Katı bloklar, yapraklar, gözenekli süngerler, hidrojeller (enjekte edilebilir iskeletler)

### 4) Kaynağına göre:

**A. Biyolojik / doğal iskeletler:** Trombosit zengin plazma, trombosit açısından zengin fibrin, kolajen, kitosan, glikozaminoglikanlar hyaluronik asit, demineralize veya doğal dentin matriksi, kan pıhtısı, ipek

**B. Yapay / sentetik İskeletler:** Polimerler (PLA, PLLA, PGA, PLGA), biyoseramikler (HA,  $\beta$ -TCP, BCP), biyoaktif cam (silikat, borat, borosilikat), doğal olarak türetilmiş, fibrin, sünger, amniyotik membran, polisakkaritler [6].

## A. DOĞAL İSKELETLER

Doğal Polimerler - Kollajen ve Glikozaminoglikan. İyi derecede bi-



youyumluluk ve biyoaktivite gösterirler. Kollajen, dokulara büyük çekme dayanımı gösterir. Hücrelerin ve büyüme faktörlerinin kolay yerleşimine izin verir. Bozulmadan sonra doğal dokularla yer değiştirmeye izin verir. Dezavantajı; Kollajen matrislerdeki hücrelerde işaretli kasılma görülür [6].

**i. Plateletten Zengin Plazma (PRP):** Otolog 1. nesil trombosit konsantresi, zengin büyüme faktörü kaynaklarıdır. 1997’de Whitman tarafından tanıtılmıştır. Potansiyel yedek iskelet konumundadır. Avantajları: Hazırlaması kolaydır. Büyüme faktörleri açısından zengindir. Büyüme faktörlerini tuzağa düşürmeye yardımcı olan 3 boyutlu fibrin matriksi görevi görür. Trombosit konsantrasyonu; 1 milyon/mL’yi aşar. Mevcut farklı büyüme faktörleri (PDGF, TGF- $\beta$ , IGF, VEGF, epidermal büyüme faktörü ve epitelyal hücre faktörü) alfa granüllerinin degranülasyonu yoluyla salınır ve kemik ve yumuşak doku iyileşmesini uyarır. Dezavantajları: “genç hastalarda kan alımının gerekmesi, hazırlamak için özel ekipman ve reaktiflere olan ihtiyaç ve artan tedavi maliyetleri” olarak sıralanabilir [6].

**ii. Plateletten Zengin Fibrin (Choukroun’s Tekniği):** 2. nesil trombosit konsantresi, Choukroun et al. (2001) tarafından geliştirilmiştir. Trombositler ve lökositlerle zenginleştirilmiş rezorbe olabilir fibrin matriksi, zengin büyüme faktörleri kaynağıdır. (VEGF, IGF) En az 1 haftadan 28 güne kadar yavaş yavaş salınır. Kan, içinde antikoagülan olmayan test tüplerine hemen alınır ve hızlıca santrifüj edilir. Masa üstü santrifüj: 10 dak - 3000 rpm veya 12 dak - 2700 rpm [7]. Ortaya çıkan ürün; aselüller PPP-tepe seviyesinde olan, PRF pıhtısı-orta seviyede olan, RBC’nin kırmızı kısmı-tabanda olandır [7]. Avantajları: kanın biyokimyasal işleme tabi tutulmaması ve otolog olmasıdır. Mimarisini esnek kılan ve sitokinlerin iç içe geçmesini ve hücreyel göçü destekleyebilen bir trimoleküler veya eşkenar fibrin dal bağlantısına sahiptir [7].

**iii. Kan Pıhtısı:** İlk olarak Ostby tarafından uygulanmıştır. Kök kanallarında granülasyon dokularının, lifli dokuların veya sement benzeri dokuların büyümesiyle sonuçlanır. Uygun bir iskeletin yokluğunda dokular boş alanlarda büyüyemez. Kan pıhtısı bu büyümeler için uygun iskelet yapısını sağlar [7].

| <b>Kan Pıhtısı</b>  | <b>PRP</b>   | <b>PRF</b>  |
|---|--|---|
| PRF ve PRP'ye kıyasla daha az sitokin                             | PRF'ye kıyasla daha az sitokin   | Sitokinlerin maksimum konsantrasyonu  |
| Pıhtı oluşum hızı, doğal vücut pıhtılaşma süresine karşılık gelir | PRP'de fibrinojenin fibrine dönüşümü için trombin eklenmesi, şiddetli aktivasyona ve hızlı polimerizasyona yol açar. | Fizyolojik polimerizasyonu gösterir. Hücresel geçişi destekleyen esnek 3 boyutlu fibrin ağının oluşumuna izin verir |
| PRP ve PRF'ye göre daha yavaş iyileşme                            | PRF'ye kıyasla daha yavaş iyileşme   | Daha hızlı ve daha güçlü iyileşme kinetiği  |
| Büyüme faktörleri açısından zengin değil                          | Morfojenlerin maksimum salınımı, gerçek hücre büyümesinden önce gerçekleşir  | 14 günde zirve seviyesine ulaşarak GF'yi serbest bırakır  |
|   | BMSC'nin farklılaşmasını engeller  | BMSC'nin çoğalmasını ve farklılaşmasını gösterir  |
|   | Cerrahi alanda yıkanmaya duyarlı fibrin matrisi  | Daha güçlü ve stabil fibrin matrisi   |

**iv. Kollajen:** Özellikle tip 1 kollajen kullanılır. Tek başına veya büyüme faktörleri ve kitosan ile kombinasyon halinde kullanılır. Avantajları; yüksek derecede odontoblastik farklılaşma gösterir. Osteonektin, DSPP ve dentin matriks proteininin ekspresyonu olur [7].

**v. Kitosan:** Kitin deasetilasyonu ile üretilir. İskeletlerde gözenek oluşumunu sağlar. Mekanik ve biyolojik özellikleri etkiler. Avantajları; nontoksik, kolayca emilebilir, antibakteriyel aktivite, ALP aktivitesini artırır, fibroblast ve odontoblastik proliferasyon gösterir. Dezavantajları; tohumlanan hücrelerde düşük güç ve tutarsız davranış şekli gösterir [7].

**vi. Glikozaminoglikanlar:** Hyaluronik asit (HA); ECM'deki glikozaminoglikanlardan biridir. Hücre dışı boşlukları koruyarak morfolojik organizasyonu sürdürür. Avantajları; dental mezenkimal hücrelerin odontoblastlara farklılaşmasına yardımcı olur, dentin matriksin ve pulpanın oluşumuna katkıda bulunur, biyoyumlu, biyoaktif ve non-immünojeniktir. Dezavantajları; suda çözünür, enzim hiyalüronidaz tarafından hızla bozunur; HA'nın çapraz bağlanması ve modifikasyonu ile aşılır [7].

**vii. İpek:** Avantajları: Biyoyumludur ve bağlanma, farklılaşma ve çoğalmayı destekleme yeteneği vardır. Dezavantajları; osteodentin oluşumu, tam bozulma 2 yıl sonra gerçekleşir [7].

## B. YAPAY İSKELETLER

**PGA:** Yeni kan damarlarının büyümesini ve insan fibroblastlarının odontojenik farklılaşmasını geliştirir. **PLA (OPLA):** Alifatik polyesterdir,

PGA'dan daha hidrofobiktir ve kök kanal dentinine bağlanabilir. **PLGA:** 3-4 ay sonra dentin benzeri ve pulpa benzeri doku rejenerer olur [7].

## DOKU MÜHENDİSLİĞİ

**1) Ex-vivo doku mühendisliği:** Kültürde progenitör hücrelerin gelişmesi, farklılaşması veya modifikasyonunu içerir. Progenitör hücreler, hücre-hücre sinyalleme, biyomolekül üretimi ve hücre dışı matris oluşumu yoluyla fonksiyonel doku haline gelirler. İmplantasyondan sonra entegrasyon ve daha fazla olgunlaşma potansiyeline sahiptirler. Çeşitli farklılaşma aşamalarında progenitör hücrelerin test edilmesi gerekir [8]. **Karşılaşılan komplikasyonlar:** kültür yapmada zorluk, hücresel modelleme ve topografik kontrol ihtiyacı, biyolojik olarak anlamlı dokuların gelişmesi için mikro sirkülasyon sağlama ihtiyacı, pahalı olması, bakteri veya virüs bulaşma riski vb. Otolog hücreler, uzun süreli in vitro kültür ile immünojenik hale gelebilir [8].

**2) İn-vitro doku mühendisliği:** Progenitör hücreleri toplayan büyüme faktörlerinin yönetimine bağlıdır. Hasta kendi biyoreaktörü gibi davranır. İn vitro olarak görülen progenitör hücrelerin sayısındaki ve işlevindeki eksikliği telafi edilir [8].

Doku Mühendisliği İçin 3 Genel Yaklaşım:

**1) Daha sonra implante etmek için insan dokusu in-vitro tasarlanır ve büyütülür.** Örn: Deri Grefti

**2) Fonksiyonel insan doku sinyal moleküllerinin oluşumunu indükleyen hücre içeren veya hücre içeren cihazların implantasyonu.** **Örn:** Biyomateriyal kılavuzluğunda doku rejenerasyonuna yardımcı olmak için kullanılan büyüme faktörü. İn-vivo kıkırdak oluşturmak için polimer matriks kullanımı vb.

**3) İç doku hastalıklarının işlevini değiştirmek için tasarlanmış insan dokusu içeren harici cihazların geliştirilmesi.** Örn: kemik, kas, tendon, kalp kapakçığı yerine kullanılan maddelerin onarımı [8].

**4) Doku mühendisliği multidisipliner bir yaklaşımdır.**

**a. Klinisyen:** İlgili hücreleri içeren küçük doku örneğinin biyopsisini yapar.

**b. Hücre biyoloğu:** Hücreleri çoğaltır ve işlevlerini sürdürür.

**c. Biyomühendis:** Transplantasyon için hücrelerin yerleştirileceği doku, biyoreaktör ve materyali üretir.

**Son olarak, klinisyen** tasarlanmış dokuyu nakleder. Polimer iskeleti bozulur; konakçı ve nakledilen hücreler tarafından yeniden modellenerek tam doğal doku elde edilir [8].

## **Doku Mühendisliğinin Klinik Öncesi ve Klinik Başarıları:**

**1) Kondüktif (Pasif) Yaklaşımlar:** Mevcut dokunun büyümesini kolaylaştırmak için biyomalzemeleri pasif bir şekilde kullanılır. Örneğin; Dental İmplantlar [8].

**2) İndüktif Yaklaşımlar:** Hasarlı dokuya yakın bulunan hücreleri belirli sinyallerle harekete geçirir. Urist M (2007), ilk olarak toz haline getirilmiş kemiğin implantasyonundan sonra mineralize olmayan bir bölgede yeni kemiğin oluşabileceğini göstermiştir. Bu çalışma, aktif bileşenlerin kemik tozundan izole edildiğini göstermiştir. Daha ileri çalışmalar ise bu proteinleri kodlayan genlerin klonlanmasının önünü açmıştır. Bu proteinler BMP'lerdir [8]. Alternatif bir yaklaşım, belirli hücre dışı matris moleküllerini bir iskelete yerleştirmeyi ve doku bölgesinde desteklemeyi içerir. Bu moleküller, o bölgede zaten mevcut olan hücrelerin işlevini yönetme yeteneğine sahip olacaktır. Örneğin, PDL defektlerinde yeni kemik oluşumunu teşvik etmek için domuzlardan üretilen mine proteinlerinin bir preparasyonu kullanılır [8].

**3) Hücre Nakli:** Belirli doku faktörleri için indüktif yaklaşımlar bilinmediğinde; büyük bir doku kütlesi veya organa ihtiyaç duyulduğunda veya doku replasmanının hemen yapılması gerektiği durumlarda kullanılır. Örneğin, bu çağdaki en büyük başarı, doku mühendisliği yapılmış bir deri eşdeğerinin geliştirilmesidir. 250,000 feet (~7,620,000 cm) deri dokusu, 1 inçlik (~2.54 cm) başlangıç dokusu örneğinden üretilebilir [8].

### **4) Pulpa-Dentin Kompleksinin Rejenerasyonu:**

**i. Tüm dişin rejenerasyonu:** Organ replasmanı ve rejenerasyon tedavisi modeli olarak kabul edilir. Diş germi, 3B organ germi kültürü yöntemi kullanılarak biyomühendislik yapılabilir. Diş germlerinden izole edilen diş epitel ve mezenkimal hücreleri skafoldlarda kültüre edilir [8].

**ii. Ampute pulpadan dentin-pulpa kompleksinin lokal rejenerasyonu:** Dentin tozu ile BMP-2, pulpanın açıldığı dentin kavitesinde dentinogenezi indükler. Burada kök veya progenitör hücreler, kavite tabanındaki eksojür (açılma) bölgesi boyunca kalan pulpadan indüklenir. Ultrasonik dalgalar yardımıyla akustik baloncuklar oluşturularak hücre zarı permeabilitesinin değiştirilmesi (sonoporasyon) yöntemiyle indüklenmiş "büyüme farklılaştırıcı faktör-11" (GDF-11), kök hücrelerinde, indüklenmiş reperatif dentinogenezi başlatır [8].

**iii. Apikal dental pulpa ve periapikal dokulardan dental pulpa rejenerasyonu:** Kök oluşumunun tam olmadığı gelişen dişlerin apikal bölgelerindeki kök hücrelerin tanımlanması yapılır. SCAP'ler, pulpa yarasının iyileşmesine ve yenilenmesine katılan odontoblast benzeri hücrelere farklılaşır. BMMSC'nin multipotent yetenekleri vardır ve osteojenik farklılaş-

maya uğrar. Apikal bölgede SCAP'lerin ve BMMSC'lerin lokalizasyonu; dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonu için indüksiyon görevi görür [8].

#### iv. Kan pıhtısı yolu ile kök kanal revaskülarizasyonu

##### TARİHÇE

Nygaard-Ostby, 1960'ların başında; nekrotik pulpalı, apikal lezyonu olan ve endodontik tedavi görmüş olgun dişlerin kök kanalının apikal üçte birinde yeni vaskülarize dokunun indüklenebileceğini belirtmişlerdir. Bir pıhtı (iskelet) oluşumu yoluyla, kök kanalının doldurulmamış kısmına yeni dokunun büyümesini desteklemek için bir damarlanma oluşturulabileceğini öne sürmüşlerdir. Devam eden kök gelişimi ile revaskülarizasyonun ve sert dokunun devam eden depozisyonunun, kasıtlı reimplantasyonda veya travma ilişkili avülsiyondan sonra olgunlaşmamış dişler reimplante edildiğinde meydana geldiği gösterilmiştir [8]. Skoglund ve Tronstad (1981), köpeklerde reimplante edilen veya otojen olarak nakledilen olgunlaşmamış dişlerin kök kanalındaki değişiklikleri araştırmıştır. Sonuç; ilk 6 ay boyunca tüm kök kanalı boyunca vaskülarize ve hücre açısından zengin bağ dokusu büyümesi olmuştur. 6 ay sonra da belirgin redüksiyon gözlenmiştir [???]. Iwaya ve arkadaşları 2001'de kronik apikal apse ile nekrotik ve olgunlaşmamış mandibular 2. premolarlar üzerinde revaskülarizasyon çalışması yapmışlardır. 30 ay sonra mineralize doku ile kök kanal duvarlarının kalınlaştığı ve kök gelişiminin devam ettiği gösterilmiştir. Banchs ve Trope (2004), çalışmalarında açık apeksli ve büyük apikal lezyonlu nekrotik olgunlaşmamış mandibular ikinci premoların revaskülarizasyonu göstermişlerdir [8].

**Kök hücre kaynakları:** SCAP ve DPSCs kıyaslandığında; benzerlikleri, osteojenik farklılaşma, dentinojenik farklılaşma ve düşük adipojenik potansiyel'dir. Farklılıkları ise, hücre proliferasyonu (SCAP>DPSCs), popülasyon bölünme sayısı (SCAP>DPSCs), doku rejenerasyon kapasitesi (SCAP>DPSCs) şeklinde özetlenebilir [9].

**Vaka seçimi:** Nekrotik pulpalı ve olgunlaşmamış apeksli dişler, 8-16 yaş arası hastalar, hasta ve ebeveynin uyumlu olması, prosedürü tamamlamak için gerekli olan ilaç ve antibiyotiklere alerjisi olmayan hastalar seçilebilir. İnce, kırılğan dentin duvarları; enstrümantasyon veya obtürasyon sırasında kırılmaya meyillidir. Açık apeks, materyalin periradiküler dokulara ekstrüzyon riskini artırır. Sitotoksik antiseptikler kullanarak fazla enstrümantasyon ve pansuman, geniş, iyi beslenmiş apikal bölgede yaşayabilen pulpa dokusu ve pulpa ve dentin oluşturabilen hücreleri ortadan kaldırabilir. Düşük enstrümantasyon, dentin duvarlarını veya tübülleri tı kayabilecek bir smear tabakasından kaçınmayı sağlar [9].

## Medikaman Kullanımı:

**Kalsiyum Hidroksit Kullanımıyla Revaskülarizasyon:** İlk seansta; lokal anestezi ve dişin izolasyonunun ardından, giriş kavitesi hazırlanır, irrigasyon (% 1.5'luk NaOCl ile 20 ml) yapılır, kanal içi enstrumantasyon yapılmaz. Kalsiyum hidroksit patı hazırlanır, kök kanalının koronal kısmına veya kökün yarısına kadar pat yerleştirilir (pamukla) ve giriş kavitesinin geçici dolgu materyali ile kapatılması ile ilk seans sona erer [9]. İkinci seansta (2-3 hafta sonra); apikal kanlanmayı engellememesi için vazokonstrüktörsüz lokal anestezi yapılır. Diş rubber-dam ile izole edilir, giriş kavitesi açılır. Kalsiyum hidroksit patı uzaklaştırılır, Kanalların bolca irrigasyonu (% 1.5'luk NaOCl ile 20 ml) yapılır ardından kanallar distile suyla durulanır, daha sonra %17'lik EDTA ile (20 ml) kanallar irrigate edilir ve yeniden distile su ile durulama yapılır. Sonrasında kanallar steril paper-pointler ile kurulanır. 30 no K ege ile apikal bölge irrite edilerek kanama oluşturulur, MTA hazırlanır ve kanalın koronal üçlüsüne hermetik bir şekilde örtecek şekilde pıhtının üzerine yerleştirilir. Sonrasında MTA'nın üzeri 2 mm CİS ile örtülür ve kavite bonding ve rezin içerikli bir dolgu ile kapatılır [9].

**Üçlü antibiyotik patıyla revaskülarizasyon:** Prosedürler kalsiyum hidroksit kullanımı ile revaskülarizasyon işleminin prosedürleri ile aynıdır; tek fark yerleştirilen patın üçlü antibiyotik pat olmasıdır [10].

**Enstrumantasyon:** Normal bir kök gelişimi sağlamak için 2 tip hücre gereklidir; Odontoblastlar ve Hertwig epitel hücreleri. Bunlar enflamasyona dirençli hücrelerdir. Hiçbir enstrumantasyon prosedürü vital kök hücrelerin korunması için uygun değildir, o yüzden mümkün olduğunca enstrumantasyon işleminden kaçınılır [10].

**Irrigasyon:** Irrigasyonda çeşitli solüsyonlar kullanılabilir. Örneğin:

**1) Hidrojen Peroksit:** Hemostatik etkiye sahiptir. Oksijen radikalinin salınmasıyla antiseptik görevi görür. Etkisi çok kısadır ve organik artıklar tarafından hızla etkisiz hale getirilir. Ağrıyı ve olası postoperatif gaz halindeki amfizemi azaltmak için durulama gerektirir [11].

**2) Klorheksidin:** % 2'lik CHX kullanılır. Candida ve Gram (+) bakteriler üzerinde güçlü etkisi vardır. Pozitif yüklü molekülleri, dentin duvarları tarafından emilme özelliği kazandırır ve böylece en az 2-12 hafta boyunca klorheksidin salınımına izin verir. Etkili bir doku çözücü özelliği yoktur [11].

**3) Sodyum Hipoklorit (NaOCl):** Nekrotik doku üzerinde çözücü etkisi ve antiseptik etkisi vardır. %0,5-%5,25'lik konsantrasyonları vardır. Sodyum hipokloritin sitotoksitesi, konsantrasyonu ile orantılıdır. %2,5

verimlilik ve toksisite açısından rutin endodontik tedavide en iyi konsantrasyondur, ancak toksik etkiyi azaltmak için rejeneratif endodontide daha çok %1,5'lik konsantrasyon tercih edilir. Trevino ve diğerleri (2008) yaptıkları çalışmada, %6 NaOCl ardından %17 EDTA kullanmışlar, %6'lık NaOCl'ye maruz kalan apikal papillanın kök hücrelerinde (SCAP) hayatta kalma oranı %74 bulunmuştur. Yandan delikli irrigasyon iğnesi apikal forameninden 2 mm kısa olacak şekilde konumlandırılmalıdır. Amfizemi en aza indirmek için, enjektörde hava olmamalı, ayrıca negatif basınçlı irrigasyon sistemi kullanılabilir [11].

**4) Povidin-iyodin:** Avantajları: İyot bakterisidal, antifungal, antiviral, sporisidal ve sedatiftir. Pürülan sekresyonlar ve kan onu etkisiz hale getirmez. Dezavantajı; diş dokularını kahverengiye boyar [11].

**5) EDTA:** Smear tabakasını uzaklaştırır böylece irrigasyon solüsyonlarının dentin tübüllerine penetrasyonunu arttırır. Bakteriyel enfeksiyon vakalarında smear tabakasını uzaklaştırmak için genellikle %17'lik konsantrasyonu kullanılır. İrrigasyon solüsyonlarının ve kök kanal ilaçlarının kök dentinine daha iyi nüfuz etmesini sağlar. Şelasyon etkisi, dentinden büyüme faktörlerinin salınmasına izin verir ki bu da kök hücrelerin çoğalmasını uyarır. Ring ve ark, EDTA ile işlemden sonra CHX ve hipokloritin etkilerini karşılaştırmıştır. EDTA ve %2'lik CHX kombinasyonu kullanıldıktan sonra hayatta kalan kök hücresi olmadığını göstermişlerdir çünkü klorheksidin tuzları toksiktir ve kanal duvarına hücre yapışmasını önler, dolayısıyla rejeneratif tedavide CHX kullanımı önerilmez [11].

✓ Sonuç olarak, rejeneratif endodontik tedavide NaOCl ve EDTA kullanımı tercih edilir.

## DEZENFEKSİYONUN BÜYÜK BİR KISMINI MEDİKAMENTLER SAĞLAR;

**1) Kalsiyum Hidroksit (Ca(OH)<sub>2</sub>):** Güçlü bir bazdır (pH: 12,5–12,8). Ca<sup>++</sup> ve OH<sup>-</sup> iyonik ayrışması ile sert doku oluşumunu indükler (apeksifikasyon, tersiyer dentin). Bu OH<sup>-</sup> iyonları; bakteri sitoplazmik zarına zarar verir, bakteriyel enzim aktivitesini baskılar, proteinleri denatüre eder ve DNA'sına hasar verir. Böylece herhangi bir replikasyonu engeller ve endotoksinleri inaktive eder. Ca(OH)<sub>2</sub>, pulpa ve ligamanlardan kök hücrelerin proliferasyon indikatörü olan bazı kinazların ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, normal konsantrasyonlarda kullanıldığında, kök hücreler için sitotoksik olmayacaktır. Bununla birlikte, MTA, Ca(OH)<sub>2</sub> veya Biodentin gibi trikalsiyum silikat simanlar, pH'ları nedeniyle dentin üzerinde zayıflatıcı bir etkiye sahiptir. Kanal dezenfeksiyonu için 0,01 mg/mL Ca(OH)<sub>2</sub> apikal kök hücrelerin %100'ünün hayatta kalmasını sağlar. 1 mg/mL'de bile, Ca(OH)<sub>2</sub> maksimum seviyede kök hücrenin hayatta kalmasını sağlar. Aynı konsantrasyonda, antibiyotik patı yalnızca % 33 ila % 56 hücrenin

hayatta kalmasına izin verir [12].

**2) Üçlü antibiyotik patı:** Maksimum etki aralığını kapsamak için bir antibiyotik kombinasyonu şarttır. Kök hücrelere karşı düşük sitotoksosite ile maksimum bakteriyel dezenfeksiyon arasında denge sağlamak için uygun konsantrasyonda kullanılmalıdır. Bir in-vitro çalışma, 39 µg/mL'lik bir üçlü antibiyotik patı konsantrasyonunun kök kanalında uygulanmasının dezenfeksiyon için en iyi seçenek olacağı gösterilmiştir. 20 µg/mL konsantrasyonda kök kanalına konulan propilen glikol ile 3 antibiyotiğin karışımı bakteri kolonilerini %99'dan fazla azaltır. Revitalizasyon ve rejenerasyon prosedürlerinin çoğu, Hoshino'nun karışımı adı verilen üçlü bir antibiyotik patı kullanır [12].

**Hazırlık Protokolü:** Çapraz kontaminasyona karşı önlem alınmalı, tabletin üzerindeki şeker kaplama bistüri yardımıyla uzaklaştırılmalı, tabletler farklı kaplarda ezilmeli, her antibiyotik (Minosiklin:Metronidazol:Siprofloksasin) ince bir toz haline getirilip eşit oranlarda cam üzerinde karıştırılmalıdır (1:1:1) [12].

**Taşıyıcı:** Eşit miktarda makrogol merhem ve propilen glikol (1:1), temiz bir spatula yardımıyla, karıştırma pedi üzerinde karıştırılır, opak bir karışım elde edilmelidir. 1:5 (3'lü antibiyotik) (kremsi kıvam oluşturur), 1:7 (standart karışım) (daha yoğun fakat ufalanmayan kıvam), sonuç lapa lapa veya dağılan yapıdaysa, çok fazla 3'lü antibiyotik karışımı koyulmuştur.[12]

**Saklama:** Antibiyotikler neme dayanıklı porselen kaplarda ayrı ayrı saklanmalıdır. Makrogol merhem ve propilen glikol de ayrı ayrı şekilde saklanmalıdır, oluşan sıvı karışımı şeffafsız atılmalıdır (şeffaf renk, nem kontaminasyonunun kanıtıdır) [12].

**Ph:** Minosiklinin asidik pH'ı, kök hücre kültürünün oluşması için uygun değildir. Antibiyotiğin hücre geçirgenliğini kolaylaştırır ki bu da uzun dönem sitotoksiteyi korur. Siprofloksasin de asidik pH'ya sahiptir. Metronidazol ise nötr pH'lıdır ve bu nedenle kök hücreler için sitotoksitesi yoktur. Metronidazol ve siprofloksasin fibroblast oluşumunu indükleyebilir. 2009'da Bose ve ark. tüm dünyada uygulanan rejeneratif endodontik tedavi vakalarını analiz etti. Üçlü antibiyotik patı, Ca(OH)<sub>2</sub> ve formokrezol kullanımına göre kök uzunluğu ve genişliğinde önemli ölçüde daha fazla artış sağlamıştır. Kök genişliğindeki değişiklikler açısından, üçlü antibiyotik patı dentin duvar kalınlığında önemli ölçüde daha fazla artış sağlamıştır [12].

**Üçlü antibiyotik patının limitasyonları;** Bakteriyel direnç artar, alerjik reaksiyonu tetikleme riski vardır, tetrasikline bağlı dişlerde renk değişikliği (minosiklin şelasyon yoluyla Ca<sup>++</sup> iyonlarına bağlanır ve çö-



zünmez kompleksler oluşturur), üçlü antibiyotik patı kullandıktan sonra persiste sinüs yolu oluşabilir [12].

**Diğer özellikler:** Gerçekten de steril salin ile kombine üçlü antibiyotik patı, *Enterococcus faecalis*'e (MİK: 77.5 µg/ml) karşı en düşük minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) göstermektedir. Steril salin ile kombine kalsiyum hidroksit, *Enterococcus faecalis*'e karşı kesinlikle etkili değildir [13].

### Iwaya ve ark. tarafından vaka raporu (2001)



46 No'lu dişin meziobukkal tarafında apikal diş etinde intraoral fistülü gösteren ameliyat öncesi klinik görünüm.



45 numaralı dişin ameliyat öncesi radyografisi. Tamamlanmamış apeks oluşumu ve periapikal radyolüsenisi.



İlk tedaviden 15 gün sonra alınan diş ve periapikal lezyonunun CBCT görüntüsü.



Ca(OH)<sub>2</sub> uygulamasından 5 ay sonra. Dentin köprüsü oluşumu gözlemlenmektedir.



İşlem sonrası 30. ay kök apeksinin tamamlandığı ve kanal duvarının kalınlığının arttığı gözlemlenmiştir [14].

**Doku Rejenerasyonu:** Hayvan kesitleri üzerine yapılan çalışmalar sayesinde, kök duvarlarının kalınlaşmasına neden olan apozisyon materyalinin dentin, sement ve hatta kemiğin farklı doğası olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, bu prosedür bir pulpa revaskülarizasyon süreci değil, doku rejenerasyonu sürecidir. Revaskülarizasyondan sonra insan dişlerinin kesitlerinin elde edilememesi, bu süreci anlamak ve doğrulamak için bir limitasyondur. Sadece in-vivo klinik çalışmaların radyografik değerlendirmeleri ve lazer doppler debimetri bize tedavinin başarısı hakkında fikir verebilir. Soğuk test de başarının iyi bir belirleyicisi olabilir. Emi Shimizu ve ark. (2012), 3.5 haftalık revaskülarizasyon prosedüründen sonra 9 adet immatür kalıcı dişin histolojik değerlendirmesini yapmıştır. **Sonuç:** kanalın yarısından fazlası, pulpa dokusuna benzer şekilde gevşek bağ dokusu ile doldurulmuştur. Predentin boyunca sıralanmış düz odontoblast benzeri hücre tabakası vardır. Hertwig epitel kınına benzer epitel benzeri hücre katmanları kök ucunu çevrelemiş ancak kanal içinde sert doku oluşumu gözlenmemiştir [15]. Bacerra P ve ark. (2014), kronik periapikal apse teşhisi konulmuş ve revaskülarizasyon uygulanmış mandibular premolar'ın histolojik incelemesini yapmıştır. Ortodontik nedenlerle çekilen bu dişlerin 2 yıllık başarılı takibi sonrası, geniş kanal boşluğunun lifli bağ dokusuyla dolduğu gösterilmiştir. Apikal kapanmayı dentinsiz sement birikimi sağlamıştır. Kök kanal duvarında sement benzeri doku birikimi oluşmuştur [15].

**Takip ve tedavi sonuçları:** Apikal lezyonun yaklaşık 6 ayda çözülmesi, 12–24 ay içinde kök kanal duvarlarının kalınlaşmasıyla kök uzaması ve apikal kapanma gerçekleşir [16]. İlk yıl boyunca, 3 aylık randevu periyotları planlanmalı, ardından klinik semptomlar gelişmediği sürece 6 aylık randevu periyotları ile takip edilmelidir. Revaskülarizasyonun çoğu 8-14 yaş arası çocukların kesici dişleri ve küçük azı dişlerinde yapılmıştır [16]. İleri yaşlarda başarılı revaskülarizasyon vaka raporları da yayınlanmıştır [17].

**Bazı faydalı çalışma sonuçları:** Lenzi ve Trope (2012), olgunlaşmamış maksiller santral kesici nekrotik pulpalı dişin rejeneratif tedavisinden sonra boş kök kanal boşluğu bulmuştur [18]. Nosrat ve ark. (2012), nekrotik pulpalı, tedavi edilen olgunlaşmamış maksiller kesici dişlerin kök kanal boşluğunda 6 yıl sonra vital dokunun olmadığını göstermiştir [19]. Nosrat ve ark. (2013), rejeneratif endodontik prosedürün boş bir kök kanal boşluğuyla sonuçlanmasına rağmen, maksiller santral kesici dişte kök olgunlaşmasının meydana geldiği bir vaka sunmuştur [20, 21]. Doku mühendisliği stratejilerini kullandıktan sonra bile, sement benzeri sert doku kök kanal duvarlarında depoze olmuş ve kök kanallarında kemikli adalar bulunmuştur [22]. Koronal MTA tıkaçı ile kök apeksi arasındaki kanalların içinde bir sert doku bariyerinin oluşumu gerçekleştirilmiştir [23].

**Tedavi sonuçlarının bağlı olduğu durumlar:** Enstrümantasyon olmadan kanalın kimyasal dezenfeksiyonu, doku iç büyümesini desteklemek

için iskelet oluşumuna uygun bir ortamın üretilmesi, bakteri girişini önlemek için kanal açıklığının sızdırmaz şekilde tıkanması.

**Avantajlar:** Daha kısa bir tedavi süresi gerektirir, enfeksiyon kontrolünden sonra, tek bir ziyarette tamamlanabilir. Ziyaret sayısı daha az olduğundan daha düşük maliyetlidir. Kalsiyum hidrokisit ile gerçekleştirilen apeksifikasyondan farklı olarak kanalın apikal daralımının tıkanması gerekli değildir. Yeni dentin-sert doku birikimi ile lateral dentin duvarlarının güçlendirilmesinin bir sonucu olarak devam eden kök gelişimi (kök uzaması) ve kökün güçlendirilmesi gerçekleşir. Teknik olarak apeksifikasyona göre daha basittir. Pulpa doku mühendisliği ile yapılmış bir yapı olduğundan, transplantasyon vakalarında olan, bağışıklık reddi ve patojen bulaşma olasılığı gibi durumları önler [24].

**Limitasyonlar:** Uzun dönem klinik sonuçlar hala elde edilememiştir. Kanalın tamamı kalsifiye olabilir ve bu, renklenmeye bağlı estetik sorunlar oluşturabilir ve gelecekteki endodontik prosedürlerdeki zorluğu potansiyel olarak artırabilir. Post-kor final restorasyonu maalesef revaskülarizasyon olgularında bir tedavi seçeneği değildir. Fibrin pıhtısında hapsedilmiş hücrelerin konsantrasyonu ve bileşimi tahmin edilemez ve bu da tedavi sonuçlarında değişikliklere yol açabilir. Apikal foramenin büyütülmesi, vaskülarizasyonu desteklemek ve besin difüzyonu yoluyla ilk hücre vitalitesini sürdürmek için gereklidir [24].

## REVASKÜLARİZASYON SONUÇLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**1) Kanal içi enfeksiyon miktarı:** Enfekte bir dişi revaskülarizasyon prosedürü ile tedavi etmek mümkündür. Üçlü antibiyotik patı ve kalsiyum hidrokisit dezenfeksiyon için kullanılabilir

**2) Apeks genişliği:** Apikal açıklığın >1.1 mm olduğu durumlar iyi sonuçlar verir. Revaskülarizasyonun başarı ihtimali immatür dişlerde yaklaşık olarak %18-34 artmaktadır.

**3) Hastanın yaşı:** Tavsiye edilen yaş aralığı 8-16 yaşları arasındadır. Revaskülarizasyon daimi dişe uygulanmalıdır.

Bakterilerin varlığı, konakçı bağışıklık savunmasını sağlar ve doku iyileşme sürecini onarıma yönlendirir [25].

**4) Post-natal kök hücre tedavisi:** Kök hücrelerini uygulamanın en basit yöntemidir. Kök hücreler, deri, bukkal mukoza, yağ ve kemik dahil birçok dokudan türetilir. Büyük bir araştırma engeli ise; yetişkin pulpa da bulunan çeşitli hücre türlerine (örneğin, fibroblastlar, endotel hücreleri, odontoblastlar) farklılaşmayı sağlamaktır. Teknik engeller, hücre kültür ve toplanması için yöntemlerin geliştirilmesini içerir Hücreyi yeterince saf-

laştırmak ve/ya genişletmek için ex-vivo yöntemler gerekir.

**Dezavantajlar:** Hücrelerin hayatta kalma oranı düşük olabilir, hücreler, farklı yerlere göç ederek anormal mineralleşme modellerine yol açabilir, iskelet veya sinyal molekülleri olmadan yalnızca kök hücreleri enjekte ederek yeni işleyen pulpa dokusu üretme olasılığı çok düşük olabilir [26].

**Pulpa implantasyonu:** İn-vitro hücre kültürlerinin çoğu, kültür şişelerinin tabanına bağlı tek bir katman olarak büyür. Teorik olarak, 2B hücre kültürlerini almak ve bunları 3B yapmak için, pulpa hücreleri biyolojik olarak parçalanabilir membran filtrelerde büyütülebilir. Dezenfekte edilmiş kök kanal sistemlerine implante edilebilen üç boyutlu bir pulpa dokusu oluşturmak için birçok filtrenin birlikte sarılması gerekecektir. Avantajları: hücrelerin laboratuvarındaki filtrelerde büyümesi nispeten kolaydır, kümelmiş hücre tabakaları, uygulanan ayrılmış hücrelerden daha stabildir [27]. Dezavantajları: Hücrelerin kök kanal duvarlarına düzgün bir şekilde yapışmasını sağlamak için özel prosedürler gerekebilir. Hücre tabakalarında damarlanma yoktur, bu nedenle yalnızca kanal sistemlerinin apikal kısmı bu hücre yapısı alır. Filtreler çok ince hücre katmanları olduğu için son derece kırılmalıdır, kök kanal sistemine bozulmadan yerleştirilmesi zordur [27].

**İskelet implantasyonu:** Pulpa kök hücreleriyle tohumlanmış gözenekli bir polimer iskeletinin kullanılmasıdır. Bir iskelet, kök hücre çoğalmasına ve farklılaşmasına yardımcı olmak için büyüme faktörleri içermelidir. İskelet, ayrıca besin maddeleri ve muhtemelen antibiyotik içerebilir [26]. Pulpası ekspoz olmuş dişlerde, dentin talaşlarının onarıcı dentin köprüsü oluşumunu uyardığı bulunmuştur. Dentin talaşları, pulpa kök hücrelerinin bağlanması için bir matris sağlayabilir ve aynı zamanda bir büyüme faktörü rezervuarı olabilir [27].

**Enjekte edilebilir iskelet taşınması:** Hidrojellerle ilgili geçmiş sorunlar, doku oluşumu ve gelişimi üzerinde sınırlı kontrol içeriyordu; ancak formülasyondaki gelişmeler, hücrelerin hayatta kalmasını destekleme yeteneklerini önemli ölçüde geliştirdi [28]. Hidrojelleri daha pratik hale getirmek için, araştırma, doku bölgesine implante edildikten sonra sert yapılar oluşturmak için onları fotopolimerize edilebilir hale getirmeye odaklanmaktadır [28].

**3B hücre baskısı:** Teorik olarak, pulpa dokusunun yapısını yeniden oluşturmak için hidrojel içinde asılı hücre katmanlarını dağıtmak için mürekkep püskürtmeye benzer bir cihaz kullanılabilir. İdeal olarak odontoblastoid hücreler, dentini korumak ve onarmak için periferik alana yerleştirilmeli, pulpa çekirdeğinde vasküler ve sinir hücresi ağını destekleyen fibroblastlar bulunmalıdır. Hücrelerin tam olarak uygun konumlara yerleştirilmesi gerekir. Dezavantajı; yerleştirme sırasında apikal ve koronal

asimetrisine göre pulpa dokusunun dikkatli bir şekilde yönlendirilmesi gerekecektir [28].

**Gen terapisi:** Tüm insan hücreleri, kırmızı kan hücreleri gibi çekirdeksiz hücreler hariç olmak üzere, 3 milyar baz çifti içeren 1 milyon DNA ipliği içerir. DNA, hücre aktivitesini ve işlevini kontrol eden genetik diziler (genler) içerir [27].

**Zorluklar ve Gelecekteki Yönelimler:** Değiştirilen pulpa aynı zamanda daha fazla pulpal hastalığa duyarlı hale gelebilir ve yeniden tedavi gerektirebilir. Yeterli doku rejenerasyonu için gerekli gelişmiş mikrobiyolojik kontrol yöntemleri olmalıdır. Mevcut kültür koşulları ve ilkel multipotent pulpa kök hücrelerinin korunduğu ve genişletildiği mikro ortamın doğası başarıyı sınırlandırmaktadır. Daha karmaşık bir kök kanal anatomisi, rejeneratif endodonti gerçekleştirmek için daha karmaşık iskeletler veya daha esnek iskeletlerin kullanılmasını gerektirecektir. Bu dönüşüm ve büyümenin, implante edildiğinde kontrol sınırları dışında devam etmesini önlemek için bir yol bulunmalıdır. İmplant edilen, doku mühendisliği yapılmış parçaların yaşlanma sürecinin, implantasyonu çevreleyen konağa ait doku ve organların yaşlanmasına eş zamanlanması gerekmektedir. Minosiklinin üçlü antibiyotik patındaki varlığı, dişleri özellikle de ön dişleri lekeleme potansiyeli bakımından hasta ve ebeveynler bilgilendirilmelidir [28].

**Güncel makaleler ne diyor?** Rejeneratif endodontik prosedürlerin eksternal kök rezorbsiyonunu durdurduğunu göstermektedir. Olgularda replasman rezorpsiyonu durdurulmuş, böylece ankiloz komplikasyonları ve dekoronasyon ihtiyacı önlenmiştir [29]. Önemli ilerlemeye rağmen, vaskülojenез-anjijyogenez ve nörojenез-reinnervasyon, REP tedavilerinde önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Başarı, öncelikle tedaviye ihtiyaç duyan dişin klinik ve biyolojik koşullarına bağlıdır. Bu nedenle hücre yönlendirme stratejileri her koşulda tutarlı bir şekilde başarılı olmayacaktır. Antibiyotiklere eklenen nanofibröz iskeletleri kullanan teknikler bu alanda umut vericidir ancak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Şu anda, kök kanal tedavisi nekrotik pulpalı ve kapalı apeksi olan matur dişler için standart tedavi olmaya devam etmektedir [30]. Doğal biyomateriyaller, özellikle kollajen ve fibrin, pulpal doku rejenerasyonunda sentetik materyallerden üstündür [31]. 60 dakika pasif ultrasonik irrigasyonla işleme tabi tutulmuş örnekler dışında NaOCl'nin kullanılan konsantrasyonları arasında önemli bir fark yoktur. Rejeneratif endodonti için önerilen konsantrasyonlardaki NaOCl, dentinin mekanik özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir. Bununla birlikte artan irrigasyon süresine sahip pasif ultrasonik irrigasyon, düşük NaOCl konsantrasyonunda bile etkili olabilir [32]. Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu, kök oluşumunun tamamlandığı dişlerde ve pulpa nekrozu vakalarında, apeksifikasyon için

gerekli olan tahmini 3 ila 6 ay süreyle, iyi hasta kooperasyonu ve iyi marginal uyumlu restorasyon koşuluyla daha güvenilirdir. REP, kök oluşum aşamasına bakılmaksızın, kök oluşumu tamamlanmayan dişlerin yanı sıra başlangıç seviyesi kök rezorbsiyon işaretleri olan durumlarda endikedir [33]. PRP/PRF, tek başına indüklenmiş bir kan pıhtısına göre önemli bir avantaj gösteremez [34]. Üçlü antibiyotik patı, belirli konsantrasyonlarda SCAP hücre sağ kalımını önemli ölçüde düşürürken, Ca(OH)<sub>2</sub>, SCAP sağ kalımı üzerinde uyarıcı etki göstermiştir [35]. Olgunlaşmamış dişlerdeki REP, apikal periodontitisin belirti ve semptomlarının çözülmesine neden olur ve daha fazla kök gelişimini destekler. Ancak, rejeneratif endodontik tedaviden sonra pulpa-dentin kompleksinin gerçek rejenerasyonunun meydana gelmediğini görülmektedir. Kök hücre temelli doku mühendisliği alanında yapılacak daha fazla araştırmanın gerçek rejenerasyona ve iyileştirilmiş tedavi sonuçlarına izin vereceği umulmaktadır [36]. PRF ile REP mümkündür ve MTA apeksifikasyonuna göre bazı avantajları vardır çünkü kök uzamasını, kök kanal duvarlarının dentin kalınlaşmasını ve apikal foramenin daralmasını kolaylaştırır [37]. Nanohidroksiapatit partiküllerinin kitosan ile kombinasyonu, rejeneratif diş hekimliğindeki potansiyel uygulamalarla birlikte biyoaktif, electrospun (elektroeğirilmiş) kompozit nanoliflerin mühendisliğinde kullanılabilir [38].

## SONUÇ

Rejeneratif endodonti günümüzde diş hekimliğindeki en heyecan verici gelişmelerden biridir ve endodontistler bu son araştırmanın ön safalarında yer almaktadır. Endodontistlerin pulpa biyolojisi, diş travması ve doku mühendisliği alanlarındaki bilgileri, nekrotik ve olgunlaşmamış kalıcı dişlerin biyolojik temelli rejeneratif endodontik tedavisini sağlamak için uygulanabilir ve bu da sürekli kök gelişimi, dentin duvarlarında kalınlığın artması ve apikal kapanma ile sonuçlanır. Fonksiyonel bir pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonundaki bu gelişmeler, endodontik tedavinin nihai hedefi olan doğal diş yapısını koruma çabaları üzerinde umut verici bir etkiye sahiptir.

**KAYNAKLAR**

- 1) Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5110), 920–926. <https://doi.org/10.1126/science.8493529>
- 2) Gutmann JL. Grossman's Endodontic Practice – 13<sup>th</sup> Edition. J Conserv Dent. 2016 Sep-Oct;19(5):494. doi: 10.4103/0972-0707.190011. PMID: PMC5026116
- 3) Cohen., 2015: (In) Cohen's Pathways of the Pulp. 11th. Regenerative Endodontics., Elsevier, India., 602-617.
- 4) T.Nivethithan et al. Stem cells in regenerative endodontics. International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research 2017;90(14) :1-6
- 5) Stephen Cohen, Richard C. Burns, Cohen's Pathways of the Pulp Expert Consult 12th Edition, Elsevier, 447-474
- 6) Lin, L. M., & Kahler, B. (2017). A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 51(3 Suppl 1), S41–S51. <https://doi.org/10.17096/jiufd.53911>
- 7) Caplan, D. J., Cai, J., Yin, G., & White, B. A. (2005). Root canal filled versus non-root canal filled teeth: a retrospective comparison of survival times. *Journal of public health dentistry*, 65(2), 90–96. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2005.tb02792.x>
- 8) Van der Burgt, T. P., & Plasschaert, A. J. (1985). Tooth discoloration induced by dental materials. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 60(6), 666–669. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90373-1](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90373-1)
- 9) Huang G. T. (2008). A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *Journal of dentistry*, 36(6), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.03.002>
- 10) Thouseef ch et al. Scaffolds in Regenerative Endodontics: a Review. September 2017; International Journal of Advanced Research 5(9):415-423
- 11) Marc Llaquet et al. Regenerative endodontic procedures: a review of the literature and a case report of an immature central incisor 2017; Giornale Italiano di Endodontia;31 :65-72
- 12) Saaid Ayesh Alshehadat et al. Scaffolds for dental pulp tissue regeneration:A review 2016;International Dental & Medical Journal of Advanced Research; 2:1-12
- 13) Zeng, Q., Nguyen, S., Zhang, H., Chebrolu, H. P., Alzebedeh, D., Badi, M. A., Kim, J. R., Ling, J., & Yang, M. (2016). Release of Growth Factors into Root Canal by Irrigations in Regenerative Endodontics. *Journal of endodontics*, 42(12), 1760–1766. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.04.029>
- 14) Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan)*. 2016 Sep;13(5):379-386. doi: 10.4103/1735-3327.192266.

- 15) Kaushik SN, Kim B, Walma AM, Choi SC, Wu H, Mao JJ, Jun HW, Cheon K. Biomimetic microenvironments for regenerative endodontics. *Biomater Res.* 2016 Jun 2;20:14. doi: 10.1186/s40824-016-0061-7.
- 16) Kim SG. Infection and Pulp Regeneration. *Dent J (Basel).* 2016 Mar 10;4(1):4. doi: 10.3390/dj4010004.
- 17) Yoshpe, M., Einy, S., Ruparel, N., Lin, S., & Kaufman, A. Y. (2020). Regenerative Endodontics: A Potential Solution for External Root Resorption (Case Series). *Journal of endodontics*, 46(2), 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.023>.
- 18) Milia, E., Eramo, S., D'Arcangelo, C., Santona, C., Beretta, M., & Gallusi, G. (2020). Paediatric endodontics Part 2: Pulp regeneration: current approaches. *European journal of paediatric dentistry*, 22(4), 331–333. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2020.21.04.14>
- 19) Abbass, M. M. S., El-Rashidy, A. A., Sadek, K. M., Moshy, S. E., Radwan, I. A., Rady, D., Dörfer, C. E., & Fawzy El-Sayed, K. M. (2020). Hydrogels and Dentin-Pulp Complex Regeneration: From the Benchtop to Clinical Translation. *Polymers*, 12(12), 2935. <https://doi.org/10.3390/polym12122935>
- 20) Cvek, M., Cleaton-Jones, P., Austin, J., Lownie, J., Kling, M., & Fatti, P. (1990). Pulp revascularization in reimplanted immature monkey incisors--predictability and the effect of antibiotic systemic prophylaxis. *Endodontics & dental traumatology*, 6(4), 157–169. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1990.tb00412.x>
- 21) Kling, M., Cvek, M., & Mejare, I. (1986). Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endodontics & dental traumatology*, 2(3), 83–89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1986.tb00132.x>
- 22) Elnaggar, S. E., El Backly, R. M., Zaaou, A. M., Morsy Elshabrawy, S., & Abdallah, A. A. (2021). Effect of different irrigation protocols for applications in regenerative endodontics on mechanical properties of root dentin. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 47(2), 228–235. <https://doi.org/10.1111/aej.12457>
- 23) Rakhmanova, M. S., & Korolenkova, M. V. (2020). Sravnitel'nyi analiz metodik apeksifikatsii gidroksidom kal'tsiya i regeneratsii pul'popodobnoi tkani dlya stimulirovaniya rosta kornevogo dentina v reztsakh s nesformirovannymi korniyami i nekrozom pul'py [Comparative analysis of calcium hydroxide apexification and regenerative endodontic procedure for root dentine growth stimulation in immature incisors with pulp necrosis]. *Stomatologiya*, 99(6), 55–63. <https://doi.org/10.17116/stomat20209906155>
- 24) Riaz, A., & Shah, F. A. (2021). Regenerating the Pulp-Dentine Complex Using Autologous Platelet Concentrates: A Critical Appraisal of the Current Histological Evidence. *Tissue engineering and regenerative medicine*, 18(1), 37–48. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00291-3>



- 25) Jain, G., Goel, A., Rajkumar, B., Bedi, R. S., Bharti, D., & Sawardeker, A. (2020). Evaluation of Effectiveness of Intracanal Medicaments on Viability of Stem Cells of Apical Papilla. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(Suppl 1), S228–S232. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_67\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_67_20)
- 26) Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., Iwaku, M., & Hoshino, E. (1996). Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International endodontic journal*, 29(2), 118–124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1996.tb01172.x>
- 27) Iwaya, S. I., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*, 17(4), 185–187. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2001.017004185.x>
- 28) Shimizu, E., Jong, G., Partridge, N., Rosenberg, P. A., & Lin, L. M. (2012). Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure. *Journal of endodontics*, 38(9), 1293–1297. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.017>
- 29) Becerra, P., Ricucci, D., Loghin, S., Gibbs, J. L., & Lin, L. M. (2014). Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *Journal of endodontics*, 40(1), 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.07.017>
- 30) Neha, K., Kansal, R., Garg, P., Joshi, R., Garg, D., & Grover, H. S. (2011). Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: a recent approach. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 16(7), e997–e1004. <https://doi.org/10.4317/medoral.17187>
- 31) hen, M. Y., Chen, K. L., Chen, C. A., Tayebaty, F., Rosenberg, P. A., & Lin, L. M. (2012). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *International endodontic journal*, 45(3), 294–305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01978.x>
- 32) Pulyodan, M. K., Paramel Mohan, S., Valsan, D., Divakar, N., Moyin, S., & Thayyil, S. (2020). Regenerative Endodontics: A Paradigm Shift in Clinical Endodontics. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(Suppl 1), S20–S26. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_112\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_112_20)
- 33) Nakashima M. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine & growth factor reviews*, 16(3), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.02.011>
- 34) Huang, C. Y., Huang, T. H., Kao, C. T., Wu, Y. H., Chen, W. C., & Shie, M. Y. (2017). Mesoporous Calcium Silicate Nanoparticles with Drug Delivery and Odontogenesis Properties. *Journal of endodontics*, 43(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.09.012>

- 35) Kitasako, Y., Shibata, S., Pereira, P. N., & Tagami, J. (2000). Short-term dentin bridging of mechanically-exposed pulps capped with adhesive resin systems. *Operative dentistry*, 25(3), 155–162.
- 36) Desgrandchamps F. (2000). Biomaterials in functional reconstruction. *Current opinion in urology*, 10(3), 201–206. <https://doi.org/10.1097/00042307-200005000-00003>
- 37) Yoshpe, M., Kaufman, A. Y., Lin, S., & Ashkenazi, M. (2021). Regenerative endodontics: a promising tool to promote periapical healing and root maturation of necrotic immature permanent molars with apical periodontitis using platelet-rich fibrin (PRF). *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 22(3), 527–534. <https://doi.org/10.1007/s40368-020-00572-4>
- 38) Sato, T. P., Rodrigues, B. V. M., Mello, D. C. R., Münchow, E. A., Ribeiro, J. S., Machado, J. P. B., Vasconcellos, L. M. R., Lobo, A. O., Bottino, M. C., & Borges, A. L. S. (2021). The role of nanohydroxyapatite on the morphological, physical, and biological properties of chitosan nanofibers. *Clinical oral investigations*, 25(5), 3095–3103. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03633-6>



## BÖLÜM 6

### MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEMEDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

*İlknur ENİNANÇ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Türkiye, i.eninanc2@gmail.com, 0000-0002-4583-6237

## 1. Ultrasonografinin Tarihçesi ve Genel Bilgiler

Ultrasonografi (USG), tıpta ve diş hekimliğinde kullanılan, iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen, non-invaziv, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonun temel ilkeleri ve uygulamaları ilk olarak 1880'de Pierre ve Jacques Curie kardeşler tarafından keşfedilmiştir ve ultrason (US) görüntüleme tekniği 1937'de Dussik kardeşler tarafından tanımlanmıştır (Joshi, Pol, & Sudesh, 2014).

Tıbbi anlamda USG Avusturyalı nörolog Dr. Karl Theo Dussik tarafından, ilk defa hipersonografi cihazıyla beynin ventriküler sisteminin incelenmesinde kullanılmıştır (Edler & Lindström, 2004). Diş hekimliğinde ise 1963 yılında Baum ve ark. tarafından tanısal USG cihazıyla 15 MHz dalga boyu kullanılarak ilk kez dişlerin iç yapıları görüntülenmiştir (Baum ve ark., 1963).

Yumuşak doku ve parankimal organların incelenmesinde kullanılan USG yönteminde, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılmaktadır (Kossoff, 2000). Görüntü oluşumu için ses dalgaları dokuya gönderilmekte, sonrasında dokudan yansıyan ses dalgalarından alınan veriler işlenmektedir (Seçil, 2008).

Görüntü oluşumunda piezoelektrik etkisi olarak açıklanan olay gerçekleşir. Kuartz gibi bazı kristaller elektrik enerjisi verilmesiyle genişleyip daralarak, dokulara iletilen ses dalgalarını üreten bir dizi titreşimler oluşturur. Bu olayda; elektrik sese dönüştürülmekte, geri yansıyan ses (eko) ise yine aynı şekilde elektrik enerjisine çevrilmektedir (Kossoff, 2000). Bu şekilde enerji dönüştürücü maddelere transduser denir ve USG cihazlarında transduser (dönüştürücü) olarak seramik diskler kullanılmaktadır. Yüksek frekanstaki ses dalgaları transduserlerde üretilir ve vücuda gönderilerek, doku yüzeylerinden yansımalar saptanır (Namdar Pekiner, 2017). Transduseri taşıyan başlığa prob denir (Kossoff, 2000). Transduserden dönen ekolardan elde edilen veriler elektronik olarak gri tonlardan oluşan bir görüntüye çevrilir (Namdar Pekiner, 2017).

USG'de dalgaların büyük bir kısmı dokulardan açılı bir şekilde yansır ve geri dönemezler ya da transduserden geri dönmeksizin dokular içinde yollarına devam ederler. Vücuda giren ses dalgalarının sadece %1'i geriye transduserden doğru yansıtılır ve görüntüleri oluşturan ses dalgaları da bunlardır (Aldrich, 2007). Ses dalgalarının iletilmesi ve geri yansımaları saniyede 7000'den fazla sayıda gerçekleşir. Bu veriler bilgisayara işlendiklerinde kesintisiz görünen gerçek zamanlı, dinamik iki boyutlu görüntüler oluşturulur (Sites ve ark., 2007).

Probtan transduserin frekansı incelenecek dokunun kalınlığına göre değişir. Dokuya gönderilen ses dalgaları izlediği yol boyunca bir takım fi-

ziksel etkileşimlere uğrayarak enerjisini kaybetmektedir (Namdar Pekiner, 2017). Frekans seviyesi çözünürlüğü doğru orantılı olarak etkiler (Namdar Pekiner, 2017). Yani yüksek frekanslı problemler ile daha iyi çözünürlüklü doku detayı elde edilmektedir. Ancak frekansın artmasıyla ses dalgasının doku etkileşimi de artar ve penetrasyon azalır. Bu yüzden derin dokular yüksek frekanslı problemlerle değerlendirilemez. Görüntüleme istenilen doku derinliğine ulaşabilen en yüksek frekanslı probun seçilmesi önerilir (Seçil, 2008). Düşük frekanslı dalgalar yüksek frekanslı dalgalara göre daha derin dokulara ulaşmaya kadar atenuasyon olmazlar. Tüm bu sebeplerden baş ve boyun radyolojisi alanındaki diagnostik ultrason uygulamalarında yüzeysel olarak lokalize olmuş yapıların incelenmesinde 5-18 MHz frekans aralığındaki problemler (çoğunlukla 7,5 MHz frekanslar) tercih edilirken, abdomen ultrasonunda 3-5 MHz aralığındaki düşük frekanslar kullanılır (Aldrich, 2007). Diş hekimliğinde incelenecek yapılar nispeten yüzeysel olduğundan yüksek frekanslı ve yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilen lineer problemler ile kombine edilmiş modern USG cihazları kullanılır. Konveks problemler genellikle düşük frekansları nedeniyle derin penetrasyon gereken abdomen muayenelerinde ve jinekolojide kullanılmaktadır (Caglayan, İlbaş, & Aksakal, 2021).

Ultrasonografide vücuda ses dalgaları kesintili olarak paketler halinde gönderilmektedir. Ses dalgalarının sürekli gönderilmemesinin nedeni yüzeysel ve derinden yansıyan ekoların birbirine karışmasını önlemektir (Namdar Pekiner, 2017).

Sesin hızı ortamın yoğunluğu ve elastisitesine göre değişmekte olup, yumuşak dokularda ortalama 1540 m/sn, havada 348m/sn, kemik dokuda 4080m/sn olarak kabul edilmektedir (Namdar Pekiner, 2017). İnsan kulağı ideal şartlarda 20 Hz - 20.000 Hz (20 kHz) frekanslar arasındaki sesleri algılayabilmektedir ve bu işitme aralığındaki frekansın üstünde kalan tüm sesler ultrasonik olarak isimlendirilir. Diagnostik ultrasonda 2 MHz - 30 MHz arasındaki frekans aralığı kullanılmaktadır (Aldrich, 2007).

## 2. Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Maksillofasiyal bölgede başlıca kullanım alanları; servikal lenfadenopatiler (Okasha ve ark., 2014), tükürük bezlerinin incelenmesi (Petrovan ve ark., 2015; Caliskan ve ark., 2018), çiğneme ve boyun kaslarının değerlendirilmesi (Yalcin & Aslan Ozturk, 2022), çeşitli yumuşak doku kitleleri (Pallagatti ve ark., 2012; Shimizu & Weerawanich, 2019) ve dil lezyonlarının incelenmesidir (Çelenk, Sapancı, & Çelenk, 2016). Literatürde USG'nin periapikal lezyonların (Raghav ve ark., 2010), periodontal dokuların (Mahmoud ve ark., 2010) ve kemik içi lezyonların değerlendirilmesinde, temporomandibular eklem (TME) bozukluklarında (Al-Delayme ve ark., 2017; Cha ve ark., 2019; Champs ve ark., 2019), maksillofasi-

yal fraktürlerde (Adeyemo & Akadiri, 2011) ve implant uygulamalarında (Culjat ve ark., 2008), dental dokuların çürük, çatlak ve fraktürlerinin değerlendirilmesinde (Korkut, 2016), ortodontik açıdan hızlı palatal ekspansiyonun değerlendirilmesinde (Gumussoy ve ark., 2014), kemik yaşı tayininde, sjögren sendromu ve benzeri patolojilere ait lezyonların saptanması gibi daha birçok alanda kullanımı rapor edilmiştir (Namdar Pekiner, 2017).

USG baş boyun bölgesinde ayrıca normal anatomik yapılar ile patolojik lezyonların ayrımı (Sümbüllü & Çağlayan, 2020), solid ve kistik yapıdaki kitleler ve bu lezyonların iç yapıları, sınırları ve büyüklükleri ile ilgili önemli veriler sağlamaktadır (Taş & Yılmaz, 2020). Malign hastalıkların belirlenmesi (Taş & Yılmaz, 2020) ve tedavi planlamasında yol gösterici olan USG'den aynı zamanda lezyon takibini gerektiren çeşitli olgularda da faydalanılmaktadır (Joshi ve ark., 2014; Taş & Yılmaz, 2020).

Diş hekimliğinde daha çok diagnostik amaçla kullanılan USG tekniklerinde (Namdar Pekiner, 2017), vakaya göre transoral veya transkutan yaklaşım tercih edilmektedir. İntraoral USG, tükürük bezleri ve kanallarının yanı sıra ağız tabanı, bukkal, labial ve palatal mukoza, dil, periodontal dokular ve periapikal lezyonların incelenmesinde kullanılmaktadır (Çağlayan & Bayrakdar, 2018).

Bu bölümde USG'nin maksillofasiyal bölgedeki genel kullanımı ve güncel yaklaşımlar hakkında bilgi verilecektir.

### 3. Ultrasonografi İnceleme Yöntemleri

Ultrasonografik inceleme bir lezyonun lokalizasyonu, boyutu, sınırları, çevre dokulara etkisi ve ekojenitesi hakkında bilgi verebilir (Gianfranco ve ark., 2014). Ultrasonografide maksillofasiyal bölgede, real time görüntüleme (genellikle B-mod USG), Doppler USG, ultrason elastografi (US elastografi) gibi inceleme teknikleri yer almaktadır (Namdar Pekiner, 2017).

#### 3.1. Real Time Görüntüleme

Bu yöntemde hasta görüntüsünün sürekliliğinin sağlanması esastır. Vücuda saniyede 500-3000 arasında kısa US pulsleri gönderilir ve geri gelen yansımalar kaydedilir. USG'de konum ve amplitüd farklılıklarına bağlı olarak elde edilen ekolar A (amplitüd), T-M (motion) ve B (Brightness-Parlaklık) olmak üzere üç farklı modda görüntülenir (Marotti ve ark., 2013).

##### 3.1.1. A-Mod (Amplitüd-Şiddet Modu)

Ultrasonun ilk bulunan, en basit modudur. A modu, yansıyan sesin amplitüdünü görüntüler, bu nedenle amplitüd mod da denilir. Farklı akustik özelliklere sahip dokuların sınırlarını ölçmek için kullanılır (Dharti ve

ark., 2014). Bu yöntemde tek bir transduser vücut üzerindeki bir çizgiyi tarar ve farklı doku yüzeylerinden yansıyan ekolar bir grafik haline dönüştürülür (Carovac, Smajlovic, & Junuzovic, 2011; Seçil, 2008). Grafikte amplitüdün yüksekliği incelenen yapının yoğunluğunu belirtirken, incelenen yapının derinliği amplitüdü arasındaki mesafe ile ifade edilir (Namdar Pekiner, 2017). Doku ara yüzündeki yansıma ne kadar büyükse, ekrandaki sinyal amplitüdü o kadar büyük olur. (Iro, Zenk, & Bozzato, 2013).

Spesifik bir tümöre veya taşa odaklanılan terapötik ultrason A-modundadır (Carovac ve ark., 2011). Yöntem rutin olarak sadece oftalmoloji ve doğru derinlik araştırıldığı zaman da B- Mod görüntülemeye ek olarak kullanılır (Namdar Pekiner, 2017).

### **3.1.2. T-M Mod (Motion- Hareket Modu)**

Motion modu, hareketi kaydetmeye izin veren iki boyutlu bir görüntüdür (Chan & Perlas, 2011). Yapılan kaydetme işleminin bir time-motion çalışması olması nedeniyle T-M Mod olarak tanımlanmaktadır (Namdar Pekiner, 2017). Kalıcı bir kayıt yapılabilmesi için hareket bir süre kaydedilir ve bu modda hareket aralığı ölçülür (Carovac ve ark., 2011).

Hareket eden yapılardan gelen yansıyan sesler demetin merkez aksı boyunca ilerler. Herhangi bir anda noktalara dönüştürülür ve oklarla gösterildiği gibi öne ve arkaya hareket eder. Elde edilen sinyaller amplitüd – zaman eğrisi olarak hareketli görüntüye çevirilir. Eski bir yöntem olan T-M Mod, kalp gibi hareketli organların ekokardiyografide kardiyak fonksiyonlarını, kalp kapak ve duvar hareketlerini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Namdar Pekiner, 2017; Carovac ve ark., 2011; Seçil, 2008)

### **3.1.3. B-Mod (Brightness – Parlaklık Modu) (Gri skala ultrasonografi)**

Brightness-mode olarak da tanımlanan B-Mod USG, yumuşak dokuyu detaylı bir şekilde göstermektedir. B-mod USG, lezyon, kist ve tümör derinliğini tespit etmek ve şüpheli lezyonlarda iç yapı özelliklerini belirlemek amacıyla tanınal radyolojide en sık kullanılan yöntemdir (Seçil, 2008; Taş & Yılmaz, 2020)

B-mod USG’de şiddetler amplitüde göre derecelendirilmekte ve her bir dereceye bir parlaklık tonu atanmaktadır (Seçil, 2008). Lineer dizilim gösteren transduserlerin aynı anda vücuttaki bir düzlemi taramasıyla ekranda gri skalalı farklı parlaklık noktalarından oluşan iki boyutlu kesitsel görüntüler oluşur (Carovac ve ark., 2011).

US dalgası farklı akustik empedanstaki dokulardan geçerken, bazıları geri yansıtılır ve bazıları daha derine nüfuz eder. Pek çok eş düzlemli darbeden alınan yankı sinyalleri sonucu oluşan görüntüde kullanılan geniş gri

skala sayesinde, ekojenitedeki çok küçük farklılıklar bile görselleştirilebilir (Chan & Perlas, 2011).

Real-time görüntülemeye, karşılaştırılan alana göre ses dalgalarını daha fazla yansıtan (ekoların çok olduğu) yüksek sinyal üreten bölgeler hiperekoik (parlak) olarak, ses dalgalarını daha az yansıtan (ekoların az olduğu) bölgeler hipoekoik olarak tanımlanır (Seçil, 2008). Ekoların hiç bulunmadığı sinyal oluşturmeyen bölgeler ise anekoik olarak ifade edilmektedir ve bu bölge ses dalgalarının hiç yansımaması nedeniyle siyah olarak görülür (Seçil, 2008). Çevre dokularla aynı ekojenitedeki lezyonlar izoekoik olarak tarif edilir (Kocasarac & Angelopoulos, 2018).

Kemik, kalsifikasyon gibi sesi yansıtan yapıların hemen arkasında oluşan siyah bant şeklindeki alan ise akustik gölge olarak tanımlanır. Akustik gölge oluşumunda ses demetleri bu kalsifiye alanlara çarptığında dalgaların çoğu proba geri dönmektedir ve görüntüde yoğun ekolar oluşmaktadır. Daha derin anatomiyi görmeye yeterli olmayan ses demeti bu yüzeylerin arkasındaki yapılara geçer. Bu yapıların arkasında ekoların olmaması nedeniyle oluşumlar görüntülenemez (Namdar Pekiner, 2017).

Kistik oluşumların distalinde oluşan ve kistlerin tanımlanmasında önemli olarak ifade edilen parlaklık akustik zenginleşme olarak tarif edilir. Ses demetleri sıvı dolu yapıları önemli bir absorpsiyon ve yansımaya maruz kalmadan geçebilmekte ve bu yapıların arka duvarları net olarak görülebilmektedir. Ses demeti yumuşak dokuyu geçerken yavaşlar, güçlü ses demeti ise sıvı dolu yapıların derinliğine kadar ulaşır ve kistin arkasındaki doku ile aynı derinlikteki dokuya göre daha ekojenik görülmesine neden olur. Sıvı dolu yapılar anekoid izlenir fakat kistin arkasındaki yumuşak doku çevre yumuşak dokuya kıyasla daha parlak görülür. Hava ise dokularla oluşturduğu yüzey nedeniyle ses iletiminde problem oluşturur. Bu nedenle hava temasını kesmek için proba yüzey arasına jel sürülür (Namdar Pekiner, 2017).

### 3.2. Doppler Görüntüleme

Doppler ultrasonografi, dokulardaki patolojik kanlanmalar, trombozlar gibi durumlarda kan akımını değerlendirmek, bir lezyonda vaskülarizasyonunun varlığı, niceliği, besleyici ve dirençli sağlayan damarlar hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılır (Tucunduva ve ark, 2016). 1842’de Avustralyalı fizikçi Johan Christian Doppler tarafından geliştirilen bu teknik “Sabit frekanslı bir ses kaynağı yaklaştıkça daha yüksek, uzaklaştıkça daha az bir şekilde işitilir” fiziksel temeline dayanır (Tuncel, 2008; White, 1982). Klinik uygulamalarda frekanstaki bu kaymadan yararlanılmaktadır (McDicken & Anderson, 2002). Transduser yönünde hareket eden objeler sesi daha yüksek frekansta yansıtırken, transduserden uzak yöne hareket eden objeler sesi daha düşük frekansta yansıtılmaktadır. Dopp-



ler uygulaması sırasında en önemli hareketli ses yansıtıcısı eritrositlerdir ve bu uygulamada eritrositlerin hızı hesap edilebilmektedir. Bu yöntemde kandaki şekilli elemanlardan saçılan ses transdusere ulaşır. Transduserden gönderilen ses frekansı, kanın şekilli elemanlarından saçılan ses frekansına eşit değildir. Damardaki kanın akım hızı ve yönüne göre gönderilen sesin frekansı değişiklik göstermektedir (Namdar Pekiner, 2017). Doppler USG’de bu yansıyan ekolardaki frekans farklılıkları değerlendirilerek kan akımının şiddeti ve yönü ile ilgili bilgi edinilmeye çalışılır (Namdar Pekiner, 2017).

Genelde transduser yönünde akan kan kırmızı renkte, transduserden uzaklaşan kan ise mavi renkle kodlanır (Akgünlü & İçöz, 2016; Sofferan & Ahuja, 2012). İncelenen akım için renklerden biri seçilir diğer renkse karşı yönden gelen akımı tarifler. Darlıklardan sonra akımın girdap yapıp tersine döndüğü kısımlar karşıt renkle kodlanmaktadır. Belirgin darlık olan kısımlarda ise hız artar ve bu bölümde renk mozaığı gözlenir (Namdar Pekiner, 2017).

Doppler tekniğinin en yaygın kullanım şekli B-mod ultrasonografi görüntüleri ile birlikte kullanımıdır. Bu teknik renkli-akım Doppler görüntüleme olarak isimlendirilir ve doku morfolojisi gri skalada, bölgede akan kan ise, aynı zamanlı olarak renkli modda gösterilir. Bu görüntüleme yöntemiyle yumuşak doku morfolojisine ek olarak dokunun vaskülarizasyonu hakkında bilgi sağlanır (Akgünlü & İçöz, 2016).

Doppler USG teknikleri; Pulsed Doppler, Power Doppler ve Renkli Doppler olarak 3 şekilde uygulanmaktadır (Tuncel, 2008).

Pulsed Doppler USG; Doppler sinyalinin nereden geldiği hakkında bilgi vermektedir. Bu yöntemde ses dalgalarının dokuya gönderilmesi ve dokudan geri dönmesi arasındaki gecikme zamanı değerlendirilmektedir (Tuncel, 2008).

Power Doppler, USG’de kan akımının hızı ve yönünden bağımsızdır ancak görüntüdeki renklenme ve parlaklık kan hacmine bağlı olarak değişir (Tuncel, 2008). Power Doppler modunda, damarlardaki kan akışının varlığına ilişkin bilgiler toplanır ve akışın uzaysal dağılımı olarak tek bir renkte B modu görüntüsü üzerine bindirilir. Çok küçük damar yapılarının ve patolojik değişikliklerin dahi tam ve net olarak görülmesini sağlar. Ayrıca uygulayıcının damar tıkanıklıklarını ekarte etmesini ve kan taşıyan damarlar ile diğer sıvı özelliklerini ayırt edilmesine yardımcı olur. Orijinal power Doppler görüntüsü, akış yönü hakkında bilgi içermez ancak renkli Doppler yön bilgisi ile birleştirilebilir ve bu durumda yön kodlu power modu olarak anılır. Akışın nabızı gibi hemodinamik özelliklerin değerlendirilmesi sınırlıdır, çünkü çoğunlukla görüntü çerçeve hızı çok düşüktür (Iro ve ark., 2013).

Renkli Doppler USG’de damar içine akan kan, renkli modda görüntülenirken, eş zamanlı olarak doku morfolojisi gri skalada gösterilir (Tuncel, 2008). Renkli Doppler, ultrasonun geliş yönüne göre akış yönü (kırmızı veya mavi olarak kodlanmıştır), akış genliği (renk parlaklığı) ve akış dinamikleri hakkında bilgi verir. Örnek olarak, damarları ve damar tıkanıklıklarını tanımak ve lokalize etmek, akış modellerini ve akış dinamiklerini görüntüleyerek hemodinamik durumları değerlendirmek ve damar tıkanıklıklarını ekarte etmek için renkli Doppler kullanılır (Iro ve ark., 2013).

B modu görüntüsündeki anatomik bilgilere ek olarak, renk kodlu dubleks sonografi, renkli Doppler veya power Doppler kullanarak kan akışını görüntüleme imkanı sağlar (Iro ve ark., 2013).

Tümörlerin ve dokuların vaskülaritesinin değerlendirilmesinde Power Doppler ve Renkli Doppler non-invaziv ve çok hızlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak daha ince mikro akımların görüntülenebilmesi için intravenöz kontrast madde uygulanarak çok daha iyi bir çözünürlük elde edilebilir (Lim ve ark., 2018).

### 3.3. Ultrason Elastografi Görüntüleme

Ultrason elastografi dokuların elastikliğini ve doku sertliğini değerlendiren yardımcı bir ultrason teknolojisidir. 1991’de Ophir ve ark. (Ophir ve ark, 1991) tarafından tanımlanmış olup, dinamik bir tekniktir.

US elastografi verileri elle yapılan palpasyon verilerine benzemekle birlikte, elastografinin duyarlılığı daha yüksektir. Elastisite; dokunun, o bölgeye uygulanan bir kuvvet sonucu deforme olabilmesi, bu kuvvetin ortadan kalkmasıyla ise dokunun orijinal şekil ve boyutuna tekrar geri döneme kapasitesini ifade eder. Doku elastisitesi sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktör olup, elastisite arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalmaktadır. Katı ve sıvılarda sıkıştırılabilirlik azaldığı için bu dokularda sesin yayılımı daha hızlıdır. Yağlı dokularda ise hız daha yavaştır (Namdar Pekiner, 2017). Dokunun deformasyonu, doku sertliği ile ters orantılı olup, genelde yağ dokusu daha kolay deforme olur. Fibröz doku ve kanser dokuları, uygulanan kuvvet sonrası kas ve yağ dokularına göre ilk hallerine daha geç dönmektedirler (Gültekin, 2014).

Temel olarak statik (strain elastografi) ve dinamik (Shear-wave elastografi) olarak iki tip elastografi vardır (Bamber ve ark., 2013; Onur & Göya, 2013).

Strain elastografide (SE) akustik kuvvet, ilgili lezyona transduser aracılığıyla hekim tarafından manuel olarak kompresyon ve dekompresyon şeklinde ultrason darbeleri ile uygulanır (Duymuş ve ark., 2016). SE’de dokuya uygulanan kompresyon hekime bağlı olup, hekim tarafından sabit bir basınç uygulanamaz.

Shear-wave elastografide (SWE) ise, transduser tarafından üretilen, sabit ve odaklı ultrason darbesiyle ilgili dokuya titreşim uygulanır. Dokuların içinde biriken bu enerji shear dalgalarının oluşmasını sağlamaktadır ve burada uygulanan kuvvet standardize edilebildiği için palpasyona göre daha objektif bilgi alınmaktadır (Arda ve ark., 2011). SE ile karşılaştırıldığında SWE’de elle yapılan basınç gereksinimi yoktur ve SWE daha nesnel sonuçlar verir (Taljanovic ve ark., 2017). SWE, doku elastisitesinin, uygulayıcı deneyiminden bağımsız ve kantitatif olarak ölçülebilmesini sağlayan tekrar edilebilmesi mümkün, dinamik bir yöntemdir. Bu nedenle dinamik elastografi olarak da adlandırılır. Özellikle kas değerlendirmelerinde kullanımı artmaktadır (Taljanovic ve ark., 2017). Ayrıca SWE ile tümör sertliklerinin skorlanmasıyla lezyonların benign veya malign olma durumu araştırılır. Bu sayede, öncesinde B-mod ultrasonla saptanmış olan bir lezyonun elastisitesini gösteren bilgi, siyah- beyaz veya renk kodlanarak B-mod gri skala görüntünün üzerine bindirilir (Balleyguier ve ark., 2013). Sıklıkla, sertlik skalasında dokudaki en sert komponenti kırmızı renk, en yumuşak komponenti ise mavi renk gösterir. Yeşil renk ise orta sertlikteki komponenti göstermede kullanılır (Okasha ve ark., 2014). Fakat ultrason cihazlarında sertlik için farklı renk kodlarının seçilebileceği bilinmelidir.

US elastografi ile elastisite değerleri belirlenen lezyonlar karşılaştırılarak dokular arasında kıyaslanmalar yapılır (Taş & Yılmaz, 2020). Ayrıca, US elastografi ile izlenen lezyon boyutunun gerçek lezyon boyutuna olan oranı belirlenebilmektedir. Elastografi görüntülerinde benign tümörlerdeki lezyon boyutu B-modda belirlenen lezyon boyutu ile aynı veya daha küçük izlenirken, malign tümörlerde lezyon daha büyük izlenmektedir (Garra ve ark., 1997; Gültekin, 2014). Sert dokularda strain elastografide kompresyon uygulaması sırasında dokuda daha az, yumuşak dokularda ise daha fazla deformasyon oluşur (Gültekin, 2014). Daha pahalı bir elastografi yöntemi olan “Shear wave” tekniğinde ise transduser ile dokuya güçlü (frekans 2,67 MHz) ve kısa süreli (0,03 - 0,4 ms), itici akustik kuvvet uygulanmakta olup, bu kuvvet, dokuda 1-10 µm boyutunda küçük yer değiştirmeler oluşturur. Shear dalgalarının dokuda ilerleme hızı yüksek hızlı ultrason örnekleme teknikleri ile ölçülebilir (Balleyguier ve ark., 2013; Gültekin, 2014).

Shear wave US tekniğinde dokuya uygulanan kuvvet değişmezken shear dalgalarının dokuda ilerleme hızı değişir. Bu hız dokunun sertliği ile doğru orantılıdır. Dışarıdan fazla bası uygulanması durumunda, elastisite değerlerinde yalancı bir yükseklik oluşabileceği bildirilmiştir (Balleyguier ve ark., 2013; Gültekin, 2014).

### 3.4. Diğer Ultrasonografi İnceleme Yöntemleri

**Kontrastlı ultrasonografi (Kontrastlı USG)**, iyonize radyasyon içermemesi, non-invaziv ve kullanımının kolay olması gibi sebeplerle di-

ğer ileri görüntüleme tekniklerine (BT, MR ..gibi ) alternatif bir yöntemdir. Bu yöntemde akustik sinyal artırıcı olarak kullanılan kontrast ajanı intravenöz olarak verilerek kitlesel ve vasküler lezyonların görünür hale gelmesi ve kanlanma özellikleriyle diğer lezyonlardan ayırt edilmesi sağlanır (Sezgin & Üçbilek, 2017). Kontrast maddeler genelde albümin ya da fosfolipit bir kabukla kaplanmış ve gaz doldurulmuş mikro kabarcıklarından oluşmaktadır. Bu kabarcıklar rezonans saçılmasını ve geri saçılma sinyalini 30 Db'ye yükselterek karakteristik harmonikler içeren ekolar üretilmesini sağlar (Dietrich ve ark., 2018). Kontrast maddeleri oldukça güvenilir olup, yan etki olasılığı düşüktür. Kardiyak, hepato veya nefrotoksik etkileri bulunmadığından, kontrastlı ultrasonografi işlemi öncesi laboratuvar testlerine gerek duyulmaz (Appis, Tracy, & Feinstein, 2015; Piscaglia & Bolondi, 2006).

Geliştirilmiş görüntü çözünürlüğü, mikro baloncuklarla kontrastı artırılmış US kullanılarak elde edilmiştir. Ayrıca US'nin tümör tespitindeki duyarlılığını artırmıştır ve şu anda bilgisayarlı tomografi (BT) /manyetik rezonans (MR) görüntüleme tarafından gerçekleştirilen işlevlerin çoğu US'ye de tahsis edilebilmektedir (Claudon ve ark, 2002; Shung, 2011).

Malign lezyonlarda erken dönemde kontrast tutulumu fazla iken ve bu lezyonlar geç dönemde kontrast tutmazlar. Benign lezyonlar ise geç dönemde kontrast tutmaya devam etmektedirler (Chung & Kim, 2015). Ekstravasküler olarak da kontrastlı USG, gastrointestinal sistem, safra yolu, periton boşluğu, plevral boşluk, idrar yolu gibi fizyolojik boşlukları ile apse ve kistler gibi patolojik boşlukları görüntülemeye kullanılabilir (Chiorean ve ark., 2015; Ignee ve ark, 2013). Son dönemde kontrastlı ultrasonografi özellikle tükürük bezlerinin solid tümör dokusunda mikrovasküler perfüzyonun kantitatif analizinde kullanılmaya başlamıştır (David ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda pleomorfik adenomların renkli Doppler USG'de hafif bir vaskülarizasyon, kontrastlı USG'de ise zayıf perfüzyon gösterdiği izlenmiştir. Warthin tümörlerinde renkli Doppler US'da güçlü bir internal vaskülarizayona ek olarak kontrastlı USG'de de kontrast artışı gözlenmiş, malign lezyonlarda ise renkli Doppler USG'de karmaşık vaskülarizasyonların kontrastlı USG'de kontrast artımı ile birlikte görüldüğü rapor edilmiştir (David ve ark., 2016).

**Mikrovasküler Görüntüleme**, 'Superb Microvascular Imaging' olarak adlandırılan gelişmiş bir Doppler tekniğidir. Bu teknikle kontrast madde kullanılmayıp en ince akımlar bile USG ile değerlendirilebilmekte, mikrovaskülarite daha iyi bir şekilde görüntülenebilmektedir (Lim ve ark., 2018). Bu teknikle doku hareketi konvansiyel yöntemlerden daha iyi baskılanarak gerçek akım farklı bir algoritma ve filtreler ile daha iyi şekilde incelenebilir, yavaş akımlar bile çok büyük bir hassasiyet ve uzaysal çözünürlükle görüntülenebilmektedir (Lim ve ark., 2018; Yokota ve ark,

2018; Yu ve ark., 2018). Parotis bezi üzerinde yapılan bir çalışmada konvansiyonel Doppler teknikleri ile mikrovasküler görüntüleme yöntemleri karşılaştırılmış, mikrovasküler görüntülemenin ince kan akımlarını göstermede diğer tekniklerden çok daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Caliskan ve ark., 2018).

**El ultrasonografları**, USG’de teknik gelişmeler arasında yerini almıştır ve bunlarla tüm USG teknikleri uygulanabilmektedir. Cihazların küçültülmesi ile problemler de daha küçük boyuta gelmiştir ve bu sayede her koşulda görüntüleme yapılabilmektedir (Sezgin & Üçbilek, 2017). Mevcut problemlerde piezoelektrik materyal kullanılırken, yeni dönemde piezoelektrik materyaline göre daha ucuz ve daha geniş frekans aralığına sahip olan silikon bazlı materyal kullanan ‘Micromachined Ultrasound Transducer’ teknolojisi geliştirilmiştir ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (Sezgin & Üçbilek, 2017). Son dönemde görüntü işleme hızı artan, çözünürlüğü yüksek cihazlar üretilmektedir ve böylece bulanık görüntü oranının azalması amaçlanmaktadır. Bu durum uygulayıcıların da rahat ve etkili bir şekilde çalışmalarını arttıracaktır (Sezgin & Üçbilek, 2017).

USG’nin maksillofasiyal bölgede kullanımının artmasıyla birlikte girişimsel USG işlemleri de gündeme gelmiştir. USG’den ince iğne aspirasyon biyopsisinde (1), TME ve artrosentez enjeksiyonlarında, kas içi enjeksiyonlarda ve anestezi gibi girişimsel USG uygulamalarında rehber olarak faydalanılmaktadır (Al-Delayme ve ark., 2017; Cha ve ark., 2019; Champs ve ark., 2019; Kampitak, Tansatit, & Shibata, 2018; Resnick ve ark., 2017; Souren ve ark., 2016).

Literatürde çiğneme kaslarının iç yapılarının ve kas içindeki spazm alanlarının USG ile net bir şekilde değerlendirilebileceği bildirilmiştir (Azlag Pekince, Caglayan, & Pekince, 2020). Böylece kas içerisindeki spazm alanlarına yapılacak lokal anestezi enjeksiyon uygulamalarındaki başarının artması amaçlanmaktadır. Ayrıca USG ile infraorbital ve mental foramen gibi anatomik oluşumların şekil ve lokalizasyonlarının da net bir şekilde tespit edilebilmesiyle anestezi uygulamalarında daha başarılı sonuçlar elde edilebilecektir (Çağlayan ve ark., 2019).

**Üç Boyutlu US (3D US)**, ilk olarak 1987’de önerilen ve patenti alınan başka bir teknik gelişmedir (Yagel ve ark., 2011). Ses dalgalarının farklı açılardan iletilmesini ve 3D hacim verileri elde etmek için karmaşık yazılım kullanılarak geri dönen yankıların yeniden oluşturulmasını içerir (Yagel ve ark., 2011).

**Dört boyutlu US (4D US)**’de, 3D versiyona zaman dördüncü boyut olarak eklenerek 3D versiyon modifiye edilmiştir. Yani 4D versiyonda görüntüler “gerçek zamanlı” olarak üretilir ve böylece 3D US’de olduğu gibi bilgisayar tabanlı rekonstrüksiyonlarda gözlemlenen zaman gecikmesin-

den kaçınılır (Yagel ve ark., 2011). 3D / 4D US esas olarak obstetrikte fetal anomali tespiti için, ekokardiyografide konjenital kalp defektlerinde ve nörolojide beyin gelişimini değerlendirmek için kullanılır (Yagel ve ark., 2011). Ancak diğer jinekolojik ve kardiyak uygulamalar da son zamanlarda ilgi görmektedir (David & Tiwari, 2015).

#### 4. Ultrasonografik Görüntülemeye Karşılaşılan Sorunlar

USG görüntülemenin hastanın fiziki durumuna ve kooperasyonuna bağlı olarak muayene alanında kısıtlılıklar olması USG görüntülemenin dezavantajlarından biridir. Kilolu hastalar üzerinde USG kullanımında hekimler oldukça zorlanmaktadır (Kundra, Mishra, & Ramesh, 2011).

Kompakt yapısı nedeniyle kemik ses dalgalarını yumuşak doku ve sıvılara göre çok daha iyi iletmesine rağmen, ses dalgalarının daha derine ve kemik içine penetre olması zordur. Bu yüzden kemik yapıların sadece yüzeyi görünmekte olup, kemik içi veya arkası görüntülenmemektedir. Bu durum US'nin kemikte kullanımını engeller (Coltrera, 2008).

USG'de yeterli eko sağlanamaması nedeniyle kemiğin arkasındaki yapılardan ve havadan görüntü alınamaz. Bu yapılar hem emisyon, hem de yansıma sırasında mutlak bir bariyer görevi görür (Kundra ve ark., 2011). Bu nedenle TME'yi ultrason kullanarak görüntülemek oldukça zordur. Ses dalgalarının kondil başının yan kısmı ve temporal kemiğin zigomatik prosesi tarafından emilmesi derin yapıların, özellikle diskin erişilebilirliğini sınırlandırır (Narang, 2022).

USG tekniği operatöre ve ekipmana çok bağlıdır. Görüntülerin yorumları uygulayıcı deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Caglayan & Bayraktar, 2018). Ayrıca duyarlılık seviyesinin düşük olması nedeniyle, USG baş - boyun bölgesindeki hastalıkların rutin değerlendirilmesinde tek başına kullanılamamaktadır. Tümörlerin komşu yapılarla ilişkileri ve invazyonu ile ilgili bilgi vermez ve 5 mm'den küçük lezyonlar USG ile değerlendirilemez (Petrovan ve ark., 2015). Servikal lenf nodlarının muayenesinde ise malign-benign ayrımının yapılmasında B-mod USG tek başına yeterli değildir ve US elastografi incelemesiyle desteklenmesi önerilmektedir. Tükürük bezlerini yüzeysel olarak çok iyi görüntülenmesine rağmen, USG bezlerin derin loblarında fayda sağlamamaktadır (Çelenk, Sapanç, & Çelenk, 2016).

USG'de arşivlenen görüntülerin yönlendirilmesi ve yorumlanması, standart tekrarlanabilir CT ve MR taramalarının aksine zor olabilir (Narang, 2022).

Ultrason görüntüleri, dönüştürücüye geri dönen sinyale eşlik eden doğal gürültüden etkilenebilir ve bu da yorumlamayı zorlaştırmaktadır (Narang, 2022). Renkli Doppler USG'de, akımın yanlış görüntülenmesi

ve yanıltıcı sinyaller alınmasına sebep olan sinyal-gürültü problemleri, pulsatif damar duvarındaki genişleme ve uygulayıcıya bağlı hareketlerden kaynaklanabilir. Bu sıkıntıları minimize etmek ve hareketleri engellemek için sinyal filtreleme kullanılmaktadır. Bu durumun dezavantajı ise renkli Doppler görüntülerde yavaş akımlı damarların (küçük venler gibi) görüntülenememesidir (Tucunduva ve ark., 2016).

Yine maksillofasiyal radyolojide dil USG muayenesinde intraoral prob tercih edilmektedir. İntraoral probun ekstraoral proba göre duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen, her USG cihazında bu probun mevcut olmaması, sterilizasyon ve hasta toleransında sıkıntılar oluşturması dezavantajlarıdır (Çelenk, Sapanıcı & Çelenk, 2016).

## 5. Sonuç

Ultrasonografi, kemik arkasında kalmayan kas, tendon, eklem, damar ve iç organları incelemede kullanılan oral ve maksillofasiyal patolojilerin teşhisinde yararlı bir yöntem olarak görülmektedir. Çeşitli sınırlamaları olan US, teknolojiye paralel gelişmeler kaydederek, dento maksillofasiyal bölge üzerinde yapılan çok daha fazla çalışmayla birlikte klinik rutin uygulamalarda yerini alacaktır. Yorumlaması tecrübe gerektirse de, uygulamasının kolay olması, iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle çocuklarda ve gebelerde güvenle kullanılabilmesi, malignite durumlarında hastaların radyasyonun sitokastik etkilerinden korunabilerek inceleme yapılabilmesi, gerçek zamanlı görüntü vererek sık zaman aralıkları ile tekrarlanabilmesi, bu görüntüleme metodunu daha ileriye taşıyacağı açıktır. Sürekli ilerleyen bir teknoloji ile gelişmeye devam eden maksillofasiyal bölge US uygulamaları konusunda ağız diş ve çene radyolojisi uzmanları kendilerini geliştirmeli, son güncel gelişmeleri takip etmelidirler.

## KAYNAKLAR

- Adeyemo, W. L., & Akadiri, O. A. (2011). A systematic review of the diagnostic role of ultrasonography in maxillofacial fractures. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(7), 655-661. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.02.001>
- Akgünlü, F., & İçöz, D. (2016). Doppler ve Renkli Doppler Ultrasonografinin Fiziksel Özellikleri ve Oral Vasküler Anomalilerde Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics*, 2, 80-84.
- Al-Delayme, R. e. M. A., Alnuamy, S. H., Hamid, F. T., Azzamily, T. J., Ismaeel, S. A., Sammir, R., . . . Alfalahi, S. J. (2017). The efficacy of platelets rich plasma injection in the superior joint space of the tempromandibular joint guided by ultra sound in patients with non-reducing disk displacement. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 16(1), 43-47. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0911-9>
- Appis A. W, Tracy M. J., & Feinstein, S. B, (2015). Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications. *Echo Res Pract.*, 2(2), R55-62. <https://doi.org/10.1530/ERP-15-0018>
- Arda, K., Ciledag, N., Aktas, E., Aribas, B. K., & Köse, K. (2011). Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR-American Journal of Roentgenology*, 197(3), 532. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5449>
- Azlag Pekince, K., Caglayan, F., & Pekince, A. (2020). Imaging of masseter muscle spasms by ultrasonography: a preliminary study. *Oral Radiology*, 36, 85-88. <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00383-4>
- Balleyguier, C., Ciolovan, L., Ammari, S., Canale, S., Sethom, S., Al Rouhbane, R., . . . Dromain, C. (2013). Breast elastography: the technical process and its applications. *Diagnostic and interventional imaging*, 94(5), 503-513. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.02.006>
- Bamber, J., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Fromageau, J., Bojunga, J., Calliada, F., . . . Drakonaki, E. (2013). EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 34(2), 169-184. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335205>
- Baum, G., Greenwood, I., Slawski, S., & Smirnow, R. (1963). Observation of internal structures of teeth by ultrasonography. *Science*, 139(3554), 495-496. <https://doi.org/10.1126/science.139.3554.495>
- Caglayan, F., & Bayrakdar, I. S. (2018). The intraoral ultrasonography in dentistry. *Nigerian journal of clinical practice*, 21(2), 125-133. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.197016>
- Caglayan, F., İlbaş, F. N. Y., & Aksakal, B. S. (2021). The use of ultrasonography in oral radiology: An ultrasound archive study. *Journal of Oral and Maxillofacial Radiology*, 9(1), 20. [https://doi.org/10.4103/jomr.jomr\\_6\\_21](https://doi.org/10.4103/jomr.jomr_6_21)



- Caliskan, E., Ozturk, M., Bayramoglu, Z., Comert, R. G., & Adaletli, I. (2018). Evaluation of parotid glands in healthy children and adolescents using shear wave elastography and superb microvascular imaging. *La radiologia medica*, 123, 710-718. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0897-0> 1 3
- Carovac, A., Smajlovic, F., & Junuzovic, D. (2011). Application of ultrasound in medicine. *Acta Informatica Medica*, 19(3), 168. <https://doi.org/10.5455/aim.2011.19.168-171>
- Cha, Y. H., Park, J.-K., Yang, H.-M., & Kim, S. (2019). Ultrasound-guided versus blind temporomandibular joint injections: a pilot cadaveric evaluation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(4), 540-545. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.002>
- Champs, B., Corre, P., Hamel, A., Laffite, C., & Le Goff, B. (2019). US-guided temporomandibular joint injection: Validation of an in-plane longitudinal approach. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 120(1), 67-70. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.10.008>
- Chan, V., & Perlas, A. (2011). Basics of ultrasound imaging. *Atlas of ultrasound-guided procedures in interventional pain management*, 13-19.
- Chiorean, L., Cui, X.-W., Tannapfel, A., Franke, D., Stenzel, M., Kosiak, W., . . . Dietrich, C. F. (2015). Benign liver tumors in pediatric patients-Review with emphasis on imaging features. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(28), 8541-61. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i28.8541>
- Chung Y. E., & Kim K. W. (2015). Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography*, 34(1), 3-18. <https://doi.org/10.14366/usg.14034>
- Claudon, M., Tranquart, F., Evans, D. H., Lefèvre, F., & Correas, J. (2002). Advances in ultrasound. *European radiology*, 12, 7-18. <https://doi.org/10.1007/s00330-001-1185-1>
- Coltrera, M. (2008). Essential physics of ultrasound. *Head and neck ultrasonography*, 9-25.
- Culjat, M. O., Choi, M., Singh, R. S., Grundfest, W. S., Brown, E. R., & White, S. N. (2008). Ultrasound detection of submerged dental implants through soft tissue in a porcine model. *The Journal of prosthetic dentistry*, 99(3), 218-224. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(08\)60046-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(08)60046-3)
- Çağlayan, F., Sümbüllü, M. A., & Akgül, H. M. (2019). Is ultrasonography sufficient for evaluation of mental foramen? *Dentomaxillofacial Radiology*, 48(3), 20180252. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180252>
- Çelenk, P., Sapancı İ., & Çelenk, Ç. (2016). Dil Kanserlerinin Ultrasonografik Tanımı. *Turkiye Klinikleri Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics.*, 2(3), 7-10.
- David, C. M., & Tiwari, R. (2015). Ultrasound in maxillofacial imaging: A review. *Journal of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery*, 1(4), 17-23. <https://doi.org/10.15406/jmrps.2015.01.00017>

ps://doi.org/10.15713/ins.jmrps.23

- David, E., Cantisani, V., De Vincentiis, M., Sidhu, P., Greco, A., Tombolini, M., . . . Rubini, A. (2016). Contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of parotid gland lesions: an update of the literature. *Ultrasound*, 24(2), 104-110. <https://doi.org/10.1177/1742271X15626611>
- Dharti, N., Neerjesh, P., Wadhawan, R., Luthra, K., Reddy, Y., & Solanki, G. (2014). Ultrasonography; A boon as a diagnostic & therapeutic aid in dentistry: A review. *Int J Biomed Adv Res*, 5, 472-479. <https://doi.org/10.7439/ijbar>
- Dietrich, C. F., Averkiou, M., Nielsen, M. B., Barr, R. G., Burns, P. N., Calliada, F., . . . Clevert, D.-A. (2018). How to perform contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultrasound international open*, 4(01), E2-E15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123931>
- Duymuş, M., Menzilioğlu, M. S., Gök, M., & Avcu, S. (2016). Böbrek Ultrason Elastografisi: Derleme. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 6(2), 121-129. <https://doi.org/10.5505/kjms.2016.60490>
- Edler, I., & Lindström, K. (2004). The history of echocardiography. *Ultrasound in medicine & biology*, 30(12), 1565-1644. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(99\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(99)00056-3)
- Garra, B. S., Cespedes, E. I., Ophir, J., Spratt, S. R., Zuurbier, R. A., Magnant, C. M., & Pennanen, M. F. (1997). Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*, 202(1), 79-86. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.1.8988195>
- Gianfranco, G., Eloisa, F., Vito, C., Raffaele, G., Gianluca, T., & Umberto, R. (2014). Color-Doppler ultrasound in the diagnosis of oral vascular anomalies. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.125852>
- Gumusoy, I., Miloglu, O., Bayrakdar, I., Dagistan, S., & Caglayan, F. (2014). Ultrasonography in the evaluation of the mid-palatal suture in rapid palatal expansion. *Dentomaxillofacial Radiology*, 43(8), 20140167. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20140167>
- Gültekin, S. (2014). Ultrasonografide Yeni Uygulamalar. *Türk Radyoloji Derneği*, 2, 158-170. <https://doi.org/10.5152/trs.2014.013>
- Igneer, A., Schuessler, G., Cui, X., & Dietrich, C. (2013). Intracavitary contrast medium ultrasound-different applications, a review of the literature and future prospects. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*, 34(6), 504-528.
- Iro, H., Zenk, J., & Bozzato, A. (2013). *Atlas of head and neck ultrasound* (Vol. 399): Thieme Stuttgart.
- Aldrich J. E. (2007). *Basic physics of ultrasound imaging*. *Critical Care Medicine*, 35(5), 131-7. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000260624.99430.22>

- Joshi, P. S., Pol, J., & Sudesh, A. S. (2014). Ultrasonography—a diagnostic modality for oral and maxillofacial diseases. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5(3), 345. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.137942>
- Kampitak, W., Tansatit, T., & Shibata, Y. (2018). A novel technique of ultrasound-guided selective mandibular nerve block with a lateral pterygoid plate approach: a cadaveric study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 43(7), 763-767. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000760>
- Kocasarac, H. D., & Angelopoulos, C. (2018). Ultrasound in dentistry: toward a future of radiation-free imaging. *Dental Clinics*, 62(3), 481-489. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.03.007>
- Korkut, B. (2016). A New Diagnostic Tool for Detecting Dental Caries and Tooth Wear: Ultrasonic System. *screen*. International Journal Of Scientific Research, 5(8),389-91.
- Kossoff, G. (2000). Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World journal of surgery*, 24(2), 134-142. <https://doi.org/10.1007/s002689910026>
- Kundra, P., Mishra, S. K., & Ramesh, A. (2011). Ultrasound of the airway. *Indian journal of anaesthesia*, 55(5), 456. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.89868>
- Lim, A., Satchithananda, K., Dick, E., Abraham, S., & Cosgrove, D. (2018). Microflow imaging: new Doppler technology to detect low-grade inflammation in patients with arthritis. *European radiology*, 28, 1046-1053. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5016-4>
- Mahmoud, A. M., Ngan, P., Crout, R., & Mukdadi, O. M. (2010). High-resolution 3D ultrasound jawbone surface imaging for diagnosis of periodontal bony defects: an in vitro study. *Annals of biomedical engineering*, 38, 3409-3422. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0089-0>
- Marotti, J., Heger, S., Tinschert, J., Tortamano, P., Chuembou, F., Radermacher, K., & Wolfart, S. (2013). Recent advances of ultrasound imaging in dentistry—a review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(6), 819-832. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.03.012>
- McDicken, W., & Anderson, T. (2002). The difference between colour Doppler velocity imaging and power Doppler imaging. *European Journal of Echocardiography*, 3(3), 240-244. <https://doi.org/10.1053/euje.3.3.240>
- Namdar Pekiner, F. (2017). Ultrasonografi, Ed: Özcan İ. Diş Hekimliğinde Radyolojinin Esasları (s: 317-33), İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Narang, D. (2022). Ultrasound in dentistry. *International Journal of Dental Research*, 4(1), 62-6.
- Okasha, H. H., Mansour, M., Attia, K. A., Khattab, H. M., Sakr, A. Y., Naguib, M., . . . Ezzat, R. (2014). Role of high resolution ultrasound/endosonography and elastography in predicting lymph node malignancy. *Endoscopic ultra-*

- sound*, 3(1), 58. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.121252>
- Onur, M. R., & Göya, C. (2013). Ultrason elastografi: Abdominal uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Radiol*, 6, 59-69.
- Ophir, J., Cespedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X. (1991). Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*, 13(2), 111-134. [https://doi.org/10.1016/0161-7346\(91\)90079-W](https://doi.org/10.1016/0161-7346(91)90079-W)
- Pallagatti, S., Sheikh, S., Puri, N., Mittal, A., & Singh, B. (2012). To evaluate the efficacy of ultrasonography compared to clinical diagnosis, radiography and histopathological findings in the diagnosis of maxillofacial swellings. *European journal of radiology*, 81(8), 1821-1827. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.065>
- Petrovan, C., Nekula, D. M., Mocan, S. L., Voidăzan, T. S., & Coșarcă, A. (2015). Ultrasonography-histopathology correlation in major salivary glands lesions. *Rom J Morphol Embryol*, 56(56), 491-497.
- Piscaglia, F., & Bolondi, L. (2006). The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*, 32(9), 1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031>
- Raghav, N., Reddy, S. S., Giridhar, A., Murthy, S., Devi, B. Y., Santana, N., . . . Kaushik, A. (2010). Comparison of the efficacy of conventional radiography, digital radiography, and ultrasound in diagnosing periapical lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110(3), 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.039>
- Resnick, C. M., Vakilian, P. M., Kaban, L. B., & Peacock, Z. S. (2017). Is intra-articular steroid injection to the temporomandibular joint for juvenile idiopathic arthritis more effective and efficient when performed with image guidance? *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 75(4), 694-700. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.045>
- Seçil, M. (2008). Temel ultrasonografi ve Doppler. *Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir*.
- Sezgin, O., & Üçbilek, E. (2017). Ultrasonografi Teknolojisindeki Yenilikler. *Güncel Gastroenteroloji*, 21(4):277-89.
- Shimizu, M., & Weerawanich, W. (2019). Sonographic diagnosis in the head and neck region: from an educational lecture presented at the 56th General Assembly and Annual Scientific Congress of the Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Radiology*, 35, 101-126. <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0353-9>
- Shung, K. K. (2011). Diagnostic ultrasound: Past, present, and future. *J Med Biol Eng*, 31(6), 371-374.
- Sites, B. D., Brull, R., Chan, V. W., Spence, B. C., Gallagher, J., Beach, M. L., . . . Hartman, G. S. (2007). Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia: Part I: Understanding the basic principles

- of ultrasound physics and machine operations. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 32(5), 412-418. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.05.005>
- Sofferman R.A., & Ahuja A.T. (2012). *Physics and principles of ultrasound. Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands*. (1st ed. ed.). New York: Springer.
- Souren, C., Kloss-Brandstätter, A., Stadler, A., Kross, K., Yamauchi, K., Ketelsen, D., . . . Lethaus, B. (2016). Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology as a diagnostic tool in comparison to ultrasound and MRI for staging in oral-and oropharyngeal squamous cell tumors. *Journal of Cranio-Maxillo-facial Surgery*, 44(2), 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.11.003>
- Sümbüllü, M. A. & Çağlayan, F.(2020). Ultrason Görüntüleme Güncel Gelişmeler. Baksı Şen BG, editör. Maksillofasiyal Görüntüleme Güncel Teknikler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 6-10.
- Taljanovic, M. S., Gimber, L. H., Becker, G. W., Latt, L. D., Klauser, A. S., Melville, D. M., . . . Witte, R. S. (2017). Shear-wave elastography: basic physics and musculoskeletal applications. *Radiographics*, 37(3), 855-870. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160116>
- Taş, A., & Yılmaz, S. (2020). Diş Hekimliğinde Ultrasonografi ve Malign Dokularlarda Kullanımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(4), 486-493. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.677994>
- Tucunduva, M.-J., Tucunduva-Neto, R., Saieg, M., Costa, A.-L., & de Freitas, C. (2016). Vascular mapping of the face: B-mode and doppler ultrasonography study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(2), e135. <https://doi.org/10.4317/medoral.20754>
- Tuncel, E. (2008) Klinik Radyoloji. Radyolojik yöntemler. 2. Baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 184-94.
- White, D. (1982). Johann Christian Doppler and his effect—A brief history. *Ultrasound in medicine & biology*, 8(6), 583-591. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(82\)90114-4](https://doi.org/10.1016/0301-5629(82)90114-4)
- Yagel, S., Cohen, S., Rosenak, D., Messing, B., Lipschuetz, M., Shen, O., & Valsky, D. (2011). Added value of three-/four-dimensional ultrasound in offline analysis and diagnosis of congenital heart disease. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 37(4), 432-437. <https://doi.org/10.1002/uog.8867>
- Yalcin, E. D., & Aslan Ozturk, E. M. (2022). Ultrasonographic evaluation of the effect of splint therapy on masseter muscle and blood flow in patients with bruxism. *CRANIO®*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/08869634.2022.2088575>
- Yokota, K., Tsuzuki Wada, T., Akiyama, Y., & Mimura, T. (2018). Detection of synovial inflammation in rheumatic diseases using superb microvascular imaging: comparison with conventional power Doppler imaging. *Modern Rheumatology*, 28(2), 327-333. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1337288>

Yu, X., Li, Z., Ren, M., Xi, J., Wu, J., & Ji, Y. (2018). Superb microvascular imaging (SMI) for evaluating hand joint lesions in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Rheumatology International*, 38(10), 1885-1890. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4112-3>



## BÖLÜM 7

### ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE BOTULİNUM TOKSİNİNİN YERİ

*Gizem ÇALIŞKAN<sup>1</sup> Nesrin SARUHAN KÖSE<sup>2</sup>*

---

1 Arş. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, ORCID ID: 0000-0002-4944-0344

2 Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, ORCID ID: 0000-0003-1160-4179

## Giriş

Hastaların iyilik halinin devamı ya da artırılması amaçlı yapılan tıbbi hizmetlerden biri olan botulinum toksin uygulaması, terapötik ya da kozmetik olarak günümüzde sıkça uygulanmaktadır (Small & Dalano, 2015). Anaerob, gram pozitif sporlu bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından yapılan bir protein olan botulinum toksini bilinen en potent toksindir (Van Ermengem, 1979). *Clostridium*'un fazla oranda maruz kalırsa botulizme sebep olabilecek A, B, C (1 ve 2), D, E, F ve G olmak üzere 7 suşu vardır ve her bir suş isimlendirildiği harfe karşılık gelen 7 farklı nörotoksin üretimi yapar (Majid, 2010). Bilinen en toksik madde olan toksinin A ve B formu günümüzde tıbbi sebeplerden kullanımda olan tipleridir (Durmazlar & Eskioğlu, 2008).

Paralitik etkisini nöromusküler kavşakta kolinerjik sinir ucuna bağlanıp asetilkolin salınımını bloke ederek yapar (Burgen, Dickens, & Zatman, 1949). Ağır ve hafif zincirden oluşan toksinin ağır zinciri hücreye bağlanmadan sorumluyken hafif zinciri proteaz görevi üstlenerek hücre duvarındaki SNARE (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor) proteinine bağlanır ve parçalar (Jankovic, 2004). Botulinum toksinin etki mekanizmasının keşfi çok daha eskilere dayansa da önce hayvan deneylerinde sonrasında da ilk kez 1980'li yıllarda strabismus tedavisinde insanlarda kullanılmaya ve başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (Majid, 2010). Glabellar çizgilerdeki çizgiyi ortadan kaldırıcı etkisinin görülmesiyle beraber 2002 yılında kozmetik amaçla da kullanım onayı alınmıştır (J. D. Carruthers & Carruthers, 1992).

Botulinum toksin uygulamasından sonra 2-5 gün arası kasın paralizisi gerçekleşmeye başlar, etkisinin tamamlanması 2 haftaya kadar sürer ve kas hacmine göre etki devamlılığı 6 aya kadar devam eder (Titirlnli, Koçyiğit, Önder, Atıl, & Tekin, 2013). Botulinum toksini presinaptik uca irreversible olarak bağlandığı için kasın fonksiyonunun tekrar başlaması nöron sonlanmalarının rejenere olması yeni nöronal bağlantı noktalarının oluşmasıyla gerçekleşir bu sebeple klinik etkisinin geçme süresi 6 aya kadar uzayan bir süreçtir (Jankovic, 2004).

## Botulinum Toksini Dozaj Kontrolü ve Saklama Koşulları

18-20 gram dişli Swiss-Webster farelerinden meydana gelen grubun %50'sini öldüren toksin miktarına eşdeğer olan botulinum toksininin ölçü birimi, potens ya da biyoaktivite birimi olarak adlandırılan fare birimidir (U) (Brin, 1997). Uygulanması önerilen tedavi dozu her marka için farklı olan botulinum toksininin farklı vücut bölgelerinde değişik etkilere neden olabileceği göz önünde bulundurularak dozaj kontrolünün dikkatli bir şekilde yapılması gerekir (Freeman & Cohen, 2008).



Direk olarak ışığa maruziyeti istenmeyen botulinum toksini flakonları 2-8°C'de 2 yıla kadar saklanabilse de uygulama öncesinde seyreltici olarak kullanılacak olan maddeyle sulandırıldıktan sonra 24 saat içerisinde kullanılması önerilir(Soğancı & Yağcı, 2016). Toz halde bulunan botulinum toksininin seyreltilmesi sırasında kullanılan ajanın flakona yavaşça enjekte edilmesi toksinin etkinliğini kaybetmemesi açısından oldukça önemlidir(-Hexsel, Hexsel, Porto, Schilling, & Siega, 2011)Günümüzde non-invaziv olarak kabul edilen botulinum toksin uygulaması hasta semptomlarının azaltılmasında ve hastalıkların tedavisinde klinik koşullarında uygulama kolaylığı sağlayan bir tedavi yöntemi olarak kabul edilir(Abouelhuda, Kim, & Hegazy, 2018).

Botulinum toksinin oral ve maksillofasial cerrahide pek çok kullanım endikasyonu vardır. Bunlar;

- Temporomandibular rahatsızlıklar
- Benign masseter hipertrofisi
- Tükürük bezi hastalıkları
- Ortognatik cerrahi sonrası relaps önlenmesi
- Maksillofasial travma ve kırık vakaları
- Baş-boyun ve oromandibular distoniler
- Fasiyal paralizi
- İmplant cerrahisi ve protez kullanımı
- Trigeminal nevralji
- Çene ve yüzde kozmetik amaçlı kullanım olarak sınıflandırılabilir(Chen, 2012).

### **Temporomandibular rahatsızlıklar**

Rotasyon ve translasyon hareketi yaparak mandibular kondili temporal kemiğe bağlayan temporomandibular eklem rahatsızlıkları çiğneme kasları kaynaklı ya da eklem kendisinden kaynaklı olabilir(Buescher, 2007). Ağız açmada kısıtlılık, baş ve boyun bölgesinde ağrı, eklem gelen sesler eklem rahatsızlığının göstergelerindendir(Nayyar, Kumar, Nayyar, & Singh, 2014). Bir eklem rahatsızlığı gerçekleştiğinde ağrının giderilmesi, uygun kas kontraktürünün elde edilmesi ve eklem hareketlerinin normalde uygun olarak gerçekleşebilmesi için birinci tercih olan etkenin ortadan kaldırılması, yumuşak diyet, sıcak kompresler, okluzal splint kullanımı ve

farmakolojik terapi gibi invaziv olmayan tedavi alternatiflerinden cerrahi tedaviye kadar pek çok tedavi yöntemi bulunmaktadır(Thambar, Kulkarni, Armstrong, & Nikolarakos, 2020). Farmakolojik olarak antiinflamatuvar ilaçlar, analjezikler, tedavi yöntemlerine psikolojik tedavinin eşlik ettiği durumlarda trisiklik antidepresanlar ve botulinum toksini uygulanabilir(Arıkan, 2022). Uygulanan botulinum toksininin, glutamat, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptit, interlökin-1 $\beta$  gibi farklı mediatörlerin azalmasına sebep olarak enflamatuvar ağrı üzerinde analjezik bir etkisinin de olduğu son yıllarda ortaya konmuştur(Jabbari, 2020).

Temporomandibular eklem rahatsızlığında, botulinum toksin uygulaması terapötik amaçlı kullanılmadan önce bölgenin anatomisinin ve kaslarının bilinmesi oldukça önemlidir(Kavi, 2021). M.temporalis temporal fossadan başlayarak mandibulanın koronoid çıkıntısının iç ve ön yüzüne uzanan “yelpaze” şekilli olarak tarif edilen oldukça büyük bir kastır(Arıkan, 2022). Toksin uygulaması öncesi muayenesi sırasında hastanın dişlerini sıkması istenir ve iğne lokalizasyonları dört ya da beş farklı bölgede belirlendikten sonra 0.2 mL’lik enjektörler ile 5U uygulama yapılır(Song, Schwartz, & Blitzer, 2007). M.massetericus anatomik olarak zigomatik kemiğin ön 2/3’ü ve maksillanın zigomatik çıkıntısından başlayıp ramus mandibulanın alt tarafı ve angulus mandibulada sonlanır(Schwartz & Freund, 2002). 0.1 mL’de 5U seyreltilerek bir taraftaki masseter kası için beş enjeksiyon bölgesi belirlenerek toplam 25U doz botulinum toksini uygulanır(Song et al., 2007).

Mandibular kondilin artiküler eminensi atlayarak anterior hareketi sonucu ağzın açık olarak kalması durumu olarak tanımlanan kondil dislokasyonları, günlük aktiviteler sırasında meydana gelebilen ve tekrarlayabilen oldukça ağrılı olan durumlardır ve bu anterior hareketin önüne geçmek için eklem içine sklerotik ajan enjeksiyonu ya da m.pterygoideus lateralis botulinum toksin enjeksiyonu yapılabilir(Yılmaz, Balaban, & Çandırılı, 2017) Ekstraoral olarak mandibula kondil boynunun anterioruna 45° açıyla, intraoral olarak 45° açı ile tuber maksillanın posterioruna doğru olacak şekilde mümkünse ulaşımı diğer çiğneme kaslarından daha zor olduğu için elektromiyografi kullanarak giriş yolu belirlenmelidir(Arinci, Güven, Yazar, Başaran, & Keklik, 2009). Lateral pterygoid kas etkisiyle meydana gelen rekürrent anterior disk dislokasyonlarında ağız açma ve kapama sırasında oluşan kliking tedavisi için 6 ay aralıklarla 1.5 yıl boyunca toksin uygulaması oldukça faydalıdır(Titirinli et al., 2013).

Bruksizm, hasta uyanık ya da uyku halindeyken diş sıkma veya diş gıcırdatma gibi ağrıya, diş yüzeyinde aşınmalara, ilerleyen dönemde diş kırıklarına ve eklem rahatsızlıklarına sebep olabilecek kadar tekrarlayan parafonksiyonel bir alışkanlıktır(Fernández-Núñez, Amghar-Maach, & Gay-Escoda, 2019). Botulinum toksininin uygulanmasının tedavi edici

özelliğe sahip olması için bruksizm vakalarında m.masseter, m.temporalis ve bu kaslara toksin uygulamasının yeterli etkiye sahip olamadığı çok nadir vakalarda da m.pterygoideus lateralis kasına uygulama yapılabilir ve bruksizme bağlı kas hiperaktivitesinin sınırlandırılmasında botulinum toksin enjeksiyonu önemli bir seçenektir(Van Zandijcke & Marchau, 1990).

Çiğneme kaslarının spazmı sebebiyle ağız açıklığının kısıtlanmasıyla seyreden ve yemek yeme, konuşma gibi fonksiyonların kaybının görüldüğü trismus genelde etkeni ortadan kaldırmaya yönelik tedavilerle ve semptomları elimine ederek tedavi edilebilir(Santiago-Rosado & Lewison, 2022). Konservatif yöntemlere dirençli ve kronikleşmiş trismus vakalarında, çiğneme kaslarına botulinum enjeksiyonu yapılarak kasların spazmını azaltmak mümkündür(Archana, 2016).

### **Benign Masseter Hipertrofisi**

Benign masseter hipertrofisi çenenin anatomik olarak asimetrisinden, çenenin asimetrik kullanımından, günlük yaşamda veya uyku sırasında diş sıkılmasından, aşırı sakız çiğneme gibi alışkanlıklardan veya konjenital malformasyonlardan kaynaklı olabilir(Majid, 2010). Unilateral ya da bilateral olarak görülebilen bu durum her zaman ağrıya sebep olmamasına rağmen kare yüz görünümüne yol açması sebebiyle estetik olarak müdahale edilmesini de gerektirebilir(Erdil, Farsiani, & Bağış, 2019). Uygulama yapılırken hastanın dişlerini sıkması istenerek kasın en belirgin olduğu konum belirlenir ardından kasın 1/3 alt kısmında 1cm mesafeyle 3-4 noktadan her enjeksiyon bölgesine 5-15U olacak şekilde enjeksiyon yapılır(Çeker, 2021).

### **Tükürük Bezi Hastalıkları**

Parotidektomi sırasında, parotis bezini besleyen aurikülotemporal sinirin postganglionik parasempatik lifleri ve lokal ter bezlerini besleyen sempatik lifler kesilir, kesilen parasempatik lifler yeniden oluşur ve cilt altı ter bezlerini innerve eden kopmuş distal sempatik sinirlerle bağlanır bu yüzden yemek yeme sırasında preauriküler ve temporal bölgede terleme görülür bu sendrom Frey sendromu olarak tanımlanır(Rustemeyer, Eufinger, & Bremerich, 2008). Terlemenin görüldüğü alana bağlı olarak dozaj değişse de 12 aylık süreçte intradermal olarak uygulanan botulinum toksin enjeksiyonunun bu sendromun tedavisinde oldukça faydalı olduğu görülmüştür(Titirinli et al., 2013).

Tükürük akışının fazlalığı olarak tanımlanan siyalore tedavisinde submandibular ve parotis bezine botulinum toksin enjeksiyonu yapılarak asetilkolin salınımı ve kolinerjik stimülasyon engellenmesiyle tükürük salınımının azalması sağlanır(Soğancı & Yağcı, 2016). Serebral palsy gibi motor fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hem fonksiyonları olumsuz etkileyen lokalize kas tonusu artışının önüne geçmek hem de yutkunma bozukluğu

sebebiyle meydana gelen tükürük fazlalığının önüne geçmek için kullanılabilir(Türe et al., 2021).

Parotis bezi ve stennon kanal yaralanmalarının kronik evresindeki fistüllerin tedavisinde botulinum toksini enjeksiyonu, tükürük salgısını azaltması ve bezde zamanla oluşturduğu atrofi sebebiyle kullanılmakta olan ve oldukça yararlı bulunan bir yöntemdir(Titirinli et al., 2013).

Cerrahi işlem sonucunda oral mukozayla cilt dokusunun birleşebileceği durumlara sahip olan oral kanser hastalarında orokütanöz fistül oluşumu tükürük akışına bağlı olarak enfeksiyona yatkınlığa sebep olabileceğinden tükürük akışının azaltılması için tükürük bezlerine cerrahi operasyon öncesi botulinum toksini uygulaması yapılabilmektedir(Bartolo, Sara, & Francesco, 2012).

### **Ortognatik Cerrahi Sonrası Relaps Önlenmesi**

Ortognatik cerrahi maksilla ve mandibulanın birbirleriyle olan uyumlarının fonksiyon ve estetiği ileri derecede etkileyecek ölçülerde bozuk olduğu ve non-invaziv olarak düzeltilmesinin mümkün olmadığı durumlarda invaziv olarak çenelerin kapanışlarının iyileştirilmesi için yapılan cerrahi işlemdir(Park, Papademetriou, & Kwon, 2016). Ortognatik cerrahi sonrası relaps oluşumu sert ve yumuşak doku kaynaklı olabilirken cerrahi esnasında boyut ve gerilimi değişen kaslardan kaynaklı geri dönüşlerin önüne geçmek ve kasların yeni konuma uyum sağlarken yapacağı yapım ve yıkım işlemlerine vakit tanımak için botulinum toksini uygulaması yapılabilir(Seok & Kim, 2018). Özellikle sagittal split ramus osteotomisinde proksimal segmentte bulunan m.masseter, m.pteygoideus lateralis ve m. temporalis kaslarından kaynaklı relapsların önlenmesi için m.masseter'e yapılan botulinum enjeksiyonu kondile gelen yükün ve plak fraktürünün de engellenmesi yönünde faydalı olabilir(Shin, Kang, & Kim, 2018). Operasyon bitimiyle birlikte ilk 24 saatte uygulanan botulinum toksini kaslarda oluşturduğu spastisite ile doku iyileşmesinin hızlanmasına ve skarın ayrıca doku geriliminin de azalmasına sebep olarak post-operatif hasta konforunda artışa yardımcı olur, cerrahi işlem başarısına katkıda bulunur(Gassner et al., 2006).

### **Maksillofasiyal Travma ve Fraktür Vakaları**

Maksillofasiyal bölgedeki fraktür vakalarının redüksiyonunun yapılmasında kas kaynaklı karşılaşılan zorlukların engellenebilmesi ve ayrıca intermaksiller fiksasyonun etkisini uygun şiddette gösterebilmesi için pre-operatif botulinum toksin enjeksiyonu yapılabilir(Rao, Sangur, & Pradeep, 2011). Fraktürlerin redüksiyonunu gerçekleştirdikten sonra istenmeyen kas kasılmalarının önüne geçtiği için geçici bir atel olarak da kullanılabilir(Soğancı & Yağcı, 2016).

## **Baş-Boyun ve Oromandibular Distoniler**

Vücuttaki kasların istemli hareketten bağımsız olarak primer ya da bir hastalığa bağlı sekonder olarak görülmesi durumunun çiğneme ve dil kaslarını etkilediği lokal distoniler oromandibular distoni olarak adlandırılır(Yoshida, Kaji, Shibasaki, & Iizuka, 2002). Oromandibular distoni etkilediği kas grubuna göre istemsiz çeşitli dudak hareketleri, ağız açılması ve kapanmasına sebep olabilir ayrıca başlangıç aşamasında eklem rahatsızlıklarıyla kolayca karıştırıldığı için teşhisi de gecikebilir(Dıraçoğlu, Teksöz, Karan, & Aksoy, 2009). Oromandibular distoni hastalarında eğer bir hastalığa sekonder olarak geliştirse öncelikli olarak bunun tedavisiyle birlikte oral yoldan parasempatik sistemin santral yollardan kas kontraksiyonunu azaltıcı ilaçlar verilmesiyle tedaviye başlanırken farmakolojik tedavinin yanında botulinum enjeksiyonu da lokal olarak asetilkolin salınımı azaltarak etki gösterdiği için önerilen yöntemlerdendir(Hanagasi, Bilgic, Gurvit, & Emre, 2004).

### **Fasiyal Paralizi**

Etkilenen yüz yarımında kaş kaldırma, göz kapağını kapatma, korneal refleks kaybı, mimik kaybı, nasolabial sulkusta düzleşme, yemek yeme esnasında sıvı yiyeceklerin ağız köşesinden akması gibi belirtilerle seyreden gözün kapatılmamasıyla korneanın dehidratasyon ve abrazyona açık hale geldiği fasiyal paralizinin en sık sebebi idiopatik olmasına rağmen çeşitli sendromlar, otitis media ve n.alveolaris inferior'un blok anestezisi de fasiyal paralizi sebebi olabilir(Ho, Juliano, Eisenberg, & Moonis, 2015). Paralizin gerçekleştiği yüz yarımıyla diğer yüz yarımı arasında kasların paralizi sebebiyle gerçekleşen asimetrisinin önüne geçmek için sağlam taraftaki yüz kaslarına botulinum toksini uygulanarak o kasların da reversible olarak paralizi ile birlikte estetik sağlanabilir(Cabin, Massry, & Azizzadeh, 2015). Fasiyal paralizi sonrasında diğer bir komplikasyon olan lakrimal bezle tükürük bezi liflerinin yanlış anastomozu sonucu hasta tükürdüğünde hiperlakrimasyon oluşmasının engellenmesi için lakrimal beze botulinum uygulaması yapılabilir(Majid, 2010).

### **İmplant Cerrahisi ve Protez Kullanımı**

Diş çekiminin ardından implantın hemen yerleştirilmesi protokolüne dayanan immediate implant cerrahisinin başarılı olabilmesi için hekime, hastaya ve implanta bağlı pek çok faktör vardır(Bhola, Neely, & Kolhatkar, 2008). İmmEDIATE yükleme yapılan hastaya bağlı olanlar içerisinde hastanın iyileşme potansiyeli kadar önemli olan şeylerden biri bazı hastaların sahip olduğu okluzal kuvvetlerin dengesiz ve paralellik sağlamayacak şekilde gelmesine sebep olabilecek bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkların olabildiğince elimine edilmesidir(Kwon, Kim, Jeon, & Choi, 2009).

Diş kaybı sonrası protetik restorasyonların hemen yapılmadığı uzun süre dişsiz kalan hastalarda değişen koşullara uyum sağlayan kasların yeni protetik rehabilitasyona geçiş sürecinde karşı koyucu etkisinin önlenmesi ve dikey boyutun oluşturulmasında yardımcı olması amacıyla kullanılabilir(Nayyar et al., 2014).

### Trigeminal Nevralji

Genellikle yüzün sağ yarımının etkilendiği tek taraflı, kısa süreli, ani, oldukça şiddetli ekstraoral veya intraoral tetik noktaları bulunan n.trigeminus'un inerve ettiği alanlarda günlük hayatta çok sık yapılan faaliyetlerle ya da kendiliğinden gelişebilen ağrı türü trigeminal nevralsi olarak tanımlanır(Araya, Claudino, Piovesan, & Chichorro, 2020). İlk olarak antiepileptiklerle kontrol altına alınmaya çalışılır ileri vakalarda cerrahi yöntemler düşünülebilir ancak tedavisinde farmakolojik ve cerrahi yöntemler kullanılmasına rağmen son yıllarda tetik noktalarına botulinum toksin uygulaması cerrahi yapılmasının kontraendike olduğu hastalarda minimal invaziv olması ve 2-3 gün içerisinde etkisinin başlamasıyla etkisini hızlı gösteren alternatif tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir(-Titirinli et al., 2013).

### Çene ve Yüzde Kozmetik Amaçlı Botulinum Toksin Uygulaması

Kozmetik amaçlı uygulama yapılmadan önce yüz kaslarının bilinmesi oldukça önemlidir. Yüz kasları üst, orta ve alt olmak üzere lokalizasyon gözetilerek sınıflandırılmaktadır(Marur, Tuna, & Demirci, 2014);

**Tablo 1** Lokalizasyonlarına Göre Yüz Kasları

| Üst Yüz Kasları          | Orta Yüz Kasları                        | Alt Yüz Kasları               |
|--------------------------|---|-------------------------------|
| M. frontalis             | M. orbicularis oris                     | M. depressor anguli oris      |
| M. orbicularis oculii    | M. zygomaticus majör                    | M. depressor labii inferioris |
| M. corrugator supercilii | M. buccalis                             |                               |
| M. procerus              | M. zygomaticus minör                    |                               |
|                          | M. levator labii superioris alaque nasi |                               |
|                          | M. levator labii superioris             |                               |
|                          | M. levator anguli oris                  |                               |
|                          | M. risorius                             |                               |
|                          | M. anguli oris                          |                               |

### ❖ Perioral Bölge Nasolabial Kırışıklıklar

Dudakların birbiriyle sıkıca kapanışa gelmesini sağlayan Tablo 1’de gösterildiği gibi orta yüz kaslarından olan m.orbicularis oris kasının kasılmasıyla oluşan tiryaki kırışıklıkları olarak bilinen bu kırışıklıkların giderilmesi için hastanın dudaklarını kapatıp öne uzatması istendikten sonra vermilyon hattı boyunca simetrik aralıklarla yüzeysel olarak yaklaşık 4mm derinlikte her enjeksiyon için 1-2U olacak şekilde botulinum enjeksiyonu yapılabilir(Srivastava, Kharbanda, Pal, & Shah, 2015).

### ❖ Kas Kaynaklı Fasiyal Asimetri Vakaları

Günümüzde gülüş estetiği açısından oldukça önemli olan anatomik yapıların birbiriyle olan uyumu, anterior bölgedeki dişetin 2 mm’den fazla görünmesiyle “gummy smile” a bununla birlikte de estetik görünümün bozulmasına sebep olabilmektedir(Dym & Pierre, 2020). İskeletsel, dental ya da kas kaynaklı olabilen fasiyal asimetri vakalarından kas kaynaklı durumlarda pratik ve ağrısız çözüm için botulinum toksini Tablo 1’de gösterilen orta yüz kaslarından m.levator labii superioris, m.levator labii superioris alaequenası ve m.zygomaticus minör tarafından oluşturulan üçgen şeklindeki yapının orta noktası olan “Yonsei noktası”na uygulanarak aşırı dudak hareketinin önüne geçilebilir(Hwang et al., 2009). Yonsei noktası klinik olarak burun tabanı ile aynı hizada olacak şekilde burun kanatlarının 1cm lateralinde olarak bulunabilir(A. Carruthers & Carruthers, 2017).

### ❖ Marionette Çizgileri (Reverse/Sad Smile)

İlerleyen yaşla birlikte kaybedilen kollajen ve elastik liflere aktif bir şekilde ve bilateral olarak kullanılan m.depressor anguli oris kasının eklenmesi, dudak köşelerinin aşağı doğru sarkmasıyla gerçekleşen üzgün ve kızgın yüz görünümü kas içerisine botulinum toksin enjeksiyonu ile giderilebilir ancak m.depressor anguli oris’in m.depressor labii inferioris’e olan anatomik yakınlığı sebebiyle enjeksiyon sırasında dikkatli olunmalıdır, alt dudakta asimetri gelişebilir(Moradi & Shirazi, 2022).

### Botulinum Toksin Uygulamasının Kontrendikasyonları

- Hamile ve emziren kadınlar (Botulinum toksini gebelik kategorisinde C olarak sınıflandırılır)
- Nöromusküler bir rahatsızlığı bulunanlar (Myasthania gravis, Eaton-Lambert sendromu)
- Botulinum toksininin herhangi bir bileşenine karşı alerji varlığı
- Aminoglikozid grubu antibiyotik, kinin, penisilamin, kalsiyum blokeri gibi botulinum toksiniyle nöromusküler etkileşime girip toksininin etkisinin güçlenmesine sebep olabilecek ilaç kullanımı

- Antikoagülanlar ile tedavi gören veya kanama bozukluğu olan hastalar
  - Uygulama alanında enfeksiyon ve inflamatuvar deri hastalıkları
  - Vücut dismorfik bozukluğu
  - Yüz ifade ve hareketleri geçim kaynağı olan hastalar (müzisyenler, şarkıcılar, aktörler vb.) ve gerçekçi olmayan beklentilere sahip olan hastalara botulinum toksin enjeksiyonu yapılması kontrendikedir(Nayyar et al., 2014).

### **Botulinum Toksin Uygulaması Sonrası Gelişebilecek Yan Etkiler**

- Tekniğe bağlı olarak gelişebilen yan etkiler:
  - Asimetri
  - 3 ila 10 gün süren ekimoz
  - Amaçlanan kozmetik etkinin olmaması
  - Oral yetersizlik ve asimetric gülümseme
- Herhangi bir perkütan enjeksiyonda ortak yaygın, lokalize ve ciddi nitelikte olmayan sınırlı süreli yan etkiler:
  - Enjeksiyon ile hafif batma, yanma veya ağrı
  - Enjeksiyon bölgesi çevresinde kızarıklık
  - Enjeksiyon bölgesi çevresinde ödem
  - Lokalize ve geçici hafif baş ağrısı
- Nadir ve kendine has gelişebilecek yan etkiler:
  - Hafif bulantı ve ara sıra kusma
  - Uyuşma ve pareteziler (lokalize ve geçici)
  - Odaksal tonik hareketler (seğirme)
  - Hafif kırgınlık ve kas ağrıları (lokalize veya generalize)
- Daha uzun süreli, ciddi olabilen ve tekniğe bağlı olmayan nadir yan etkiler:
  - Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları
  - Ürtiker



-Dispne

-Yumuşak doku ödemi

-Anafilaksi olarak sınıflandırılabilir(Patel, Mehta, Trivedi, Thakkar, & Suthar, 2013).

### **Botulinum Toksinine Direnç Gelişimi**

Vücuda alınan yabancı bir maddenin protein içeriğinin yüksek olması sonucunda antijen olarak algılanıp vücut tarafından antikor üretimiyle direnç gelişiminin önüne geçilmesi için seanslar arası en az 1 ay olması ve her seansta 100U'yi aşmayan dozda toksin enjeksiyonu önerilir(Gonnering, 1988). Direnç gelişimi, doz ve uygulanan dozlar arasında geçen süre ile ilişkili olmasına rağmen tedavi süresiyle ilişkili değildir(Ludlow et al., 1992). Direnç gelişimi durumunda uygulanan serotipten farklı bir serotipte botulinum toksini tercih edilmesi serotipler arası çapraz reaksiyon gelişmediği için kullanılabilir bir yöntemdir(Dertzbaugh & West, 1996).

### **Botulinum Toksininin Güvenlik Marjı**

İnsan için letal dozu 2500-3000U olarak düşünülen botulinum toksininin, ortaya çıkmasına sebep olduğu yan etkiler de dahil olmak üzere yaşamı tehdit edebilecek duruma ulaşabilmesi için hastanın altta yatan yüksek riske sahip bir hastalığı bulunması bu riski artıran önemli bir unsurdur(Huang, Foster, & Rogachefsky, 2000). Terapötik amaçlı kullanımda kozmetik amaçlı kullanıma göre toksinin dozunun yaklaşık 4 kat daha fazla olması da riskin artmasına sebep olur(Coté, Mohan, Polder, Walton, & Braun, 2005)

### **Sonuç**

Oral ve maksillofasiyal bölgede günden güne artan kullanım alanına sahip olan botulinum toksini, minimal invaziv olması sebebiyle bazı cerrahi kontrendikasyonlarında ve estetik amaçlı kullanımda da tercih edilmekte ve oldukça olumlu sonuçlar alınmasını sağlamaktadır. Terapötik ya da estetik amaçla bazen tek tedavi yöntemi olarak bazen de diğer tedavi yöntemleriyle kombine olarak uygulanmaktadır. Başarılı bir tedavi için doğru şekilde saklanması, uygun dozlarda ve endikasyonlarda yetkin bir hekim tarafından kullanılması oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Abouelhuda, A. M., Kim, Y.-K., & Hegazy, S. A. (2018). Non-invasive different modalities of treatment for temporomandibular disorders: review of literature. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(2), 43-51.
- Araya, E. I., Claudino, R. F., Piovesan, E. J., & Chichorro, J. G. (2020). Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects. *Current neuropharmacology*, 18(2), 109-119.
- Archana, M. (2016). Toxin yet not toxic: botulinum toxin in dentistry. *The Saudi dental journal*, 28(2), 63-69.
- Arıkan, S. (2022). *Bruksizm Hastalarında Massater ve Temporal Botoksun Temporomandibular Eklem Diski Üzerinde Stres Oluşumu Etkilerinin Sonlu Elemanlar Analizi ile İncelenmesi*. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.
- Arinci, A., Güven, E., Yazar, M., Başaran, K., & Keklik, B. (2009). Effect of injection of botulinum toxin on lateral pterygoid muscle used together with the arthroscopy in patients with anterior disk displacement of the temporomandibular joint. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 19(3), 122-129.
- Bartolo, C., Sara, D. L., & Francesco, M. (2012). Botulinum toxin A for oral cavity cancer patients: in microsurgical patients BTX injections in major salivary glands temporarily reduce salivary production and the risk of local complications related to saliva stagnation. *Toxins*, 4(11), 956-961.
- Bhola, M., Neely, A. L., & Kolhatkar, S. (2008). Immediate implant placement: clinical decisions, advantages, and disadvantages. *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry*, 17(7), 576-581.
- Brin, M. F. (1997). Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 20(S6), 146-168.
- Buescher, J. J. (2007). Temporomandibular joint disorders. *American family physician*, 76(10), 1477-1482.
- Burgen, A., Dickens, F., & Zatman, L. (1949). The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *The Journal of physiology*, 109(1-2), 10.
- Cabin, J. A., Massry, G. G., & Azzadeh, B. (2015). Botulinum toxin in the management of facial paralysis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 23(4), 272-280.
- Carruthers, A., & Carruthers, J. (2017). *Procedures in Cosmetic Dermatology Series*
- Carruthers, J. D., & Carruthers, J. A. (1992). Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 18(1), 17-21.
- Chen, S. (2012). Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limi-

- tations and future developments. *Toxins*, 4(10), 913-939.
- Coté, T. R., Mohan, A. K., Polder, J. A., Walton, M. K., & Braun, M. M. (2005). Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American academy of dermatology*, 53(3), 407-415.
- Çeker, B. (2021). *Diş hekimliği Cerrahisinde Botulinum Toksini Uygulamaları*. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Dertzbaugh, M. T., & West, M. W. (1996). Mapping of protective and cross-reactive domains of the type A neurotoxin of *Clostridium botulinum*. *Vaccine*, 14(16), 1538-1544.
- Dıraçoğlu, D., Teksöz, B., Karan, A., & Aksoy, C. (2009). Botulinum Toksin Tip A ve Kuru İğneleme ile Tedavi Edilen Bir Oromandibuler Distoni Olgusu. *Nobel Medicus Journal*, 5(1).
- Durmazlar, P., & Eskioğlu, F. (2008). Botulinum toksini (Uygulamaya geçmeden bilinmesi gerekenler). *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29, 702-707.
- Dym, H., & Pierre, R. (2020). Diagnosis and treatment approaches to a "gummy smile". *Dental Clinics*, 64(2), 341-349.
- Erdil, D., Farsiani, H., & Bağış, N. (2019). Dental Botoks Uygulamaları. *Dental and Medical Journal-Review*, 1(3), 89-102.
- Fernández-Núñez, T., Amghar-Maach, S., & Gay-Escoda, C. (2019). Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 24(4), e416.
- Freeman, S. R., & Cohen, J. L. (2008). New neurotoxins on the horizon. *Aesthetic surgery journal*, 28(3), 325-330.
- Gassner, H. G., Brissett, A. E., Otle, C. C., Boahene, D. K., Boggust, A. J., Weaver, A. L., & Sherris, D. A. (2006). *Botulinum toxin to improve facial wound healing: a prospective, blinded, placebo-controlled study*. Paper presented at the Mayo clinic proceedings.
- Gonnering, R. S. (1988). Negative antibody response to long-term treatment of facial spasm with botulinum toxin. *American journal of ophthalmology*, 105(3), 313-315.
- Hanagasi, H. A., Bilgic, B., Gurvit, H., & Emre, M. (2004). Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clinical neuropharmacology*, 27(2), 84-86.
- Hexsel, C., Hexsel, D., Porto, M. D., Schilling, J., & Siega, C. (2011). Botulinum toxin type A for aging face and aesthetic uses. *Dermatologic therapy*, 24(1), 54-61.
- Ho, M.-L., Juliano, A., Eisenberg, R. L., & Moonis, G. (2015). Anatomy and pathology of the facial nerve. *American journal of roentgenology*, 204(6), W612-W619.
- Huang, W., Foster, J. A., & Rogachefsky, A. S. (2000). Pharmacology of botulinum

- toxin. *Journal of the American academy of dermatology*, 43(2), 249-259.
- Hwang, W.-S., Hur, M.-S., Hu, K.-S., Song, W.-C., Koh, K.-S., Baik, H.-S., Lee, K.-J. (2009). Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *The Angle Orthodontist*, 79(1), 70-77.
- Jabbari, B. (2020). *Botulinum Toxin Treatment in Surgery, Dentistry, and Veterinary Medicine*: Springer.
- Jankovic, J. (2004). Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(7), 951-957.
- Kavi, Z. (2021). *Maksillofasiyal Bölgede Botulinum Toksin Uygulamaları*. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Kwon, J.-S., Kim, S., Jeon, Y., & Choi, J. (2009). Effect of botulinum toxin type A injection into human masseter muscle on stimulated parotid saliva flow rate. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38(4), 316-320.
- Ludlow, C., Hallett, M., Rhew, K., Cole, R., Shimizu, T., Sakaguchi, G., Koda, J. (1992). Therapeutic use of type F botulinum toxin. *The New England journal of medicine*, 326(5), 349-350.
- Majid, O. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(3), 197-207.
- Marur, T., Tuna, Y., & Demirci, S. (2014). Facial anatomy. *Clinics in dermatology*, 32(1), 14-23.
- Moradi, A., & Shirazi, A. (2022). A Retrospective and Anatomical Study Describing the Injection of Botulinum Neurotoxins in the Depressor Anguli Oris. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 149(4), 850-857.
- Nayyar, P., Kumar, P., Nayyar, P. V., & Singh, A. (2014). Botox: broadening the horizon of dentistry. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(12), ZE25.
- Park, J. H., Papademetriou, M., & Kwon, Y.-D. (2016). *Orthodontic considerations in orthognathic surgery: Who does what, when, where and how?* Paper presented at the Seminars in Orthodontics.
- Patel, D., Mehta, F., Trivedi, R., Thakkar, S., & Suthar, J. (2013). Botulinum toxin and gummy smile-a review. *IOSR J Dent Med Sci*, 4(1), 1-5.
- Rao, L. B., Sangur, R., & Pradeep, S. (2011). Application of Botulinum toxin type A: an arsenal in dentistry. *Indian Journal of Dental Research*, 22(3), 440.
- Rustemeyer, J., Eufinger, H., & Bremerich, A. (2008). The incidence of Frey's syndrome. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 36(1), 34-37.
- Santiago-Rosado, L. M., & Lewison, C. S. (2022). *Trismus StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publi-

hing LLC.

- Schwartz, M., & Freund, B. (2002). Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain*, 18(6 Suppl), S198-203. doi:10.1097/00002508-200211001-00013
- Seok, H., & Kim, S.-G. (2018). Correction of malocclusion by botulinum neurotoxin injection into masticatory muscles. *Toxins*, 10(1), 27.
- Shin, S.-H., Kang, Y.-J., & Kim, S.-G. (2018). The effect of botulinum toxin-A injection into the masseter muscles on prevention of plate fracture and post-operative relapse in patients receiving orthognathic surgery. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 40, 1-5.
- Small, R., & Dalano, H. (2015). *Botulinum Toksin Uygulamaları* (Ü. Gül Ed.). Ankara: Dünya Tıp Kitabevi.
- Soğancı, G., & Yağcı, F. (2016). Diş Hekimliğinde Botoks: Derleme. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 26(2).
- Song, P., Schwartz, J., & Blitzer, A. (2007). The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral diseases*, 13(3), 253-260.
- Srivastava, S., Kharbanda, S., Pal, U., & Shah, V. (2015). Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review. *National journal of maxillofacial surgery*, 6(2), 152.
- Thambar, S., Kulkarni, S., Armstrong, S., & Nikolarakos, D. (2020). Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(5), 508-519.
- Titirli, K., Koçyiğit, İ. D., Önder, M. E., Atıl, F., & Tekin, U. (2013). Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Botulinum Toksin Uygulamaları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 7(2), 1469-1478.
- Türe, E., Yazar, A., DüNDAR, M., Bakdik, S., Akin, F., & Pekcan, S. (2021). Treatment of sialorrhea with botulinum toxin A injection in children. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 24(6), 847-852.
- Van Ermengem, E. (1979). A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. *Reviews of infectious diseases*, 701-719.
- Van Zandijcke, M., & Marchau, M. (1990). Treatment of bruxism with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53, 530.
- Yılmaz, O., Balaban, E., & Çandırılı, C. (2017). Temporomandibular Eklem Dislokasyonunun Bilateral Eminektomi İle Tedavisi: Bir Olgu Sunumu. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 38(3), 182-186.
- Yoshida, K., Kaji, R., Shibasaki, H., & Iizuka, T. (2002). Factors influencing the therapeutic effect of muscle afferent block for oromandibular dystonia and dyskinesia: implications for their distinct pathophysiology. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 31(5), 499-505.





# BÖLÜM 8

## ENDODONTİK PERFORASYONLAR

*Güliz Rana TELLİOĞLU AVCI<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Batman Üniversitesi Endodonti Anabilim Dalı, 0000-0003-3116-2929

Endodontik tedavi yapılırken bazen komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Bu komplikasyonların başında perforasyonlar gelmektedir ve kök kanal tedavisinin başarısızlığının nedenlerinden biridir (Fuss & Trope, 1996).

Perforasyon, kök kanal tedavisi sırasında periodonsiyum ve kök kanal boşluğu arasında devamlı bir ilişkiye sebep olan bir açıklığın meydana gelmesidir. Perforasyonların oluşma sebepleri arasında iatrojenik hatalar, rezorpsiyonlar ve çürük gibi patolojiler sayılabilir. Perforasyonun nedeni ne olursa olsun, varlığı kök kanal tedavisinin prognozunu düşüren bir durumdur (Hamad, Tordik, & McClanahan, 2006). Oluşan perforasyonun tedavisinde meydana gelen herhangi bir gecikme kök kanalı içerisine mikroorganizmaların girmesine ve böylece komplike periodontal endodontik lezyonların oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle perforasyon tespit edildiği zaman vakit kaybetmeden tedavi edilmesi önerilmektedir (Aggarwal, Singla, Miglani, & Kohli, 2013). Yapılan bir çalışmada perforasyon meydana gelen bir dişin başarısının defekti kapatmadan geçen süreye ve defektin lokalizasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Sinai, 1977). Furkasyon bölgesinde meydana gelen perforasyonların tamiri, bu bölgenin dişeti oluşuna ve epitelyal ataçmana yakınlığından dolayı oldukça zordur (Tsesis & Fuss, 2006).

İyatrojenik perforasyonlar, giriş kavitesi açılırken dişhekiminin pulpa odasının anatomik varyasyonlarına dikkat etmemesinden, bilgi ve deneyiminin eksik olmasından kaynaklanabileceği gibi post yuvası hazırlanırken ya da kök kanalının mekanik preparasyonu esnasında da meydana gelebilir. Dişin travmaya uğraması ya da irritanlara maruz kalması nedeni ile dişte kalsifiye doku miktarında artma ve yaşla birlikte kök kanallarında sklerozis meydana gelmesi pulpa odasında perforasyon oluşma riskini artırır. Pulpa odasında taban ile tavan arasındaki mesafenin az olduğu ve kavite açılırken frezin dikkatli bir şekilde kullanılmadığı durumlarda furkasyon bölgesinde iyatrojenik perforasyonlar oluşabilmektedir (GROSSMAN, 1957).

Kuron restorasyonlu dişlerde, var olan kuron sökülmeden yapılan kök kanal tedavilerinde dişin protetik tedavi öncesi aksının tam olarak bilinmesinden dolayı perforasyon meydana gelme ihtimali artmaktadır. Perforasyonların görülme oranının %3-10 olduğu bildirilmiştir (Eleftheriadis & Lambrianidis, 2005).

Retreatment (kök kanalı yenileme) tedavilerinin başarı insidansının değerlendirildiği bir çalışmada, önceden yapılmış kök kanal tedavilerinin %7-12'sinde perforasyon olduğu bildirilmiştir (Gorni & Gagliani, 2004).

Perforasyon varlığının ve yerinin doğru tespit edilmesi yapılacak olan tedavinin prognozu açısından önemlidir (Tsesis & Fuss, 2006). Var olan



klinik durumu radyografi ile destekleyerek değerlendirme yapmak oldukça önemlidir. Kök kanal tedavisi sırasında ilk belirti genellikle perforasyon bölgesinde normalden fazla bir kanamanın olmasıdır (Bryan, Woollard, & Mitchell, 1999).

Perforasyonun teşhis edilmesinde elektronik apeks bulucu cihazlar da kullanılmaktadır. Elektronik apeks bulucunun ucuna takılmış olan eğe perforasyon alanına değdiğinde, cihaz eğeyi kök kanal sisteminden çıkmış gibi algılayarak cevap verir (Kaufman & Keila, 1989). Perforasyonların lokalizasyonlarının belirlenmesinde elektronik apeks bulucular radyografilerden daha doğru, güvenilir sonuçlar verir (Fuss, Assooline, & Kaufman, 1996). Dental volumetrik bilgisayarlı tomografi ile elde edilen üç boyutlu görüntülerle perforasyonun lokalizasyonu ve teşhisi kolaylaşmaktadır (Fuss et al., 1996).

### **Endodontik Perforasyonların Sınıflandırılması**

Araştırmacılar perforasyonların sınıflandırılmasında farklı kriterleri göz önünde bulundurmuşlardır.

Clauder ve Shin perforasyonları oluşma zamanlarına göre üçe ayırmışlardır (Clauder & SHIN, 2006):

1. Kök kanal tedavilerinden önce meydana gelen patolojik tip perforasyonlar

a. Çürüğe nedeni ile oluşan perforasyonlar

b. Rezorbsiyon nedeni ile oluşan perforasyonlar

2. Kök kanal tedavisi sırasında meydana gelen perforasyonlar

a. Giriş kavitesinin açılması sırasında meydana gelen perforasyonlar

b. Kök kanal preparasyonu sırasında meydana gelen perforasyonlar

3. Kök kanal tedavilerinden sonra meydana gelen perforasyonlar

Fuss ve Trope perforasyonları konumuna göre sınıflamışlardır (Fuss & Trope, 1996):

1. Lateral perforasyonlar

a. Koronal perforasyonlar

b. Krestal perforasyonlar

c. Apikal perforasyonlar

2. Furkasyon perforasyonları

Nichols ise perforasyonları şöyle sınıflandırmıştır (Nicholls, 1962):

1. Patolojik perforasyonlar

## 2. İyatrojenik perforasyonlar

- a. Kökün apikal 1/3'lük bölümünde oluşan perforasyonlar
- b. Kökün orta 1/3'lük bölümünde oluşan perforasyonlar
- c. Kökün koronal 1/3'lük bölümünde oluşan perforasyonlar

Kök kanal tedavisi yapılan dişlerde meydana gelen kök perforasyonu oranı yaklaşık olarak %2-12'dir (Kvinnslund, Oswald, Halse, & Grönningaeter, 1989). Bu perforasyonlar, periodontal dokulardan ya da kök kanalından mikrobiyal girişe neden olup fistül ile sonuçlanabilecek bir enflamasyona sebebiyet verir. Perforasyon, furkasyon bölgesinde ya da kök kanalında lateral olarak meydana geldiğinde, oluştuğu bölgeye doğru dişeti epitelinde büyümeye neden olabilir (Tsesis & Fuss, 2006), böylece dişin prognozu olumsuz yönde etkilenir (Fuss & Trope, 1996).

### 2.3. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Güncel Yaklaşımlar

Perforasyonların tamiri, bölgeye cerrahi girişim yolu ile ya da ortograd yolla olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir (Bogaerts, 1997). Molar dişlerde furkasyon bölgesinde oluşan perforasyonlarda tamir, büyük bir mekanik yaralanma alanının olması ve sulkusla bağlantılı olmasından dolayı genellikle zordur. Eğer perforasyon küçük bir alana sahip ise bu bölge hızlı sertleşen biyouyumlu bir materyalle kapatıldığında dişin prognozu iyi olarak değerlendirilebilir. Ancak furkasyon bölgesindeki geniş perforasyonlarda tamir materyalinin yerleştirilirken kontrolü zordur ve materyalin periodontal dokulara taşma ihtimali yüksektir (Kvinnslund et al., 1989). Böyle bir durumda periodontal dokularda hasar meydana gelebilmektedir. Perforasyon bölgesinin oral kavitedeki mikrobiyolojik kontaminasyonuna maruz kalması, bölgedeki kemik bütünlüğünün hasarına hatta dişin kaybına neden olabilmektedir (Nicholls, 1962).

Perforasyonların tamirinde asıl hedef enflamatuvar süreci durdurmak ve çevresindeki sağlıklı dokuları koruyarak ataçman kaybını engellemektir (Main, Mirzayan, Shabahang, & Torabinejad, 2004). Perforasyon meydana gelmeden önce bölgede herhangi bir lezyon varlığı dokunun reataçmanını zorlaştırmaktadır. Böyle bir durumda tamir materyalinin uygun seçilmesi önemli bir kriterdir. Furkasyon bölgesindeki perforasyonların onarımında cerrahi tedaviler yerine cerrahi olmayan tedaviler (ortograd) önerilmektedir (Bryan et al., 1999).

Perforasyonların tamirinde dişin prognozunu etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir (Nicholls, 1962):

- Perforasyonun lokalizasyonu

- Perforasyon alanının büyüklüğü
- Tamir materyalinin biyolojik uyumu
- Tamir materyalinin perforasyon bölgesini kapatabilme yeteneği
- Perforasyonun oluşumundan tamir edilmesine kadar geçen süre

Perforasyonun meydana gelmesinden tamir edilmesine kadar geçen sürenin artmasının dişte prognozu kötü etkileyebileceğine dair çalışmalar olmasına rağmen, Benenati ve ark. geçen bu sürenin prognozu etkilemediğini bildirmiştir (Benenati, Roane, Biggs, & Simon, 1986).

Mevcut perforasyonun kök kanal tedavisinden önce tamiri, sonraki seansta kök kanal tedavisi için daha iyi bir izolasyona imkan tanımaktadır (Unal, Maden, & Isidan, 2010). Yapılan çalışmalarda perforasyonun oluştuğu seansta tamir edilmesinin bakteri kontaminasyonunu engelleyebildiği bildirilmiştir (Seltzer, Sinai, & August, 1970; Sinai, 1977).

### **Endodontik Perforasyonlarda Kullanılan Tamir Materyalleri**

İdeal bir tamir materyalinin sahip olması gereken özellikleri şu şekilde sıralanabilir (Hartwell & England, 1993):

- Biyouyumlu olmalıdır.
- Boyutsal stabilite göstermelidir.
- Perforasyon bölgesine iyi adapte olabilmelidir.
- Toksik ve karsinojen olmamalıdır.
- Bakteriostatik olmalıdır.
- Radyopak olmalıdır.
- Yerleştirilmesi kolay olmalıdır.
- Yeterli sızdırmazlık sağlamalıdır.
- Sementogenezis ve osteogenezisi indüklemelidir.
- Nispeten ucuz olmalıdır.

Perforasyonların tamirinde kullanılan materyalleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- Amalgam
- Çinko oksit ojenol
- Paris alçısı
- Gutta perka

- Kompozit
- Kalsiyum fosfat siman
- Cavit
- Trikalsiyum fosfat siman
- Cam iyonomer siman
- Kalsiyum hidroksit
- Super EBA
- Hidroksiapatit
- Bioaggregate
- New endodontic cement (NEC)
- Intermediate Restorative Material (IRM)
- Biodentine
- MTA
- Endosequence
- Dentin bağlayıcı ajan
- Dekalsifiye dondurulmuş kemik parçaları

### 1) Amalgam

Amalgam, dişhekimliğinde birçok amaç için kullanılan bir materyaldir. Genellikle restoratif bir materyal olarak kullanılmasına rağmen kök kanal tedavilerinde meydana gelen perforasyonların tamirinde de kullanılmaktadır. Amalgam; radyoopak olması, rezorbe olmaması ve manüplasyonun kolay olması sebepleri ile perforasyonlarda tamir materyali olarak kullanılmaktadır. Amalgam, uygulandıktan sonraki süreçte korozyona uğrar, bu nedenle marjinal adaptasyonu ve sızdırmazlık özelliği artar. Sahip olduğu dezavantajları ise; içeriğinde civa olmasından dolayı sitotoksitesinin yüksek olması, başlangıçta marjinal sızıntısının kötü olması, yumuşak ve sert dokuları boyamasıdır (Gartner & Dorn, 1992).

### 2) Çinko Oksit Ojenol

Çinko oksit ojenol, dişhekimliğinde çeşitli amaçlarla kullanılan terapotik simanlardan biridir. Bramante ve ark. perforasyon tamirinde için kullanılan çinko oksit ojenolün dişin prognozunu kötü etkilediğini bildirmiştir. Çinko oksit ojenolün furkasyon perforasyonlarının tamirinde kullanıldığında alveolar kemikte rezorbsiyon ve abse oluşumu gibi enflamatuvar

reaksiyonlara sebep olabileceği gösterilmiştir (Bramante & Berbert, 1987).

### 3) Cam İyonomer Siman

Cam iyonomer siman, toz ve likitten oluşan bir sistemdir. Likit kısmı tartarik asit, poliakrilik asit ve sudan oluşmuştur. Toz kısmı ise alümina, silika, alüminyum fosfat, alüminyum florür, sodyum florür ve kalsiyum florürden oluşmuştur. Yapılan bir çalışmada, perforasyon tamir materyali olarak kullanılan ışıkla sertleşen cam iyonomer simanın Cavit ve amalgamdan daha iyi bir sızdırmazlığa sahip olduğu gösterilmiştir (Alhadainy & Himel, 1993).

### 4) Super EBA (Super Etoksi Benzoik Asit)

Super EBA, alümina ile güçlendirilmiş bir çinkooksit ojenol simamıdır. Kök kanallarındaki ya da pulpa tabanındaki perforasyonların tamirinde kullanılmıştır. Periodontal dokularla biyoyumlu olması, uygulama kolaylığının olması ve dentin duvarlarına yüksek adeziv özelliği ile adaptasyonu avantajlarındandır (Oynick & Oynick, 1985). Yapılan bir çalışmada Super EBA, MTA'ya göre ilk 24 saatte daha az mikrosızıntı göstermiştir. Super EBA ve MTA kombinasyonunun MTA'nın tek başına kullanılmasından daha hızlı bir sızdırmazlık sağladığı bildirilmiştir (Weldon Jr, Pashley, Loushine, Weller, & Kimbrough, 2002).

### 5) Hidroksiapatit

Hidroksiapatit, hem perforasyonların tamirinde hem de internal matris olarak kullanılabilen bir materyaldir. Yapılan bir çalışmada furkasyon bölgesindeki perforasyonlarda tamir materyali olarak kullanıldığında, kemik kaybını yeniden yapılandırdığı bildirilmiştir (Roane & Benenati, 1987). Cam iyonomer siman ya da amalgam gibi materyallerin ekstrüzyonunu engellemek için bir matris olarak kullanıldığında, kullanılacak malzemeyi destekleyen bir yapı olarak işlev görür (Lemon, 1992).

### 6) Biodentine

Biodentine, kalsiyum silikat esaslı bir malzeme olup 2009 yılında piyasaya sürülmüştür. Özellikle dentin replasmanı materyali olarak tasarlanmıştır. Restoratif dişhekimliğinde dentin replasman malzemesi olarak, endodontide kök perforasyonlarında, rezorptif lezyonlarda, endodontik cerrahide retrograd dolgu materyali olarak ve apeksifikasyonda kullanım alanına sahip bir materyaldir. Biodentine, MTA gibi malzemelerin manüplasyon yeteneği ve fiziksel özelliklerinin iyileştirilmesi ile formüle edilmiştir (Malkondu, Kazandağ, & Kazazoğlu, 2014).

Biodentine'nin toz bileşeni dikalsiyum silikat, trikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat, zirkonyum oksit ve demir oksitten oluşmuştur. İçeriğindeki trikalsiyum silikat ve dikalsiyum silikat ana malzemeler olarak belirtilir-

ken materyal radyoopasitesini zirkonyum oksitten sağlar. Biodentine'nin likit kısmı ise kalsiyum klorür ve su azaltıcı olarak görev yapan bir polimerden oluşur. Partikül büyüklüğünün artırılması, likit kısmına kalsiyum klorürün eklenmesi ve sıvı içeriğinin azaltılması ile hızlı çalışma süresi elde edildiği bildirilmiştir. Biodentine'nin çalışma süresi 9-12 dakika arasındadır. Biodentine çözelti halinde iken kalsiyum salınımı yapmaktadır (J Camilleri, 2008). Grech ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Biodentine'nin tam sertleşme süresinin 45 dakika olduğu bildirilmiştir (Grech, Mallia, & Camilleri, 2013).

Yapısında trikalsiyum silikat içeren materyaller sentetik doku sıvısı ile temas ettiklerinde, hidroksiapatit kaynağı olarak da görev yaparlar (Grech et al., 2013). Biodentine'nin yapısında bulunan trikalsiyum silikat partiküllerinin daha ince bir yapıda olduğu bildirilmiştir (Josette Camilleri, Sorrentino, & Damidot, 2013).

Biodentine'nin toz kısmında siman partiküllerine kıyasla daha büyük olan kalsiyum karbonat bulunmaktadır. Bu kalsiyum karbonat partiküllerinin etrafında hidrasyon ürünleri mevcuttur. Kalsiyum karbonatın bir çekirdek olarak davrandığı ve Biodentine'nin mikro yapısını güçlendirdiği gösterilmiştir (Grech et al., 2013). Kalsiyum karbonat, C-S-H için bir çekirdek görevi görüp indüksiyon periyodunu kısaltır, böylece materyalde daha hızlı bir sertleşme süresi elde edilir (Josette Camilleri et al., 2013).

Biodentine'nin, uygulandıktan sonra dentin ile benzer dayanım gücüne sahip olana kadar basınç dayanımı bakımından gelişmeye devam ettiği bildirilmiştir. Grech ve ark. yaptıkları bir çalışmada Biodentine'nin, Bioaggragate ve IRM'ye oranla daha yüksek basınç dayanım değerini gösterdiği bildirilmiştir (Grech et al., 2013). Aynı çalışmada Biodentine'nin mikrosertliğinin diğer iki materyale göre daha üstün olduğu da vurgulanmıştır.

Yapılan başka bir çalışma Biodentine'nin yüzey mikrosertliği rezin modifiye cam iyonomer (Vitrebond) ve geleneksel bir cam iyonomer (Fuji IX) ile karşılaştırılmıştır. Biodentine'nin daha yüksek bir yüzey mikrosertliği olduğu saptanmıştır (Josette Camilleri, 2013).

Biodentine'nin kullanım alanlarından biri de endodontik perforasyonların tamiridir. Perforasyon tamirinde önemli kriterlerden biri de kullanılan materyalin dentin duvarları ile yeterli miktarda push-out bağlanımının olmasıdır. Yapılan bir çalışmada furkasyon bölgesindeki perforasyonun tamirinde Biodentine, MTA Plus ve ProRootMTA'nın push-out bağlanma kuvvetleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda MTA'nın 24 saatlik bağlanma gücünün Biodentine'den daha az olduğu bildirilmiştir. Kan kontaminasyonunun MTA Plus'ın push-out bağlanım gücünü olumsuz yönde etkilediğini, Biodentine'ni ise etkilemediğini saptamışlardır (Aggarwal et al., 2013).

Yapılan bir çalışmada Biodentine'nin, klorheksidin, NaOCl ve salin gibi endodontik irrigasyon ajanları ile temas ettikten sonra bir tamir materyali olarak iyi bir performans sergilediği, MTA'nın kök dentini ile en düşük bağlantı kuvvetine sahip olduğu saptanmıştır (Guneser, Akbulut, & Eldeniz, 2013).

Perforasyon tamirinde dikkate alınması gereken önemli bir kriter de kullanılan materyalin biyouyumlu olmasıdır. Kullanılan tamir materyali, perforasyon bölgesinde bağ doku ile direk temas halindedir, böylece pulpal ve periradiküler hücrelerin vitalitesini etkileyebilmektedir. Böyle bir durumda hücrelerin ölümü nekroz veya apoptoz ile gerçekleşmektedir (Zhou et al., 2013).

Yapılan başka bir çalışmada Biodentine'nin, pulpal kök hücreler üzerindeki migrasyon, proliferasyon ve adezyon etkileri incelenmiştir. Biodentine'nin insan dişi pulpasından elde edilen kök hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve adezyonunu artırarak biyouyumlu ve biyoaktif bir materyal olduğu, doğrudan pulpa ile temasta olduğunda iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (Luo et al., 2014).

### 7) MTA (Mineral Trioksit Aggregate)

MTA, 1990 yılından beri kök kanal tedavilerinde kullanılan biyouyumlu bir materyaldir. İlk kez 1993 yılında dental literatüre dahil olmuştur (S.-J. Lee, Monsef, & Torabinejad, 1993). ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından da 1998 yılında endodontik kullanım için onay verilmiştir (D. Lee & Bogen, 2001).

MTA'nın yapısında rafine edilmiş Portland çimentosu ve bizmut oksit bulunmaktadır. İçinde aynı zamanda eser miktarda CaO, SiO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MgO bulunduğu bildirilmiştir. MTA'nın ana bileşeni olan Portland çimentosunun içeriğinde ise dikalsiyumsilikat, trikalsiyum alüminat, trikalsiyum silikat, tetrakalsiyum alüminoferritin ve alçı bulunmaktadır. Alçı, sertleşme süresinin ayarlanmasında tetrakalsiyum alüminoferritine göre daha az önemli olsa da MTA'nın sertleşmesinde etkilidir (Dammaschke, Gerth, Züchner, & Schäfer, 2005).

MTA yerine Portland çimentosunun kullanılabilceği düşünülse de ikisinin aynı materyal olmadığı vurgulanmaktadır. MTA'nın partikül büyüklüğünün daha küçük olduğu, toksik ağır metal içeriğinin daha az olduğu ve çalışma süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (Abdullah, Ford, Papaioannou, Nicholson, & McDonald, 2002).

MTA materyali ilk olarak ağırlıklı fosfor ve kalsiyum iyonlarında oluşan hidrofilik bir toz olarak tarif edilmiş, radyopaklık sağlaması için de içerisine bizmut oksit ilave edilmiştir (Torabinejad, Hong, McDonald, & Ford, 1995). MTA tozu, steril su ile 3:1 oranında karıştırılır ve sertleşme

reaksiyonunun tamamlanması için üzeri nemli bir pamuk pelet ile kapatılıp takip randevusuna kadar bekletilmesi önerilir (S.-J. Lee et al., 1993). MTA'nın başlangıç pH'ı 10.2 iken, karıştırıldıktan üç saat sonra 12.5'e yükselir (Josette Camilleri et al., 2005).

2002 yılına kadar gri renkli bir tozdan bir MTA materyali mevcutken, estetik kaygılardan dolayı o yıl beyaz mineral trioksit aggregate piyasaya sürüldü (Dammachke et al., 2005). Furkasyon bölgesindeki perforasyonların tamirinde gri renkli MTA'nın retansiyonunun 24 saat ile karşılaştırıldığında, 72 saatte daha fazla direnç gösterdiği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Sluyk, Moon, & Hartwell, 1998).

Yapılan bir çalışmada furkasyon bölgesindeki perforasyonların tamirinde gri ve beyaz MTA kullanılmış, iki materyalin hem retrograd hem de ortograd olarak mikrosızıntı miktarları karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hamad et al., 2006).



**KAYNAKLAR**

- Abdullah, D., Ford, T. P., Papaioannou, S., Nicholson, J., & McDonald, F. (2002). An evaluation of accelerated Portland cement as a restorative material. *Biomaterials*, 23(19), 4001-4010.
- Aggarwal, V., Singla, M., Miglani, S., & Kohli, S. (2013). Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 16(5), 462.
- Alhadainy, H. A., & Himel, V. T. (1993). Evaluation of the sealing ability of amalgam, Cavit, and glass ionomer cement in the repair of furcation perforations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 75(3), 362-366.
- Benenati, F. W., Roane, J. B., Biggs, J. T., & Simon, J. H. (1986). Recall evaluation of iatrogenic root perforations repaired with amalgam and gutta-percha. *Journal of endodontics*, 12(4), 161-166.
- Bogaerts, P. (1997). Treatment of root perforations with calcium hydroxide and SuperEBA cement: a clinical report. *International endodontic journal*, 30(3), 210-219.
- Bramante, C. M., & Berbert, A. (1987). Root perforations dressed with calcium hydroxide or zinc oxide and eugenol. *Journal of endodontics*, 13(8), 392-395.
- Bryan, E. B., Woollard, G., & Mitchell, W. (1999). Nonsurgical repair of furcal perforations: a literature review. *General dentistry*, 47(3), 274-278; quiz 279.
- Camilleri, J. (2008). Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International endodontic journal*, 41(5), 408-417.
- Camilleri, J. (2013). Investigation of Biodentine as dentine replacement material. *Journal of dentistry*, 41(7), 600-610.
- Camilleri, J., Montesin, F. E., Brady, K., Sweeney, R., Curtis, R. V., & Ford, T. R. P. (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dental Materials*, 21(4), 297-303.
- Camilleri, J., Sorrentino, F., & Damidot, D. (2013). Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dental Materials*, 29(5), 580-593.
- Clauder, T., & SHIN, S. J. (2006). Repair of perforations with MTA: clinical applications and mechanisms of action. *Endodontic topics*, 15(1), 32-55.
- Dammaschke, T., Gerth, H. U., Züchner, H., & Schäfer, E. (2005). Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dental Materials*, 21(8), 731-738.
- Eleftheriadis, G., & Lambrianidis, T. (2005). Technical quality of root canal treatment and detection of iatrogenic errors in an undergraduate dental clinic. *International endodontic journal*, 38(10), 725-734.

- Fuss, Z., Assouline, L. S., & Kaufman, A. Y. (1996). Determination of location of root perforations by electronic apex locators. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 82(3), 324-329.
- Fuss, Z., & Trope, M. (1996). Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors. *Dental Traumatology*, 12(6), 255-264.
- Gartner, A. H., & Dorn, S. O. (1992). Advances in endodontic surgery. *Dental Clinics of North America*, 36(2), 357-378.
- Gorni, F. G., & Gagliani, M. M. (2004). The outcome of endodontic retreatment: a 2-yr follow-up. *Journal of endodontics*, 30(1), 1-4.
- Grech, L., Mallia, B., & Camilleri, J. (2013). Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dental Materials*, 29(2), e20-e28.
- GROSSMAN, L. I. (1957). The management of accidents encountered in endodontic practice. *Dental Clinics of North America*, 1(3), 903-912.
- Guneser, M. B., Akbulut, M. B., & Eldeniz, A. U. (2013). Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *Journal of endodontics*, 39(3), 380-384.
- Hamad, H. A., Tordik, P. A., & McClanahan, S. B. (2006). Furcation perforation repair comparing gray and white MTA: a dye extraction study. *Journal of endodontics*, 32(4), 337-340.
- Hartwell, G. R., & England, M. C. (1993). Healing of furcation perforations in primate teeth after repair with decalcified freeze-dried bone: a longitudinal study. *Journal of endodontics*, 19(7), 357-361.
- Kaufman, A. Y., & Keila, S. (1989). Conservative treatment of root perforations using apex locator and thermatic compactor—case study of a new method. *Journal of endodontics*, 15(6), 267-272.
- Kvinnslund, I., Oswald, R., Halse, A., & Grønningsaeter, A. (1989). A clinical and roentgenological study of 55 cases of root perforation. *International endodontic journal*, 22(2), 75-84.
- Lee, D., & Bogen, G. (2001). Multifaceted use of ProRoot™ MTA root canal repair material. *Pediatric Dent*, 23(4), 326-330.
- Lee, S.-J., Monsef, M., & Torabinejad, M. (1993). Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *Journal of endodontics*, 19(11), 541-544.
- Lemon, R. R. (1992). Nonsurgical repair of perforation defects: internal matrix concept. *Dental Clinics of North America*, 36(2), 439-457.
- Luo, Z., Li, D., Kohli, M. R., Yu, Q., Kim, S., & He, W.-x. (2014). Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *Journal of dentistry*, 42(4), 490-497.

- Main, C., Mirzayan, N., Shabahang, S., & Torabinejad, M. (2004). Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study. *Journal of endodontics*, 30(2), 80-83.
- Malkondu, Ö., Kazandağ, M. K., & Kazazoğlu, E. (2014). A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *BioMed research international*, 2014.
- Nicholls, E. (1962). Treatment of traumatic perforations of the pulp cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 15(5), 603-612.
- Oynick, J., & Oynick, T. (1985). Treatment of endodontic perforations. *Journal of endodontics*, 11(4), 191-192.
- Roane, J. B., & Benenati, F. W. (1987). Successful management of a perforated mandibular molar using amalgam and hydroxylapatite. *Journal of endodontics*, 13(8), 400-404.
- Seltzer, S., Sinai, I., & August, D. (1970). Periodontal effects of root perforations before and during endodontic procedures. *Journal of Dental Research*, 49(2), 332-339.
- Sinai, I. H. (1977). Endodontic perforations: their prognosis and treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 95(1), 90-95.
- Sluyk, S., Moon, P., & Hartwell, G. (1998). Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *Journal of endodontics*, 24(11), 768-771.
- Torabinejad, M., Hong, C., McDonald, F., & Ford, T. P. (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *Journal of endodontics*, 21(7), 349-353.
- Tsesis, I., & Fuss, Z. (2006). Diagnosis and treatment of accidental root perforations. *Endodontic topics*, 13(1), 95-107.
- Unal, G. C., Maden, M., & Isidan, T. (2010). Repair of furcal iatrogenic perforation with mineral trioxide aggregate: two years follow-up of two cases. *European journal of dentistry*, 4(04), 475-481.
- Weldon Jr, J. K., Pashley, D. H., Loushine, R. J., Weller, R. N., & Kimbrough, W. F. (2002). Sealing ability of mineral trioxide aggregate and super-EBA when used as furcation repair materials: a longitudinal study. *Journal of endodontics*, 28(6), 467-470.
- Zhou, H.-m., Shen, Y., Wang, Z.-j., Li, L., Zheng, Y.-f., Häkkinen, L., & Haapasalo, M. (2013). In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. *Journal of endodontics*, 39(4), 478-483.





## BÖLÜM 9

### **UBİKİTİN-PROTEAZOM SİSTEMİ VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR**

*Mustafa EDREMİTLİOĞLU<sup>1</sup>, Serdar YALÇIN<sup>2</sup>*

---

1 Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, E-mail: gymedr@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-0510-9852

2 Doktora Öğrencisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, E-mail: dryalcinserdar@gmail.com, ORCID ID: 0009-0006-4701-2190

## Giriş

Hücrel proteinler dinamik bir halde olup, sentez ve yıkımları arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Hücre içi proteinlerin yıkımı çok sıkı bir şekilde düzenlenerek kontrol altında tutulmaktadır. Geçmişte hücrel proteinlerin yıkımından sorumlu tek organelin lizozomlar olduğu kabul ediliyordu (Ciechanover ve Schwartz, 1994).

Günümüzde ise, hücrel proteinlerin yıkımında görevli iki farklı hücrel sistem olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi, lizozomlar, endozomlar ve endoplazmik retikulum gibi yapıların görevli olduğu vakuolar sistemler, ikincisi ise Ubikitin-proteazom sistemidir (UPS).

Proteazom, hücre içerisindeki en önemli proteolitik sistemlerden biri olmakla birlikte, bir diğer proteolitik sistem, çok sayıda farklı katapsin ve kalpainler içeren lizozomal enzim sistemidir (Kurz vd., 2008). Lizozomal sistemin ana görevi hücre içi organellerin yıkımı olup, proteazomun ana görevi ise hasarlı veya yanlış katlanmış proteinlerin yıkımıdır. Hatalı katlanmış, oksidatif hasar görmüş ya da artık ihtiyaç duyulmayan proteinlerin yaklaşık %70-90'lık kısmı proteazomal sistem ile yıkılır (Peters, 1994). Proteazomlar, hem sitozolde hem de hücre çekirdeğinde bulunabildikleri gibi, endoplazmik retikuluma (ER) bağlı şekilde hücre iskeletiyle ilişkili halde de bulunabilmektedirler (Scherrer ve Bey, 1994).

## Proteazomlar

Hücrenin canlılığının ve fonksiyonelliğinin devamının sağlanabilmesi için, hatalı katlanmış, oksidatif hasara uğramış veya görevi sona ermiş olan proteinlerin tespit edilerek yıkılması gereklidir (Friguet vd., 2000). Ökaryotik hücrelerde, hem çekirdekte hem de sitoplazmada, ubikitinler ile işaretlenmiş olan hedef proteinlerin yıkımının gerçekleştiği en önemli proteaz, 26S proteazomlardır (Bard vd., 2018).

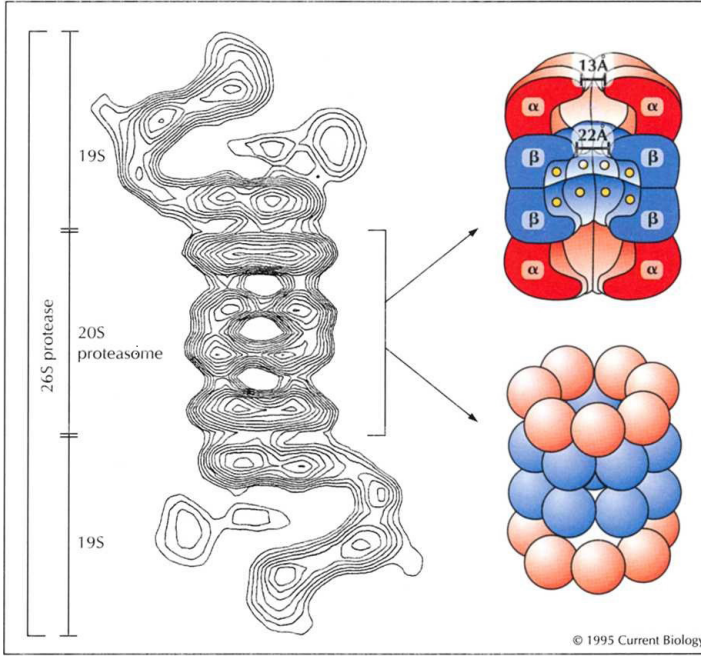
Proteazom, ilk kez 1968 yılında Harris tarafından insan eritrositlerinde tespit edilmiş olup, büyük silindirik protein kompleksi yapısından dolayı silindirin ismiyle tanımlanmıştır. 1970'li yılların sonlarında ise Herskho & Ciechanover, hücre içerisinde yapısı bozulmuş olan proteinlerin, ATP kullanılarak nötral pH'da yıkıldıklarını gözlemlemişlerdir. Daha sonra ise, 76 aminoasitten oluşan bir polipeptid olan ubikitin izole edilmiştir (Ciechanover ve Schwartz, 1994).

Yıkımı gerçekleştirilecek olan proteinler, ilk olarak ubikitin polipeptidleri ile işaretlenir ve böylelikle proteazomlar tarafından tanınarak yıkımları gerçekleştirilir (Hochstrasser, 1995). 2 megadalton büyüklüğünde bir yapı olan 26S proteazom ubikitinlenmiş proteinlerin yıkımını gerçekleştirir (Löwe vd., 1995). 26S proteazomun, proteinlerin yıkımını gerçekleştirmesi için ATP varlığı ve yıkımı gerçekleştirilecek olan proteinlerin

ubikitinlenmesi gereklidir. Ancak, ornitin dekarboksilaz enziminin yıkımı gibi istisnai durumlarda, ATP gerekli olmakla birlikte, ubikitinlenme gerekli değildir (Murakami vd., 1992).

26S proteazomun katalitik kısmı 20S çekirdek parçacığdır (Davies, 2001). Ancak fizyolojik koşullarda substrat proteinin yıkımının gerçekleşebilmesi için 19S parçacığının da varlığı gereklidir (Peters, 1994). 19S parçacığı ubikitin-substrat protein yapılarının tanınmasında etkindir (Deveraux vd., 1994).

Bir archaeobacterium cinsi olan *Thermoplasma Acidophilum* proteazomu incelendiğinde, 20S çekirdek parçacığının 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  halkasının sıkıca birleşmesinden oluşan, merkezi kanalı olan, bir silindirik yapıda olduğu görülmektedir (Peters vd., 1993) (Şekil 1). Ökaryotik hücre proteazomlarının da archaeobacterium proteazomları ile benzer yapıda olduğu bilinmektedir (Hilt ve Wolf, 1995).



Şekil 1 : 26S Proteazomun yapısal özellikleri (Peters vd., 1993)

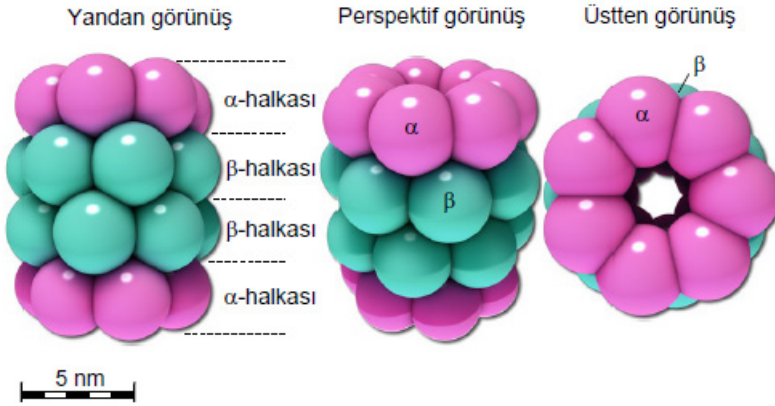
26S proteazomun, 20S hidrolitik bölümü, çoğunlukla hem üst hem de alt taraflarında, bazen ise tek taraflı olarak 19S parçacığı ile devamlılık göstermektedir (Peters vd., 1993) (Şekil 1). 19S parçacığı en az 4 ATPaz subuniti içermektedir (Dubiel vd., 1995). 19S parçacığının 20S parçacığı ile etkileşimi ATP bağımlı olup, bu sayede proteinlerin katlı hallerinin açıl-

masına aracılık eder (Hendrick ve Hartl, 1993).

Yıkımı gerçekleştirilecek olan substrat protein, zincirin ubiquitinlenmiş olmayan ucuyla 20S hidrolitik bölmeye tek yönlü olarak giriş yaparak, kanalın distal ucunda hidrolize edilmiş olur. Peptidaz aktivitesi gösteren bölgelerin, kanalın derinliklerinde olmasından dolayı, kanala girişin gerçekleşmesi sonrasında, retrograd bir hareket gerçekleşemez. Substrat protein ile hidrofobik yüzeyler arasındaki moleküler etkileşimler ve kanalın 22 angstromluk çok dar olan yapısı da retrograd hareketi engelleyen diğer faktörlerdir (Simon vd., 1992).

Ubikitinlenmiş protein substratın yıkımı sonrası, deubikitinasyon enzimleri serbest ubiquitinlerin konjugattan serbestleşmesini sağlar. Protein substratın, ubiquitinlenmiş olan kısmı proteazomun hidrolitik kanalına giriş yapamaz (Hochstrasser, 1995).

Proteazomunun moleküler yapısı incelendiğinde, 20S çekirdek parçacığının üst üste dizilmiş, dört homolog halkadan oluştuğu görülmektedir. Bu halkaların üst üste dizilim biçimi  $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$  şeklindedir. Her bir halka kendi içinde 7 subunitten oluşmaktadır (Jung ve Grune, 2012) (Şekil 2).



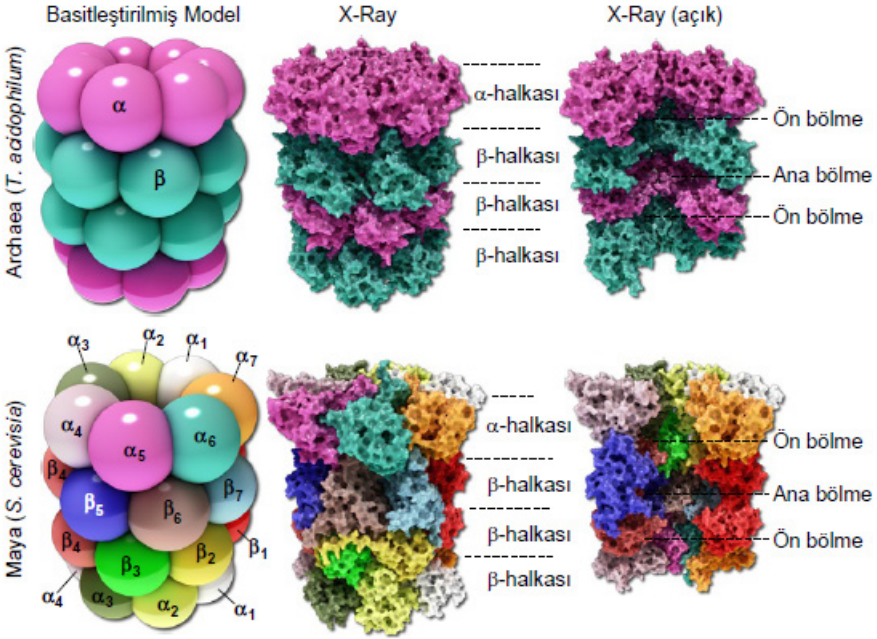
Şekil 2 : *Archaeobacteria* türü olan *Thermoplasma Acidophilum*'un 20S proteazomunun yapısı (Jung ve Grune, 2012)

İki farklı moleküler yapıda proteazom olduğu bilinmektedir. Birincisi *Archaeobacteria* türü olan *Thermoplasma Acidophilum*'un ilkel yapıdaki proteazomu, diğeri ise daha üst evrimsel canlılar olan maya, bitki ve hayvanlarda görülen formudur (Löwe vd., 1995; Unno vd., 2002). İlkel ve gelişmiş tiplerin her ikisi de  $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$  diziliminde, 4 halkanın üst üste diziliminden oluşan 20S çekirdek parçacığına sahiptir. Ancak, ilkel tipte, her halka yedi özdeş subunitten oluşmaktadır (Jung ve Grune, 2012) (Şekil 2). Oysa ki gelişmiş tipte 14 farklı subunit bulunmaktadır. Bunlar  $\alpha$ 1- $\alpha$ 7 ve



$\beta$ 1- $\beta$ 7 subunitleridir (Unno vd., 2002). Archaeobacterium proteazomlarının tüm  $\beta$  subunitleri proteolitik olarak aktiftir. Ökaryot hücre proteazomlarında ise, 7  $\beta$  subunitinden yalnızca 3 tanesi aktiftir. İç halkalarda bulunan bu proteolitik merkezler,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ve  $\beta$ 5 subunitleridir.

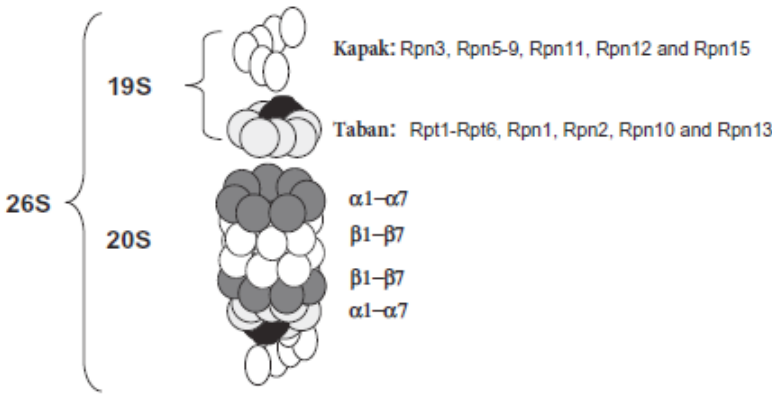
Aktif oluşları, threonin kalıntısının varlığına bağlıdır (Seemüller vd., 1995). Katalitik merkezler, iç kısımlarda bulunan  $\beta$  halkalarında yer alırken, dış  $\alpha$  halkaları, yıkımı gerçekleştirilecek olan protein substratın, proteolitik iç bölme girişinin düzenlenmesinden sorumludur. 20S çekirdek parçacığı kendi içerisinde 3 bölme olup, 2 ön bölme ve 1 ana bölmeden oluşmaktadır. 20S çekirdek parçacığının, proteolitik aktivitesi iç kısımda bulunan ana bölme gerçekleştirilmektedir (Jung ve Grune, 2012) (Şekil 3).



Şekil 3 : Archaea ve ökaryot 20S proteazomlarının yapısı (Jung ve Grune, 2012)

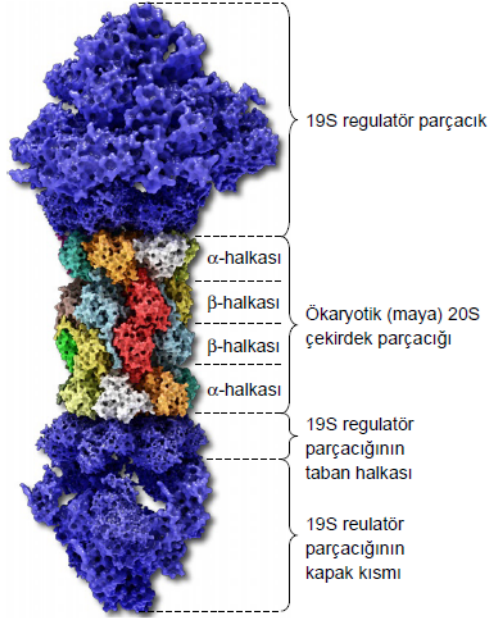
KontROLSÜZ protein yıkımının önlenmesi için, proteazom aktivitesinin dikkatli bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. Yıkımı gerçekleştirilecek olan, poliubikitinlenmiş substrat proteinlerin tanınması, ubiquitin sistemi ile bağlantıyı sağlayan 19S regülör parçacığı tarafından gerçekleştirilir (Strickland vd., 2000). 19S regülör parçacığı, aynı zamanda ‘PA700 (Proteazom Aktivatör 700 kDa)’ olarak da adlandırılır. 2 parçadan oluşmakta olup, biri proteazomun 20S çekirdek parçacığına bağlanan halka şeklide bir taban parçası, diğeri ise poliubikitinlenmiş proteinleri tanıyarak bağlanan kapak parçasıdır (Liu vd., 2002).

Taban parçası, 10 farklı subunitten (Rpt1-Rpt6, Rpn1, Rpn2, Rpn10 ve Rpn13) oluşmakta olup, kapak parçası ise 9 subunit (Rpn3, Rpn5-Rpn9, Rpn11, Rpn12 ve Rpn15) içermektedir. Rpt subunitleri ATPaz aktivitesine sahipken, Rpn subunitleri ATPaz aktivitesine sahip değildir. Kapak parçasında bulunan çinko bağımlı proteolitik merkez, poliubikitin zincirinin proteolitik yıkımını gerçekleştirerek, ubikitin moleküllerinin geri dönüşümlü kullanımını sağlar. Taban parçasının Rpt2, Rpt3 ve Rpt5 subunitleri, 20S parçasığının  $\alpha$  subunitlerine bir geçit oluşturma fonksiyonu gösterirken, Rpn10 ve Rpn13 ise poliubikitin reseptörü olarak görev yaparlar (Chondrogianni ve Gonos, 2012; Tanaka, 2009) (Şekil 4).



Şekil 4 : 26S proteazomun multisubunitten oluşan yapısı (Chondrogianni ve Gonos, 2012)

20S çekirdek parçasığının her iki tarafına 19S regülatör kompleksinin bağlanmasıyla, 2 megadalton büyüklüğünde, 26S proteazom oluşmuş olur (Jung ve Grune, 2012) (Şekil 5). 19S parçasığı, 20S parçasığının, giriş  $\alpha$  halkalarını açarak, çekirdek parçasığına substrat erişimini kolaylaştırır. Bu süreçte taban halkasının Rpt2-ATPaz'ı görev alır (Köhler vd., 2001).



Şekil 5 : Ökaryotik 26S proteazomunun yapısı (Jung ve Grune, 2012)

## İmmünoproteazom

20S proteazomun indüklenebilir, özel bir formuna, immünoproteazom adı verilir (i20S). İ20S, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve gram negatif bakterilerin lipopolisakaridleri tarafından indüklenebilir (Lin vd., 2005). İndüklenme ile  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ve  $\beta$ 5 subunitleri, indüklenebilir eşdeğerleri olan  $\beta$ 1i,  $\beta$ 2i ve  $\beta$ 5i'ye dönüşerek de novo proteazom sentezi gerçekleşir (Krüger vd., 2003). İmmünoproteazomun temel görevi, immün yanıt esnasında, hücre yüzeyinde Majör Histokompatibilite Kompleksi 1 (MHC 1) tarafından sunulabilen, oligopeptidlerin üretimidir. İmmünoproteazomlar ayrıca, enfekte olmayan hücreleri otoimmün yanıtı korumayı sağlayan moleküllerin serbestleşmesini de sağlarlar (Yewdell, 2005).

## Proteazomal Aktivitenin Düzenlenmesi

HücreSEL fonksiyonların korunabilmesi için gerekli olan binlerce proteinin sentezi ve yıkımı, dinamik bir denge halindedir (Fu X ve Chang, 2019). Protein sentez ve yıkım süreçleri arasındaki bu denge, organizmanın büyüme ve gelişme döneminde, protein sentezi lehineyken, besin yetersizliği gibi olumsuz koşullarda ise protein yıkımı lehinedir. Normal koşullarda, diyetle alınan aminoasitler, yetişkin bir insanın günlük olarak sentezlediği protein miktarının ancak %20'sini karşılarken, %80'lik kısmı ise protein yıkımı ile açığa çıkan aminoasitlerin geri dönüşümü ile sağlan-

maktadır (Rousseau ve Bertolotti, 2018).

Özellikle besin yetersizliği durumlarında, UPS aracılı gerçekleştirilen protein döngüsünün sağlanabilmesi için, proteazom subunitlerini kodlayan genlerin önemi çok büyüktür (Finley, 2009). Proteozom sentezi ile ilişkili genler transkripsiyon faktörleri ile düzenlenmektedir. Bunlar, maya hücrelerinde Rpn4 (regulatory particle non-ATPase) ve memeli hücrelerinde NRF1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 1) ve NRF2'dir (Radhakrishnan vd., 2010; Xie ve Varshavsky, 2001).

TORC1 (TOR complex 1) protein ve aminoasit homeostazisinde etkilidir. Yeterli beslenme koşullarında, TORC1 aktive edilerek, nükleotid, lipid ve protein sentezi gibi anabolik süreçler uyarılır. Aynı zamanda katabolik süreçler de baskılanarak, hücreSEL büyüme desteklenir (Saxton ve Sabatini, 2017). Besin yetersizliği gibi çeşitli stres durumlarında, TORC1 inhibe edilerek hücreSEL anabolizma azaltılır ve UPS ve otofajiyi içeren katabolik süreçler uyarılır (Zhao ve Goldberg, 2016). Artan protein katabolizması ile istenmeyen proteinler serbest aminoasitlere yıkılarak, sentezlenecek yeni stres proteinleri için kaynak elde edilmiş olur. Bu süreçler hücreSEL canlılığın korunması için çok önemlidir (Suraweera vd., 2012).

Yeterli besin alımının sağlanamadığı durumlarda, TORC1'in inhibisyonu aracılığıyla proteazom regülör parçacığının sentezi uyarılmaktadır (Rousseau ve Bertolotti, 2016).

Çekirdek parçacığının sentezi de düzenlenen bir süreçtir. TRC (transmembrane domain recognition complex) yolağı ve iRhom1 (inactive rhomboid protein 1), çekirdek parçacığının oluşumunu artırırken, miR-101 ve POMP (targeting proteasome maturation protein) mRNA, çekirdek parçacığının oluşumunu inhibe etmektedir (Akahane vd., 2013; Zhang vd., 2015).

Çekirdek parçacığının tek taraflı ya da her iki taraflı regülör parçacık ile birleşimi, tek ya da çift şapkalı proteazom oluşumunu sağlar. Regülör parçacık-çekirdek parçacığı birleşimi, maya hücrelerinde Ecm29 ve Hsp90 tarafından, memeli hücrelerinde ise Hsp90 ve Rpn6 tarafından düzenlenir (Imai vd., 2003; Lehmann vd., 2010).

### **Ubikitin-Proteazom Sisteminin Yapısı**

Ubikitin, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan, 76 aminoasitten oluşan, 8.5 kilodalton büyüklüğünde, ısıya dayanıklı bir proteindir (Chondrogiani ve Gonos, 2012).

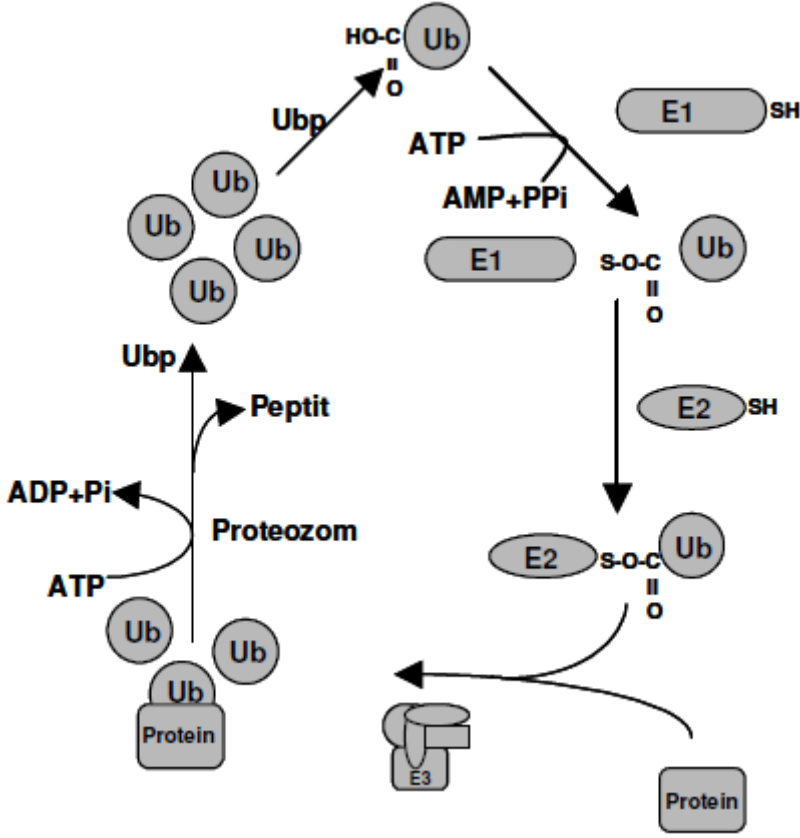
Proteinlerin ubikitin aracılı yıkımı, hücre siklusu, sinyal iletimi, reseptör sayısının regülasyonu, endositoz, apopitoz, immün yanıt ve transkripsiyonel düzenleme olaylarında önemli rol oynar (King vd., 1996).

UPS'nin enzimatik reaksiyonlarında görev alan üç farklı enzim bu-

lanmaktadır. Bu enzimler E1, E2 ve E3'tür (Güney ve Bilgihan, 2002) (Şekil 6). Reaksiyonun ilk basamağında, ubiquitin aktive edici enzim (E1) tarafından ubiquitin C-terminal ucundaki glisin kalıtı, ATP bağımlı bir reaksiyon ile aktive edilerek, E1 enziminin sistein kalıtına tiyoester bağı ile bağlanır. Reaksiyonun ikinci basamağında, aktive ubiquitin bir dizi farklı ubiquitin konjuge edici enzim (E2s) tarafından, E2 enziminin aktif sistein kalıtına bağlanır. Üçüncü basamak ise ubiquitin protein ligaz (E3) enzimi tarafından katalize edilerek, aktive ubiquitin, E2 enziminden hedef proteine transferi gerçekleşir. Çoğunlukla substrat proteinin amino ucunda bulunan lizin kalıtı, ubiquitin ve E2 enzimi arasında oluşmuş olan tiyoester bağı ile etkileşime girerek, ubiquitin C-terminal ucundaki glisin kalıtı ile substrat proteinin amino ucundaki lizin kalıtı arasında bir izopeptid bağı oluşur (Pickart ve Eddins, 2004).

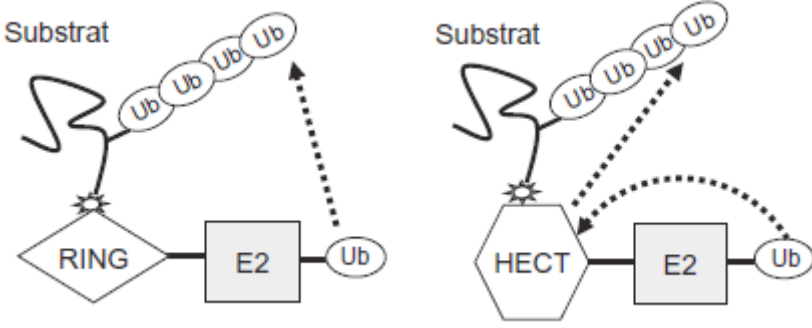
Substrat proteinin tanınabilmesi ve 26S proteazom tarafından yıkılabilmesi için en az 4 ubiquitin molekülünden oluşan bir ubiquitin zincirinin sentezi gereklidir. Poliubikitin zincirininin oluşması, ubiquitin karboksil (C) ucunun, bir önceki ubiquitin lizin kalıtısına geri dönüşümlü olarak bağlanmasıyla oluşur. Oluşan izopeptid bağı, deubikitinasyon enzimleri tarafından yıkılarak ubiquitinler serbestleştirilir (Spataro vd., 1998).

Ubikitin sinyali için her zaman poliubikitin zinciri gerekli değildir. Hedef proteine tek bir ubiquitin molekülünün bağlanmasıyla oluşan monoubikitinasyon veya birkaç ubiquitin molekülünün bağlanmasıyla oluşan multipl-monoubikitinasyon ile de birçok biyolojik süreç kontrol edilebilmektedir (Sadowski vd., 2012).



Şekil 6 : Ubikitinlenme reaksiyonlarının enzimatik basamakları (Güney ve Bilgihan, 2002)

E1 ve E2 enzim çeşitliliğinin çok az olması nedeniyle, ubikitinizasyon reaksiyonlarının özgülüğünü sayıca çok daha fazla olan E3 enzimleri belirler (Groettrup vd., 2008). E3 ligaz enzimleri yapısal olarak 2 çeşit olup, biri RING E3 ligazlar, diğeri ise HECT E3 ligazlardır (Deshaies ve Joazeiro, 2009; Rotin ve Kumar, 2009). RING temelli E3 ligazlar, ubikitini E2 enziminden, direk olarak hedef proteinin lizin kalıntılarına transfer ederler. HECT temelli E3 ligazlar, ubikitini öncelikle E2 enziminden, bir tiyoester bağı oluşturarak E3 ligaz enzimine, daha sonra da protein substrata aktarırlar (Sadowski vd., 2012) (Şekil 7).



Şekil 7 : RING ve HECT E3 ligazlar (Sadowski vd., 2012)

### Deubikitinazlar

Ubikitinlenme reaksiyonlarını tersine katalizleyen enzim ailesine, deubikitinazlar (DUBs) adı verilir (Du vd., 2020). İnsanda yaklaşık olarak 100 çeşit deubikitinaz enzimi bulunur ve bunlar 5 grupta sınıflandırılırlar. Bunlar, Ubikitin C-terminal hidrolazlar (UCHs), ubikitin spesifik proteazlar (USPs), ovaryan tümör proteazlar (OTUs), Josephin enzim ailesi ve JAB1/MPN/MOV34 metalloenzimleri (JAMMs veya MPN+)’dir. UCHs, USPs, OTUs ve Josephin enzim ailesi üyeleri, sistein proteaz enzim özelliği gösterirken, JAMMs/MPN+ ailesi üyeleri ise çinko metalloproteaz enzim özelliği gösterirler. DUBs’lar 3 temel süreçte rol alırlar. Bunlar, ubikitin sinyalinin veya protein yıkımının sonlandırılması, ubikitin moleküllerinin geri dönüşümü ve ubikitin moleküllerinin işlenmesidir (Komander vd., 2009).

### Ubikitin-Proteazom Sistemi (UPS) ve Nörodejeneratif Hastalıklar

UPS birçok hücrel proteinin yıkımına aracılık ederek, protein homeostazisini sağlar. Bu önemli görevi nedeniyle, UPS disfonksiyonu, birçok hastalığın oluşumunda etkilidir. UPS, hatalı katlanmış proteinleri sitoplazma, çekirdek ve endoplazmik retikulumdan temizler. Bu proteolitik sistemdeki bozukluklar nedeniyle, hasarlı, hatalı katlanmış ve mutant proteinler yıkılmazken, hücrelerde disfonksiyon, dejenerasyon ve hücrel ölüm görülmektedir (Reinstein ve Ciechanover, 2006). Hasar görmüş, hatalı katlanmış ya da mutasyona uğramış hücrel proteinlerin yıkılmayarak birikimleri, çözünemeyen protein agregatlarının oluşumuna neden olmaktadır (Chondrogianni vd., 2014).

Nörodejenerasyon, nöronlarda yapı, dağılım ve fonksiyon kaybı ile karakterize, hücre ölümü ile sonuçlanabilen, ilerleyici ve tedavisi şimdilik mümkün olmayan merkezi sinir sistemi patolojisidir (Gardner ve Yaffe, 2015). Çoğu vaka sporadik olup, yaşlanma, genetik ve çevresel faktörler

ile yaşam şeklinden etkilenme söz konusu olmaktadır. Yaşlanma ile oksidatif hasar artışı, mitokondriyal disfonksiyon, başta demir olmak üzere metal iyon homeostazis bozuklukları görülmekte olup, çevresel faktörler olarak, iyonize radyasyon, ağır metaller, pestisitler, solventler, kafa travmaları ve enfeksiyonlar yer almaktadır (Cicero vd., 2017).

Hücrel solunum başta olmak üzere, birçok hücrel reaksiyonda serbest radikaller oluşmaktadır. Bu serbest radikallerin aşırı üretilmesi sonucu, hücrel antioksidan savunma mekanizmalarının (katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi) kapasitesi aşılmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif strese bağlı olarak, yüksek oksijen tüketim kapasitesi, kolay okside olabilen membran fosfolipidlerinin yüksek oranda oluşu ve düşük antioksidan savunma kapasitesi nedeniyle, bu hasara en yakın organlardan biri beyindir.

Tüm kronik nörodejeneratif hastalıklarda, çözünemeyen protein agregatlarının nöronal hücrelerde birikimi ortak histopatolojik bulgudur (Vigouroux vd., 2004). Yaşlanmayla birlikte etkinliğini yitiren UPS'nin de etkisiyle, serbest radikaller tarafından okside olan proteinler, sinir sistemi başta olmak üzere birçok dokuda birikim gösterirler (Keller vd., 2000). Yüksek oksidatif hasara uğramış olan proteinler, proteazomlar tarafından yıkılamayacak kadar büyük agregatlar halinde hücrelerde birikerek toksik hasara ve hücrel ölüme neden olurlar (Grune vd., 1997).

Nörodejeneratif hastalıklar nedeniyle ölen hastaların beyin dokularının postmortem olarak incelenmesiyle, bu protein agregatları tespit edilebilmektedir (Le Guerroué ve Youle, 2021). Birikimi gerçekleşen proteinler çok çeşitli şekillerde ve çok farklı lokalizasyonlarda olmaktadır. Yapısal olarak agregomlar, agregatlar ya da inklüzyonlar şeklinde olabilmektedir. Bu proteinler, huntingtin,  $\alpha$ -sinüklein ve hiperfosforile tau gibi hatalı katlanmış proteinler, ışık şok proteinleri ve UPS'nin enzimatik bileşenlerinden oluşmaktadır (Chen vd., 2008).

### **UPS ve Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığının dünya genelindeki prevalansı 40 milyon hastayı bulmuştur (Selkoe ve Hardy, 2016). Alzheimer vakalarının %90'ından fazlası sporadik olup, %5'inden azı ailesel özellik göstermektedir (Armstrong, 2013). Hastalık multifaktöriyel olup, genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı özellikleri hastalığın gelişiminde etkili olmaktadır (Cicero vd., 2017). Hastalık yavaş ilerleyici ve geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olarak, hafıza ve davranış bozuklukları ile sonuçlanmaktadır (Rezazadeh vd., 2016).

Hastalığın histopatolojisinde intraselüler nörofibriler yumaklar ve ekstraselüler nevroitik (senil) plaklar patognomoniktir (Ravi vd., 2018).



Çözünemeyen Amiloid Beta (A $\beta$ ) üretimini artırması, A $\beta$  agregasyonu ile demanstan sorumlu tutulan plaklara neden olmaktadır (Mungenast vd., 2016). A $\beta$  agregasyonunun devamı ile, oligomerler oluşmakta ve oluşan A $\beta$ 1-42 beyinde birikerek nörotoksisiteye neden olmaktadır (Crews ve Masliah, 2010). Ayrıca hiperfosforile tau proteinleri diğer tau iplikleri ile eşlenerek, nöron hücre gövdelerinde hasara yol açan nörofibriler yumakları oluşturmaktadır (Binder vd., 2005). APP, tau, presenilin-1, presenilin-2 ve ApoE4 mutasyonları da A $\beta$  agregasyonuna dahil olmaktadır (Imbimbo vd., 2005). A $\beta$  oligomerleri, sinyal yollarını bozarak, nörotransmitter olarak asetil kolin ve glutamat üreten nöronlarda sinaptik kayıplara yol açmaktadır (Moore vd., 2005).

Alzheimer hastalığında görülen plak ve yumaklarda, mutant ubiquitin proteinleri de yer almakta olup, A $\beta$  tarafından indüklenen nörotoksisiteye aracılık ettiği düşünülmektedir (Song vd., 2003). Agregate olan okside proteinler ve A $\beta$ , proteazom aktivitesinin baskılanmasıyla hasarlı proteinlerin yıkımını inhibe ederek, birikimi daha da artırır (Ciechanover ve Brundin, 2003). UPS'deki defekt nedeniyle ubiquitin konjugatları ve tau filamentleri de birikim göstererek, proteazomal inhibisyonu daha da şiddetlendirir (Tan vd., 2019). Yaşlanma ile azalan proteazomal aktivite, A $\beta$  ve tau birikimini artırırken, bu birikim proteazomal aktiviteyi daha da baskılayarak, A $\beta$  ve tau birikiminin daha da artmasına neden olmaktadır (Nisbet vd., 2015).

### **UPS ve Parkinson Hastalığı**

Parkinson hastalığı, Alzheimer'den sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın başlangıç yaşı 55-65 yaş aralığı olup, görülme sıklığı 60 yaş üstünde %2, 85-89 yaş aralığında ise %3.5'tir (Rizek vd., 2016). Hastalığın histopatolojisinde, orta beynin ekstrapiramidal traktusunda yer alan bir bazal ganglion olan Substantia Nigra Pars Compacta (SNPC) bölgesinde dopaminerjik nöronlarda kayıp, SNPC ve locus coeruleus (LC)'ta motor nöron kaybına neden olan  $\alpha$ -sinüklein protein birikimi ile karakterize Lewy cisimciklerinin varlığı mevcuttur (Cicero vd., 2017). Lewy cisimcikleri, merkezi sinir sistemine ek olarak, otonom ve periferik sinir sistemlerinde de görülebilmektedir (Schapira, 2015).

Parkinson hastalarında, istirahat tremoru, postural instabilite, kas rijiditesi, bradikinezi ve yüz ifadesinin donuklaşması görülmektedir (Sanjari vd., 2018). Parkinson vakalarının yaklaşık %90-95'i sporadik, %5-10'u ise ailesel özellik gösterir (Niedzielska vd., 2016).  $\alpha$ -sinüklein, parkin, UCH-L1, PINK1 ve DJ-1 gen mutasyonları hastalığın patogenezinde etkili olup, mitokondriyal disfonksiyona ve UPS'de bozukluklara yol açmaktadır (Tan vd., 2019).

Parkinson hastalığında, UPS'de bir defekt olduğu ve yıkılamayan proteinlerin birikim göstererek dopaminerjik nöronlara hasar verdiği bi-

linmektedir (Huang ve Figueiredo-Pereir, 2010). Bir ubiquitin bağlayıcı enzim olan Parkin, bir deubikitinasyon enzimi olan UCH-L1 ve  $\alpha$ -sinüklein mutasyonları, UPS'de defektlere neden olarak, fonksiyonel olmayan proteinlerin hücre içerisinde birikimi neticesinde nöronal hasara neden olmaktadır. Biriken bu proteinler UPS'yi daha da baskılayarak, nöronal hasarı şiddetlendirmektedir (Lim ve Tan, 2007).

### **UPS ve Huntington Hastalığı**

Huntington hastalığı, yaklaşık 10000'de 1 oranında görülen, genetik geçişli otozomal dominant bir hastalıktır (Harper, 1992). Halen etkili bir tedavi yöntemi bulunmamakta ve hastalar, semptomlar açığa çıktıktan yaklaşık 15-20 yıl sonra kaybedilmektedir (Ambrose vd., 1994). Hastalarda kore, rijidite, okulomotor disfonksiyon, distoni gibi motor disfonksiyonlar, subkortikal demans, kişilik değişiklikleri, depresyon, mani, suicidal düşünceler, duygusal ve kognitif değişiklikler görülmektedir. Bu semptomlar beynin striatum bölgesindeki selektif nörodejenerasyondan kaynaklanmaktadır (Vonsattel ve DiFiglia, 1998).

Huntington hastalığına neden olan genetik defekt, 4. kromozomda bulunan IT15 gen mutasyonuna bağlı olarak mutant huntingtin proteininin sentezlenmesidir. Buna bağlı olarak, başta talamus, hipokampus, spinal kord olmak üzere tüm diğer beyin bölgelerinde nöronal hücre kayıpları oluşmaktadır (Bonilla, 2000).

Histopatolojik olarak, poliubikitinlenmiş huntingtin protein agregatları ve inklüzyon cisimcikleri görülmektedir. Hastalıkta tipik olarak görülen agrege huntingtin proteinlerinin n-terminal ucunda 40'dan fazla glutamin kalıntısına sahip poliglutamin sekansları (polyQ) bulunmaktadır. Hastalığın şiddeti de bu poliglutamin sekanslarının miktarı ile doğrudan ilişkilidir (Sugars ve Rubinsztein, 2003). Huntingtin proteini başta nükleus olmak üzere, nöronal hücrelerin tüm kısımlarında görülmekte olup, endositoz ve aksonal veziküler transportta görevlidir (Gunawardena vd., 2003). Büyük poliglutamin agregatları ve fibriler huntingtin proteinleri proteazomal inhibisyona neden olmaktadır. Geniş yüzey alanları nedeniyle fibriler formların inhibitör etkileri daha yüksektir (Goswami vd., 2006). Protein agregatlarının poliubikitinlenmesi proteazomal inhibisyonu artırırken, proteazomal inhibisyon agregat oluşumunu daha da şiddetlendirmektedir. Inklüzyon cisimciklerinin oluşumu da proteazomal subunitler ve ubiquitin etkileşimleri aracılığıyla UPS'nin inhibisyona neden olan bir diğer faktördür (Catalgol ve Grune, 2012).

### **UPS ve Amyotrofik Lateral Skleroz**

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), yaklaşık olarak 100000'de 2 oranında görülen, motor kortekste ve spinal kordda motor nöron kaybına

bağlı ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize, tanı konulduktan yaklaşık 3-5 yıl sonra solunum kaslarının tutulmasına bağlı ölüm ile sonuçlanan bir nörodejeneratif hastalıktır (Hardiman vd., 2011). Vakaların çoğu sporadik olup SALS olarak tanımlanırken, vakaların yaklaşık %5'i ailesel geçiş gösterir ve FALS olarak tanımlanır (Byrne vd., 2011). HNRNPA1, PFN1, C9ORF72, UBQLN2 (Ubiquilin-2), OPTN (Optineurin), ATXN2 (Ataxin-2), FUS ve TDP-43 gen mutasyonlarının ALS gelişimine neden olduğu bulunmuştur (Al-Chalabi vd., 2012).

Protein agregasyonu motor nöron kaybına sebep olan ana patolojidir. Etkilenen motor nöronlarda, histopatolojik olarak bu mutant genler tarafından sentezlenen proteinlerin oluşturduğu agregatların görülmesi tipiktir (Kim vd., 2013). Biriken agregat proteinler, ubiquitinlenerek yıkılmak üzere işaretlenir, ancak UPS'nin yıkım kapasitesini aştığı için depolanır. Bu birikimin miktarı motor nöronlar üzerindeki toksisitenin şiddetini belirler (Giordana vd., 2010). Hastalığı bazı tiplerinde, mutasyona uğramış bakır-çinko süperoksit dismutaz (SOD1) birikimleri de görülmektedir (Jaiswal ve Keller, 2009). Etkilenen nöronlarda, proteazomal fonksiyonlar ve şaperon aktiviteleri bozulmuştur. Bu proteolitik bozukluklar, protein agregasyonunu daha da artırmaktadır (Catalgol ve Grune, 2012). SOD1 agregatları astrositlerde de görülmekte olup, hücrel fonksiyonları azaltmakta ve hücrel canlılığı bozmaktadır (Sasaki vd., 2005). Poliubikitinlenmiş mutant SOD1 agregatlarının, proteazomal aktivitenin inhibisyonuna yol açtığı tespit edilmiştir (Catalgol ve Grune, 2012).

TDP-43, FUS, UBQLN2 ve OPTN gen mutasyonlarının direkt olarak da proteazomal inhibisyona yol açtığı ve ALS ile ilişkili proteinlerin agregasyonu aracılığıyla motor nöron dejenerasyonuna neden olduğu görülmüştür. UPS inhibisyonunun ALS patogenezinde direkt olarak etkili olduğu bilinmektedir (Blokhuys vd., 2013).

### **UPS ve Friedreich Ataksisi**

Friedreich Ataksisi (FA), genetik geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. FXN gen mutasyonuna bağlı olarak, bir mitokondriyal protein olan frataksinin ekspresyonu azalmıştır (Coppola vd., 2006). Frataksinin, hücrel antioksidan savunmada görevli bir proteindir. Beyine ek olarak, mitokondriden zengin dokular olan kalp, karaciğer ve iskelet kasları en çok etkilenen doku ve organlardır (Becker ve Richardson, 2001). Frataksinin kodlayan FXN geninde guanin-adenin-guanin (GAG) tripletlerinin homozigot aşırı tekrarı söz konusudur. Bu tekrar sayısı yaklaşık olarak 70-1000 arası değişiklik göstermekte olup, FXN gen transkripsiyonunu çok ciddi miktarda azaltmaktadır. GAA tripletlerinin tekrar sayısı ve frataksinin sentez miktarı, hastalığın ciddiyetini belirleyen ana faktörlerdir. Frataksinin miktarı %10-30 düzeylerine kadar düşmektedir (Santos vd.,

2010). Hücrelerde frataksin protein miktarının azalması, oksidatif fosforilasyonun bozulmasına, ATP sentez miktarının ciddi miktarda azalmasına, hücre içi demir homeostazisinin bozulmasına ve hücrelerin oksidatif strese duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır (Schmucker ve Puccio, 2010).

FA, hastalığın ilk 10 yılının son döneminde ya da ikinci 10 yılın ilk döneminde semptomatik hale gelir (Pandolfo ve Pastore, 2009). Hastalığa bağlı semptomlar, duyu sistem fonksiyonlarının kaybı, koordinasyon kaybı, tendon reflekslerinde kayıplar ve ciddi engellilik halidir (Van Driest vd., 2005). Ölüm çoğunlukla hipertrofik kardiyopatiye bağlı kardiyak fonksiyon bozuklukları neticesinde gelişmektedir (Pandolfo, 2009).

Hastalığın halen etkili bir tedavisi bulunmamakta olup, mitokondriyal disfonksiyonu gidermeye yönelik yöntemler, demir iyonu şelasyonu ve anti-oksidan tedaviler uygulanmaktadır (Delatycki, 2009).

Frataksin proteininin döngüsü incelendiğinde, mitokondriyal matrikse girişinden önce UPS tarafından yıkılabildiği tespit edilmiştir. Mitokondriyal matrikse girişin gerçekleşmesi, frataksin proteinini yıkımdan korunur hale getirmektedir. Bu yıkıma aracılık eden ubiquitinlenme reaksiyonu, frataksin proteininin K147 pozisyonunda bulunan tekli lizin kalıtı üzerinden gerçekleşmektedir. Ubikitinlenme bölgesinin bloke edilmesi ile, FA'da sentez miktarı azalmış olan frataksin proteininin, UPS aracılığıyla yıkımının önlenerek miktarının artırılmasının mümkün olduğu tespit edilmiştir (Rufini vd., 2011).

### **Sonuçlar ve Öneriler**

Nörodejeneratif hastalıklar, kronik, progresif ve tedavi ile sadece semptomatik düzelmelerin sağlanabildiği hastalıklardır. Yaşlanma, genetik faktörler ve çevresel faktörler gibi çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bu derlemede, UPS'nin komponentleri ve fonksiyonları üzerinde durulmuştur. UPS'de oluşabilecek bozuklukların, nörodejeneratif hastalıkların oluşması üzerine etkileri ve moleküler mekanizmaları açıklanmıştır.

Bu derlemede açıklanan moleküler mekanizmaların ve biyolojik yolların, UPS'nin nörodejeneratif hastalıkların oluşması üzerine etkilerinin, gelecekte yapılacak çalışmalarla daha da detaylı araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekte yapılacak araştırmalarla elde edilecek yeni veriler ışığında, nörodejeneratif hastalıkların gelişimde UPS'nin etkilerine özgü etkili tedavi yöntemleri ve hedefe yönelik farmakolojik ajanların geliştirilebilmesi mümkün olacaktır. Böylece toplumu oluşturan bireylerin, yaşam süreleri ile yaşam kalitelerinde artışlar sağlanabileceği düşünülmektedir.

**Kaynakça:**

1. Akahane, T., Sahara, K., Yashiroda, H., Tanaka, K., & Murata, S. (2013). Involvement of Bag6 and the TRC pathway in proteasome assembly. *Nature communications*, 4, 2234. <https://doi.org/10.1038/ncomms3234>
2. Al-Chalabi, A., Jones, A., Troakes, C., King, A., Al-Sarraj, S., & van den Berg, L. H. (2012). The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica*, 124(3), 339–352. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1022-4>
3. Ambrose, C. M., Duyao, M. P., Barnes, G., Bates, G. P., Lin, C. S., Srinidhi, J., Baxendale, S., Hummerich, H., Lehrach, H., Altherr, M., Wasmuth, J., Buckler, A., Church, D., Housman, D., Berks, M., Micklem, G., Durbin, R., Dodge, A., Read, A., Gusella, J., ... MacDonald, M. E. (1994). Structure and expression of the Huntington's disease gene: evidence against simple inactivation due to an expanded CAG repeat. *Somatic cell and molecular genetics*, 20(1), 27–38. <https://doi.org/10.1007/BF02257483>
4. Armstrong R. A. (2013). What causes alzheimer's disease?. *Folia neuropathologica*, 51(3), 169–188. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.37702>
5. Bard, J. A. M., Goodall, E. A., Greene, E. R., Jonsson, E., Dong, K. C., & Martin, A. (2018). Structure and Function of the 26S Proteasome. *Annual review of biochemistry*, 87, 697–724. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-011931>
6. Becker, E., & Richardson, D. R. (2001). Frataxin: its role in iron metabolism and the pathogenesis of Friedreich's ataxia. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 33(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(00\)00067-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(00)00067-4)
7. Binder, L. I., Guillozet-Bongaarts, A. L., Garcia-Sierra, F., & Berry, R. W. (2005). Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta*, 1739(2-3), 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.08.014>
8. Blokhuis, A. M., Groen, E. J., Koppers, M., van den Berg, L. H., & Pasterkamp, R. J. (2013). Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica*, 125(6), 777–794. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1125-6>
9. Bonilla E. (2000). Enfermedad de Huntington. Revisión [Huntington disease. A review]. *Investigacion clinica*, 41(2), 117–141.
10. Byrne, S., Walsh, C., Lynch, C., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., McLaughlin, R., & Hardiman, O. (2011). Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(6), 623–627. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.224501>
11. Catalgol, B., & Grune, T. (2012). Proteasome and neurodegenerative diseases. *Progress in molecular biology and translational science*, 109, 397–414. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397863-9.00011-0>

12. Chen, J. J., Lin, F., & Qin, Z. H. (2008). The roles of the proteasome pathway in signal transduction and neurodegenerative diseases. *Neuroscience bulletin*, 24(3), 183–194. <https://doi.org/10.1007/s12264-008-0183-6>
13. Chondrogianni, N., & Gonos, E. S. (2012). Structure and function of the ubiquitin-proteasome system: modulation of components. *Progress in molecular biology and translational science*, 109, 41–74. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397863-9.00002-X>
14. Chondrogianni, N., Sakellari, M., Lefaki, M., Papaevgeniou, N., & Gonos, E. S. (2014). Proteasome activation delays aging in vitro and in vivo. *Free radical biology & medicine*, 71, 303–320. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.031>
15. Cicero, C. E., Mostile, G., Vasta, R., Rapisarda, V., Signorelli, S. S., Ferrante, M., Zappia, M., & Nicoletti, A. (2017). Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. *Environmental research*, 159, 82–94. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.048>
16. Ciechanover, A., & Brundin, P. (2003). The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg. *Neuron*, 40(2), 427–446. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00606-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00606-8)
17. Ciechanover, A. J., & Schwartz, A. L. (1994). Cellular proteolytic systems. *New York: Wiley-Liss*.
18. Ciechanover, A., & Schwartz, A. L. (1994). The ubiquitin-mediated proteolytic pathway: mechanisms of recognition of the proteolytic substrate and involvement in the degradation of native cellular proteins. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 8(2), 182–191. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.2.8119489>
19. Coppola, G., Choi, S. H., Santos, M. M., Miranda, C. J., Tentler, D., Wexler, E. M., Pandolfo, M., & Geschwind, D. H. (2006). Gene expression profiling in frataxin deficient mice: microarray evidence for significant expression changes without detectable neurodegeneration. *Neurobiology of disease*, 22(2), 302–311. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.11.014>
20. Crews, L., & Masliah, E. (2010). Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 19(R1), R12–R20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq160>
21. Davies K. J. (2001). Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. *Biochimie*, 83(3-4), 301–310. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(01\)01250-0](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(01)01250-0)
22. Delatycki M. B. (2009). Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *Journal of neurology*, 256 Suppl 1, 36–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-1007-y>
23. Deshaies, R. J., & Joazeiro, C. A. (2009). RING domain E3 ubiquitin ligases. *Annual review of biochemistry*, 78, 399–434. <https://doi.org/10.1146/>

annurev.biochem.78.101807.093809

24. Deveraux, Q., Ustrell, V., Pickart, C., & Rechsteiner, M. (1994). A 26 S protease subunit that binds ubiquitin conjugates. *The Journal of biological chemistry*, 269(10), 7059–7061.
25. Du, J., Fu, L., Sui, Y., & Zhang, L. (2020). The function and regulation of OTU deubiquitinases. *Frontiers of medicine*, 14(5), 542–563. <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0734-4>
26. Dubiel, W., Ferrell, K., & Rechsteiner, M. (1995). Subunits of the regulatory complex of the 26S protease. *Molecular biology reports*, 21(1), 27–34. <https://doi.org/10.1007/BF00990967>
27. Finley D. (2009). Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome. *Annual review of biochemistry*, 78, 477–513. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.081507.101607>
28. Friguet, B., Bulteau, A. L., Chondrogianni, N., Conconi, M., & Petropoulos, I. (2000). Protein degradation by the proteasome and its implications in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 143–154. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06643.x>
29. Fu, X., & Chang, Z. (2019). Biogenesis, quality control, and structural dynamics of proteins as explored in living cells via site-directed photocrosslinking. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 28(7), 1194–1209. <https://doi.org/10.1002/pro.3627>
30. Gardner, R. C., & Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Molecular and cellular neurosciences*, 66(Pt B), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.001>
31. Giordana, M. T., Piccinini, M., Grifoni, S., De Marco, G., Vercellino, M., Magistrello, M., Pellerino, A., Buccinnà, B., Lupino, E., & Rinaudo, M. T. (2010). TDP-43 redistribution is an early event in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(2), 351–360. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00284.x>
32. Goswami, A., Dikshit, P., Mishra, A., Mulherkar, S., Nukina, N., & Jana, N. R. (2006). Oxidative stress promotes mutant huntingtin aggregation and mutant huntingtin-dependent cell death by mimicking proteasomal malfunction. *Biochemical and biophysical research communications*, 342(1), 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.01.136>
33. Groettrup, M., Pelzer, C., Schmidtke, G., & Hofmann, K. (2008). Activating the ubiquitin family: UBA6 challenges the field. *Trends in biochemical sciences*, 33(5), 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.01.005>
34. Grune, T., Reinheckel, T., & Davies, K. J. (1997). Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 11(7), 526–534.

35. Gunawardena, S., Her, L. S., Bruschi, R. G., Laonym, R. A., Niesman, I. R., Gordesky-Gold, B., Sintasath, L., Bonini, N. M., & Goldstein, L. S. (2003). Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron*, *40*(1), 25–40. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00594-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00594-4)
36. Güney, Y., & Bilgihan, A. (2002). Ubiquitin System. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. *22*(6):616-9.
37. Hardiman, O., van den Berg, L. H., & Kiernan, M. C. (2011). Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, *7*(11), 639–649. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.153>
38. Harper P. S. (1992). Huntington disease and the abuse of genetics. *American journal of human genetics*, *50*(3), 460–464.
39. Hendrick, J. P., & Hartl, F. U. (1993). Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annual review of biochemistry*, *62*, 349–384. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.62.070193.002025>
40. Hilt, W., & Wolf, D. H. (1995). Proteasomes of the yeast *S. cerevisiae*: genes, structure and functions. *Molecular biology reports*, *21*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1007/BF00990964>
41. Hochstrasser M. (1995). Ubiquitin, proteasomes, and the regulation of intracellular protein degradation. *Current opinion in cell biology*, *7*(2), 215–223. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(95\)80031-x](https://doi.org/10.1016/0955-0674(95)80031-x)
42. Huang, Q., & Figueiredo-Pereira, M. E. (2010). Ubiquitin/proteasome pathway impairment in neurodegeneration: therapeutic implications. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, *15*(11), 1292–1311. <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0466-z>
43. Imai, J., Maruya, M., Yashiroda, H., Yahara, I., & Tanaka, K. (2003). The molecular chaperone Hsp90 plays a role in the assembly and maintenance of the 26S proteasome. *The EMBO journal*, *22*(14), 3557–3567. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg349>
44. Imbimbo, B. P., Lombard, J., & Pomara, N. (2005). Pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuroimaging clinics of North America*, *15*(4), 727–ix. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.09.009>
45. Jaiswal, M. K., & Keller, B. U. (2009). Cu/Zn superoxide dismutase typical for familial amyotrophic lateral sclerosis increases the vulnerability of mitochondria and perturbs Ca<sup>2+</sup> homeostasis in SOD1G93A mice. *Molecular pharmacology*, *75*(3), 478–489. <https://doi.org/10.1124/mol.108.050831>
46. Jung, T., & Grune, T. (2012). Structure of the proteasome. *Progress in molecular biology and translational science*, *109*, 1–39. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397863-9.00001-8>
47. Keller, J. N., Huang, F. F., & Markesbery, W. R. (2000). Decreased levels of proteasome activity and proteasome expression in aging spinal



- cord. *Neuroscience*, 98(1), 149–156. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00067-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00067-1)
48. Kim, H. J., Kim, N. C., Wang, Y. D., Scarborough, E. A., Moore, J., Diaz, Z., MacLea, K. S., Freibaum, B., Li, S., Molliex, A., Kanagaraj, A. P., Carter, R., Boylan, K. B., Wojtas, A. M., Rademakers, R., Pinkus, J. L., Greengard, S. A., Trojanowski, J. Q., Traynor, B. J., Smith, B. N., ... Taylor, J. P. (2013). Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*, 495(7442), 467–473. <https://doi.org/10.1038/nature11922>
  49. King, R. W., Deshaies, R. J., Peters, J. M., & Kirschner, M. W. (1996). How proteolysis drives the cell cycle. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5293), 1652–1659. <https://doi.org/10.1126/science.274.5293.1652>
  50. Komander, D., Clague, M. J., & Urbé, S. (2009). Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 10(8), 550–563. <https://doi.org/10.1038/nrm2731>
  51. Köhler, A., Cascio, P., Leggett, D. S., Woo, K. M., Goldberg, A. L., & Finley, D. (2001). The axial channel of the proteasome core particle is gated by the Rpt2 ATPase and controls both substrate entry and product release. *Molecular cell*, 7(6), 1143–1152. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00274-x](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00274-x)
  52. Krüger, E., Kuckelkorn, U., Sijts, A., & Kloetzel, P. M. (2003). The components of the proteasome system and their role in MHC class I antigen processing. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 148, 81–104. <https://doi.org/10.1007/s10254-003-0010-4>
  53. Kurz, T., Terman, A., Gustafsson, B., & Brunk, U. T. (2008). Lysosomes and oxidative stress in aging and apoptosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1780(11), 1291–1303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.01.009>
  54. Le Guerroué, F., & Youle, R. J. (2021). Ubiquitin signaling in neurodegenerative diseases: an autophagy and proteasome perspective. *Cell death and differentiation*, 28(2), 439–454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00667-x>
  55. Lehmann, A., Niewianda, A., Jechow, K., Janek, K., & Enenkel, C. (2010). Ecm29 fulfils quality control functions in proteasome assembly. *Molecular cell*, 38(6), 879–888. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.016>
  56. Lim, K. L., & Tan, J. M. (2007). Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease. *BMC biochemistry*, 8 Suppl 1(Suppl 1), S13. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-8-S1-S13>
  57. Lin, S. Y., Chen, W. Y., Lee, F. Y., Huang, C. J., & Sheu, W. H. (2005). Activation of ubiquitin-proteasome pathway is involved in skeletal muscle wasting in a rat model with biliary cirrhosis: potential role of TNF-alpha. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 288(3), E493–E501. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00186.2004>

58. Liu, C. W., Millen, L., Roman, T. B., Xiong, H., Gilbert, H. F., Noiva, R., DeMartino, G. N., & Thomas, P. J. (2002). Conformational remodeling of proteasomal substrates by PA700, the 19 S regulatory complex of the 26 S proteasome. *The Journal of biological chemistry*, 277(30), 26815–26820. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201782200>
59. Löwe, J., Stock, D., Jap, B., Zwickl, P., Baumeister, W., & Huber, R. (1995). Crystal structure of the 20S proteasome from the archaeon *T. acidophilum* at 3.4 Å resolution. *Science (New York, N.Y.)*, 268(5210), 533–539. <https://doi.org/10.1126/science.7725097>
60. Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2005). Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual review of neuroscience*, 28, 57–87. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135718>
61. Mungenast, A. E., Siegert, S., & Tsai, L. H. (2016). Modeling Alzheimer's disease with human induced pluripotent stem (iPS) cells. *Molecular and cellular neurosciences*, 73, 13–31. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.11.010>
62. Murakami, Y., Matsufuji, S., Kameji, T., Hayashi, S., Igarashi, K., Tamura, T., Tanaka, K., & Ichihara, A. (1992). Ornithine decarboxylase is degraded by the 26S proteasome without ubiquitination. *Nature*, 360(6404), 597–599. <https://doi.org/10.1038/360597a0>
63. Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J., & Filip, M. (2016). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Molecular neurobiology*, 53(6), 4094–4125. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9337-5>
64. Nisbet, R. M., Polanco, J. C., Ittner, L. M., & Götz, J. (2015). Tau aggregation and its interplay with amyloid- $\beta$ . *Acta neuropathologica*, 129(2), 207–220. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1371-2>
65. Pandolfo M. (2009). Friedreich ataxia: the clinical picture. *Journal of neurology*, 256 Suppl 1, 3–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-1002-3>
66. Pandolfo, M., & Pastore, A. (2009). The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *Journal of neurology*, 256 Suppl 1, 9–17. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-1003-2>
67. Peters J. M. (1994). Proteasomes: protein degradation machines of the cell. *Trends in biochemical sciences*, 19(9), 377–382. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(94\)90115-5](https://doi.org/10.1016/0968-0004(94)90115-5)
68. Peters, J. M., Cejka, Z., Harris, J. R., Kleinschmidt, J. A., & Baumeister, W. (1993). Structural features of the 26 S proteasome complex. *Journal of molecular biology*, 234(4), 932–937. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1646>
69. Pickart, C. M., & Eddins, M. J. (2004). Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochimica et biophysica acta*, 1695(1-3), 55–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.019>
70. Radhakrishnan, S. K., Lee, C. S., Young, P., Beskow, A., Chan, J. Y., &

- Deshaies, R. J. (2010). Transcription factor Nrfl mediates the proteasome recovery pathway after proteasome inhibition in mammalian cells. *Molecular cell*, 38(1), 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.02.029>
71. Ravi, S. K., Ramesh, B. N., Mundugaru, R., & Vincent, B. (2018). Multiple pharmacological activities of *Caesalpinia crista* against aluminum-induced neurodegeneration in rats: Relevance for Alzheimer's disease. *Environmental toxicology and pharmacology*, 58, 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.01.008>
  72. Reinstein, E., & Ciechanover, A. (2006). Narrative review: protein degradation and human diseases: the ubiquitin connection. *Annals of internal medicine*, 145(9), 676–684. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-9-200611070-00010>
  73. Rezazadeh, M., Khorrani, A., Yeghaneh, T., Talebi, M., Kiani, S. J., Heshmati, Y., & Gharesouran, J. (2016). Genetic Factors Affecting Late-Onset Alzheimer's Disease Susceptibility. *Neuromolecular medicine*, 18(1), 37–49. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8376-4>
  74. Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 188(16), 1157–1165. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151179>
  75. Rotin, D., & Kumar, S. (2009). Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 10(6), 398–409. <https://doi.org/10.1038/nrm2690>
  76. Rousseau, A., & Bertolotti, A. (2016). An evolutionarily conserved pathway controls proteasome homeostasis. *Nature*, 536(7615), 184–189. <https://doi.org/10.1038/nature18943>
  77. Rufini, A., Fortuni, S., Arcuri, G., Condò, I., Serio, D., Incani, O., Malisan, F., Ventura, N., & Testi, R. (2011). Preventing the ubiquitin-proteasome-dependent degradation of frataxin, the protein defective in Friedreich's ataxia. *Human molecular genetics*, 20(7), 1253–1261. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq566>
  78. Sadowski, M., Suryadinata, R., Tan, A. R., Roesley, S. N., & Sarcevic, B. (2012). Protein monoubiquitination and polyubiquitination generate structural diversity to control distinct biological processes. *IUBMB life*, 64(2), 136–142. <https://doi.org/10.1002/iub.589>
  79. Sanjari Moghaddam, H., Valitabar, Z., Ashraf-Ganjouei, A., Mojtahed Zadeh, M., Ghazi Sherbaf, F., & Aarabi, M. H. (2018). Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein in Parkinson's Disease: Associations with Motor and Non-motor Symptoms. *Neuromolecular medicine*, 20(3), 376–385. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8499-5>
  80. Santos, R., Lefevre, S., Sliwa, D., Seguin, A., Camadro, J. M., & Lesuisse, E. (2010). Friedreich ataxia: molecular mechanisms, redox considerations,

- and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 13(5), 651–690. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.3015>
81. Sasaki, S., Warita, H., Murakami, T., Shibata, N., Komori, T., Abe, K., Kobayashi, M., & Iwata, M. (2005). Ultrastructural study of aggregates in the spinal cord of transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Acta neuropathologica*, 109(3), 247–255. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0939-7>
  82. Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, 168(6), 960–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
  83. Schapira A. H. (2015). Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Molecular and cellular neurosciences*, 66(Pt A), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.013>
  84. Scherrer, K., & Bey, F. (1994). The prosomes (multicatalytic proteinases; proteasomes) and their relationship to the untranslated messenger ribonucleoproteins, the cytoskeleton, and cell differentiation. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*, 49, 1–64. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(08\)60047-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(08)60047-1)
  85. Schmucker, S., & Puccio, H. (2010). Understanding the molecular mechanisms of Friedreich's ataxia to develop therapeutic approaches. *Human molecular genetics*, 19(R1), R103–R110. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq165>
  86. Seemüller, E., Lupas, A., Stock, D., Löwe, J., Huber, R., & Baumeister, W. (1995). Proteasome from *Thermoplasma acidophilum*: a threonine protease. *Science (New York, N.Y.)*, 268(5210), 579–582. <https://doi.org/10.1126/science.7725107>
  87. Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
  88. Simon, S. M., Peskin, C. S., & Oster, G. F. (1992). What drives the translocation of proteins?. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(9), 3770–3774. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.9.3770>
  89. Song, S., Kim, S. Y., Hong, Y. M., Jo, D. G., Lee, J. Y., Shim, S. M., Chung, C. W., Seo, S. J., Yoo, Y. J., Koh, J. Y., Lee, M. C., Yates, A. J., Ichijo, H., & Jung, Y. K. (2003). Essential role of E2-25K/Hip-2 in mediating amyloid-beta neurotoxicity. *Molecular cell*, 12(3), 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2003.08.005>
  90. Spataro, V., Norbury, C., & Harris, A. L. (1998). The ubiquitin-proteasome pathway in cancer. *British journal of cancer*, 77(3), 448–455. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.71>
  91. Strickland, E., Hakala, K., Thomas, P. J., & DeMartino, G. N. (2000). Re-

- cognition of misfolding proteins by PA700, the regulatory subcomplex of the 26 S proteasome. *The Journal of biological chemistry*, 275(8), 5565–5572. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.8.5565>
92. Sugars, K. L., & Rubinsztein, D. C. (2003). Transcriptional abnormalities in Huntington disease. *Trends in genetics : TIG*, 19(5), 233–238. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(03\)00074-X](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(03)00074-X)
  93. Suraweera, A., Münch, C., Hanssum, A., & Bertolotti, A. (2012). Failure of amino acid homeostasis causes cell death following proteasome inhibition. *Molecular cell*, 48(2), 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.003>
  94. Tan, S. H., Karri, V., Tay, N. W. R., Chang, K. H., Ah, H. Y., Ng, P. Q., Ho, H. S., Keh, H. W., & Candasamy, M. (2019). Emerging pathways to neurodegeneration: Dissecting the critical molecular mechanisms in Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 111, 765–777. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.101>
  95. Tanaka K. (2009). The proteasome: overview of structure and functions. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 85(1), 12–36. <https://doi.org/10.2183/pjab.85.12>
  96. Unno, M., Mizushima, T., Morimoto, Y., Tomisugi, Y., Tanaka, K., Yasuoka, N., & Tsukihara, T. (2002). The structure of the mammalian 20S proteasome at 2.75 Å resolution. *Structure (London, England : 1993)*, 10(5), 609–618. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(02\)00748-7](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(02)00748-7)
  97. Van Driest, S. L., Gakh, O., Ommen, S. R., Isaya, G., & Ackerman, M. J. (2005). Molecular and functional characterization of a human frataxin mutation found in hypertrophic cardiomyopathy. *Molecular genetics and metabolism*, 85(4), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.04.010>
  98. Vigouroux, S., Briand, M., & Briand, Y. (2004). Linkage between the proteasome pathway and neurodegenerative diseases and aging. *Molecular neurobiology*, 30(2), 201–221. <https://doi.org/10.1385/MN:30:2:201>
  99. Vonsattel, J. P., & DiFiglia, M. (1998). Huntington disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 57(5), 369–384. <https://doi.org/10.1097/00005072-199805000-00001>
  100. Xie, Y., & Varshavsky, A. (2001). RPN4 is a ligand, substrate, and transcriptional regulator of the 26S proteasome: a negative feedback circuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(6), 3056–3061. <https://doi.org/10.1073/pnas.071022298>
  101. Yewdell J. W. (2005). Immunoproteasomes: regulating the regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(26), 9089–9090. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504018102>
  102. Zhang, X., Schulz, R., Edmunds, S., Krüger, E., Markert, E., Gaedcke, J., Cormet-Boyaka, E., Ghadimi, M., Beissbarth, T., Levine, A. J., Moll, U.

- M., & Dobbelstein, M. (2015). MicroRNA-101 Suppresses Tumor Cell Proliferation by Acting as an Endogenous Proteasome Inhibitor via Targeting the Proteasome Assembly Factor POMP. *Molecular cell*, 59(2), 243–257. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.05.036>
103. Zhao, J., & Goldberg, A. L. (2016). Coordinate regulation of autophagy and the ubiquitin proteasome system by MTOR. *Autophagy*, 12(10), 1967–1970. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1205770>



## BÖLÜM 10

### DENTAL CAD/CAM SİSTEMLERİNDE KULLANILAN TAM SERAMİKLER

*Mustafa AYATA<sup>1</sup>*

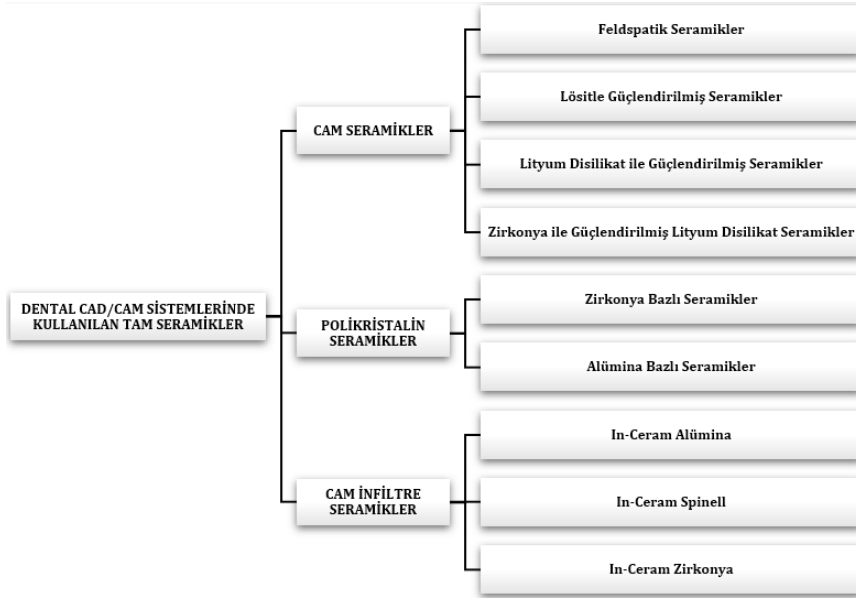
---

<sup>1</sup> Protetik Diş Tedavisi Uzmanı Dt, Özel Klinik, Kayseri, Türkiye e.mail:  
dt.mustafaayata@gmail.com Orcid ID: 0000-0001-6102-9729

CAD/CAM sistemlerinin diş hekimliğinde artan kullanımıyla birlikte, restorasyonlarda fonksiyonel ve estetik beklentiler bir hayli artmıştır. Günümüzde dental materyal teknolojisindeki gelişmeler ile, farklı yapısal ve fiziksel özelliklerde tam seramik materyallerin üretimi mümkün hale gelmiştir.

Diş hekimlerinin uygulamayı düşündüğü tam seramik materyal tercihi, hastanın sosyo-ekonomik durumu ile planlanan restorasyonun ağızdaki konumuna ve tipine göre değişebilmektedir (Fasbinder, 2010; Giordano, 2006).

Dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan tam seramik materyaller, Şekil 1’de gösterildiği gibi sınıflandırılabilir (Stawarczyk ve ark 2017).



*Şekil 1. Dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan tam seramik materyallerin sınıflandırılması*

## CAM SERAMİKLER

Dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan cam seramik materyalleri dört başlık altında inceleyebiliriz.

### Feldspatik Seramikler

Feldspatik içeren tam seramik bloklar, dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan ilk seramik bloklardır (Otto ve ark 2002). Bu bloklarda,



cam matrisi içerisinde, yaklaşık %30 oranında ve eşit bir şekilde dağılmış, 3-4 mikron büyüklüğünde feldspat partikülleri mevcuttur. Elastik modülleri 45-63 GPa olan bu seramiklerin kırılma dayanımlarıysa 150 MPa'dır. Feldspatik seramikler, laminate veneer ve inley-onley olarak uygulanabilirken, kırılma dayanımlarının düşük olması nedeni ile posterior bölgelerde köprü uygulamaları sınırlıdır (Conrad ve ark 2007). Bloktaki partiküllerin ince olması sebebiyle, sıkıştırılabilirlik özelliği artmıştır ve böylelikle, bloklarda boşluk bulunmayan mikro düzeyde yapı ortaya çıkmıştır (Fasbinder ve ark 2010).

Güncel olarak, monokromatik, dikromatik, polikromatik olmak üzere, üç çeşitte feldspatik bloklar ele alınabilir. Monokromatik bloklar bu sınıfta ilk üretilenlerdir ve "Vita Mark I" seramik bloğu (Vita-Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) piyasaya sürülmüştür. Vita Mark I ürününün kırılma dayanımının düşük olması nedeniyle daha sonra "Vita Mark II" bloğu üretilmiştir. Dikromatik blok olarak ise yine aynı firma, "Vita Block Reallife" bloklarını üretmiştir ve ardından, polikromatik sınıfı altında, "Vita Block Triluxe" ve "Vita Triluxe Forte" blokları üretilip piyasaya sürülmüştür.

Monokromatik blokların, tek renk doygunluğu ve tek floresans seçeneği dezavantaj olarak görülürken, dikromatik ve polikromatik bloklar üç boyutta renk geçişleri sayesinde, estetik olarak dentini ve mineyi daha iyi taklit edebilmektedir. Polikromatik sınıftaki bloklar, farklı renk doygunluğu ve farklı floresans özellikleri sayesinde, monokromatik bloklara kıyasla daha estetik denilebilir. Bu sınıftaki blokların mekanik olarak cilalanabilir özelliği gayet iyidir ve bu bloklar, cam içerikleri nedeniyle hidroflorik asitle (HF) pürüzlendirilebilirler (Sorensen ve ark 1991), bu da adeziv simantasyonda, polikristalin tam seramiklere kıyasla daha başarılı sonuçlar beraberinde getirir. Polikromatik blokların bu üstün özellikleri sayesinde, hasta başı tek seans uygulaması için oldukça uygun olduğu söylenebilir (Spitznagel ve ark 2018).

Vita Mark I bloğu inley-onley restorasyonlarda uygulanabilirken, Vita Mark II bloğu inley-onley ve parsiyel-full kronlarda; Vita Block Reallife bloğu anterior bölgede veneer kron restorasyonlarda, Vita Block Triluxe ve Vita Triluxe Forte blokları ise anterior bölgede parsiyel-full kron restorasyonlarında kullanılabilir. Feldspatik seramiklerin estetik beklentinin yüksek olduğu restorasyonlarda kullanımı önerilmektedir.

### **Lösitle Güçlendirilmiş Seramikler**

Seramiğe çok aşamalı ısıtma işlemlerinin uygulanmasıyla (kontrollü kristalizasyon), yapıda bulunan feldspat partikülleri lösit kristallerine dönüşerek, lösit ile güçlendirilmiş cam seramiği meydana getirir. Bu cam seramiğin yapı içeriğinde esas olarak, potasyum-oksit ( $K_2O$ ), alüminyum-oksit ( $Al_2O_3$ ) ve silisyum-oksit ( $SiO_2$ ) bulunur (Shenoy ve ark 2010). Bu cam

seramik materyallerin elastisite modülleri 62 GPa olup, bükülmeye karşı dirençleriye 160 MPa'dır (Albakry ve ark 2004).

Cam seramiklerin silikat matriksi içeriğinde, hacimce yaklaşık %30-40 kadar 1-5 mikron boyutunda lösit kristalleri bulunmaktadır ve bu anlamda feldspatik cam seramiklere göre farklılık göstermektedir. Cam seramik ısıtılıp soğutulurken, lösit kristalleri büzüşerek cam matriksi kendisine doğru çeker ve böylelikle yapılarda ortaya çıkan iç basınç, mikro düzeydeki çatlakların daha fazla ilerlemesini durdurur (Blatz ve ark 2019). Bu tür cam seramik materyallerde doldurucu kristal olarak lösit kullanımının iki ciddi avantajı bulunmaktadır. Avantajlardan birincisi, lösit kristallerinin ışık kırma özelliği, feldspatik cam seramiklere benzemektedir ve bu ışık geçirgenliğini sağlama açısından oldukça önemlidir. Diğer avantaj ise lösit kristallerinin asitlenmeye karşı cam fazından daha hızlı cevap verebilmesidir.

Lösitle güçlendirilmiş cam seramikler, ışık geçirgenliği, opelans, floresans ve abrazyona karşı aşınma dirençleri özellikleriyle, doğal dişe oldukça benzerlik gösterirler. Bu tür cam seramiklerden üretilen restorasyonların direnci, dişe başarılı bir şekilde adezyon olabilmesine bağlıdır. Adeziv simantasyonda, simante edilen lösit ile güçlendirilmiş cam seramik restorasyonların iç yüzeylerine simantasyon öncesinde yaklaşık 60 saniye %9-10'luk hidroflorik asit (HF) uygulanması gerekmektedir.

ProCAD ve IPS Empress CAD (IvoclarVivadent, Schaan-Liechtenstein) lösitle güçlendirilmiş cam seramik bloklara örnek olarak verilebilir. Bu türdeki cam seramik bloklarla, laminate veneer, inley-onley ve anterior-posterior bölgede kron restorasyonları uygulanabilmektedir.

### **Lityum Disilikat ile Güçlendirilmiş Seramikler**

Cam seramik materyallerin kısıtlı vaka aralığının artırılması amacı ile daha yüksek kırılma dayanımına sahip materyallere gereksinim ortaya çıkmıştır. Bu seramik tipinde lösitle güçlendirilmiş seramiğe kıyasla daha fazla miktarda kristal içeriği -altyapı seramiğini sağlamlaştırmak amacı ile- bulunmaktadır. Materyalin %70'inde lityum disilikat ( $\text{Li}_2\text{Si}_2\text{O}_5$ ) kristali kullanılır ve üstyapı seramiğiye florapatit kristalinden oluşmaktadır (Surlari ve ark 2020).

Lityum disilikat maddesinin kırılğan olması ve zor freze edilebilmesi sebebiyle, CAD/CAM sistemlerinde kullanılacak blokların üretim aşamalarında bir takım farklı prosedürler uygulanır. Cam seramik blok, bu süreç itibariyle kısmi kristalize edilir. Bu prosedürün amacı ise, frezeleme işlemi esnasında cam seramik bloğa yeteri kadar direnç kazandırabilmek ve aynı zamanda bloğun daha hızlı ve kolay freze edilebilmesini sağlamaktır.

Oldukça düşük denilebilecek mekanik ve kimyasal dirence sahip olan kısmi kristalize bloklardaki esas kristal fazı lityummetasilikat maddesi

oluşturur. Lityummetasilikat maddesi 850 °C'lik kristalizasyon işlemiyle dış renginde ve dayanımı daha yüksek olan lityum disilikat maddesine dönüşmektedir. Piyasaya 2006 senesinde sürülen bir ürün olan, mavi menekşe rengindeki IPS e.max CAD (Ivoclar-Vivadent, Schaan, AG) cam seramik bloklar, iki aşamalı kristalizasyon işleminden geçerek kullanılmaktadır. Birinci aşama, “ara kristalleşme fazı” diye adlandırılır ve bu fazda cam seramik 130-150 MPa kırılma dayanımına sahiptir. İkinci aşamada ise kristalizasyon işlemi 840-850 °C'de gerçekleştirilir ve böylelikle cam seramiğin kırılma dayanımı 360 MPa'ya kadar ulaşır. Bu bloklardan üretilen restorasyonlara yüzeyel karakterizasyonlar yapılabilir ve böylelikle bunlar, monolitik restorasyon olarak uygulanabilmektedir. Anterior bölgede karakterizasyonlar boyama yapılarak kazandırılabilceği gibi, aynı zamanda cut back tekniğiyle uygun bir materyal kullanılarak da sağlanabilir (Zhao ve ark 2014). Renklenmiş bir dişin rehabilitasyonunda, tabakalama tekniği ile çok katmanlı bir blok kullanılmasının daha uygun olduğu söylenebilir (Asai ve ark 2010). Bir çalışmada, simantasyon aşamasında, cam seramiğe hidroflorik asit (HF) uygulanması, silanın çekme dayanımını yükselttiği rapor edilmiştir (Rinke ve ark 2015). Bu seramik tipinde bitim işlemi, polisaj veya cila uygulaması ile yapılabilir. Lityum disilikatla güçlendirilmiş seramikler ile, anterior ve posterior bölgede kron, inley-onley, laminate veneer ve implant destekli kron restorasyonları uygulanabilmektedir (Chaiyabutr ve ark 2011).

### **Zirkonya ile Güçlendirilmiş Lityum Disilikat Seramikler**

Bu cam seramik çeşitinde, cam seramiklerin estetik özellikleri ve zirkonyanın kırılma direnci gibi pozitif özellikleri bir araya getirmek amaçlanmıştır (Krüger ve ark 2013). Bu tip seramik bloklarda, yaklaşık %10 kadar zirkonya bulunmaktadır.

Üç aşamada seramiklerin üretimi gerçekleştirilmektedir. Birinci aşamada, eritilen içerik bir kalıba alınır ve bu aşamadaki blok cam fazda bulunur. İkinci aşama, yarı kristalizasyon aşamasıdır ve bu aşamada cam, seramiğe dönüştürülür. Üçüncü aşamada ise, 840 °C'lik sekiz dakika ısı ile işlemle kristalizasyon aşaması uygulanır. Bu aşamalardan sonra, başlangıçta 180 MPa kırılma direncine sahip olan cam seramiğin kırılma direnci 420 MPa'ya ulaşır. Materyalin böylelikle kırılma dayanımı artar ve materyal final rengine ulaşmış olur (Denry ve Kelly 2008). Kristalizasyon işlemiyle lityum disilikat molekülleri, normalden altı kat daha küçük ve ince bir boyuta gelmiş olur (Bajraktarova ve ark 2018). Bu durum, kristal yapıların büyük boyuta ulaşmasını engelleyen zirkonya partiküllerinin var olması sebebi ile açıklanabilir. Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat seramik bloklar, küçük boyutlarda kristal içermesi sayesinde, lityum disilikat cam seramiğe benzer mekanik özellikler sergiler. Aynı zamanda daha fazla cam içerik bulundurmaları nedeniyle, polisaj-bitirme ve frezeleme

işlemleri kolaydır ve estetik özellikleri de iyidir denilebilir. Monolitik veya üst yapı seramiğiyle birlikte uygulanarak, cut back tekniğiyle kullanılabilirler. Bu tür seramiklerin üzerine feldspatik seramik, üst yapı seramiği olarak uygulanmalıdır (Weyhrauch ve ark 2015).

Tüm cam seramik tiplerindeki gibi, adeziv bir sistemle simantasyon önerilir. Celtra Duo (Dentsply, Konstanz, Almanya) ve Vita Suprinity (Vita-Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat seramik bloklara örnek olarak verilebilir. Anterior ve posterior bölgede kron, inley-onley, laminate veneer ve implant destekli kron restorasyonlarında materyal olarak uygulanabilmektedir.

## **POLİKRİSTALİN SERAMİKLER**

Zirkonya ve alümina içeren polikristalin seramiklerin yapısında cam matriks bulunmaz. İçeriklerinde bulunan kristaller, düzenli ve sık bir şekilde doldurulmuştur ve sinterlenmiştir. Sadece CAD/CAM sistemleriyle üretilmeye uygun olan bu polikristalin seramiklerin kırılma dayanımları ise oldukça artırılmış vaziyettedir (Giordano 2006, Kelly ve Benetti 2011).

### **Zirkonya Bazlı Seramikler**

1990 senesinden itibaren diş hekimliğinde kullanılan zirkonyum-oksit içeren polikristalin seramik materyalinin kristal içeriği artmıştır ve bu nedenle azalmış bir ışık geçirgenliğine sahiptir.

Zirkonyum, tabiatta saf bir halde bulunmayıp mineral halde bulunmaktadır ve zirkonyum-dioksit ( $ZrO_2$ ) en sık bulunan formudur. Bu formda bulunan zirkonyum genelde, “zirkonyum oksit” yada “zirkonya” diye ifade edilir. Alümina ve zirkonya bazlı seramik bloklar, cam faz içermeyen, polikristalin içeren CAD/CAM bloklarıdır. Cam faz bulunan seramiklere göre çatlak oluşmasına karşı daha dirençli ve dayanıklıdırlar.

Polimorfik yapıda bulunan zirkonya, “monolitik faz, kübik faz ve tetragonal faz” olmak üzere üç fazdan oluşur. Zirkonya, oda sıcaklığı-1170 °C arasında monolitik fazda, 1170-2370 °C arasında tetragonal fazda ve 2370 °C üzerindeyse kübik fazda bulunur. Zirkonya bloklar, tetragonal fazda iken mekanik özelliği en yüksektir, bu sebep ile zirkonya seramikten beklenen performans göstermesinde, zirkonyanın oda sıcaklığında “tetragonal fazda bulunması” bir hayli önemlidir. Böylelikle etkili bir şekilde, zirkonya içinde çatlakların oluşması engellenir ve mekanik özellik artırılmış olunur. Çeliğin mekanik özelliklerine benzeyen zirkonya materyalinin çekme direnci 900-1200 MPa’ye, baskı direnci ise 2000 MPa’dır (Picconi ve Maccauro 1999). Zirkonya materyali, dental seramikler içindeki en yüksek mekanik dayanımı sergiler. Bu sebep ile, daha ince altyapılı restorasyon uygulanabilmesi ve posterior bölgelerde kullanılabilmesi mümkün hale gelir. Estetik özelliklerinin yeterli olabilmesi ve mekanik özellikleri-

nin iyi olması sebebiyle tercih edilen materyallerin başında gelir.

Zirkonya ile üretilen restorasyonların simantasyonunda geleneksel adeziv simantasyon yönteminin etkili olduğu söylenemez. Zirkonya için önerilen net bir simantasyon sistemi olmamasına rağmen, “metakrilook-sidesil dihidrojen fosfat” içerikli rezin siman kullanılması ile daha yüksek adezyon sağlandığı belirlenmiştir (Lambert ve ark 2017).

Zirkonya bloklar üretilirken, zirkonyum-dioksit tozu, adezör bir materyal kullanılarak az miktarda bir basınç uygulanması ile preslenir ve sinterleme işlemi düşük bir sıcaklıkta yapılır. Monolitik zirkonya blok ise “yitrium-katyon” maddesi içeren tetragonal fazda üretilmiş bir zirkonya polikristalleridir. Bu tür bloklar -zirkonyadan üretilen restorasyonlardaki başarısızlıklarının önüne geçilmesi amaçlanarak- posterior bölgelerde kullanılmak üzere üretilmiştir.

Bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıklara sahip hastalarda veya yetersiz interoklüzal mesafenin olduğu vakalarda, dikey boyutu artırmak amacı ile kullanılabilirliği belirtilmiştir. Işık geçirgenliğinin az olması sebebiyle, anterior bölgelerde kullanılması pek uygun görülmemiştir. Monolitik zirkonya seramikler, posterior bölgede implant veya diş destekli kron ve üç-dört üyeli köprü restorasyonlarında kullanılabilir.

### **Alümina Bazlı Seramikler**

Polikristalin yapısında bulunan alümina bazlı seramik, yoğunlaşmış diziler halinde ve cam matris her hangi bir muamele yapılmadan paketlenir ve seramiğe sinterizasyon prosedürü uygulanır (Kelly ve ark 2011). Oluşan yoğun kristal faz sayesinde çatlakların ilerlemesi azaltılmıştır ve başarılı mekanik özellikler elde edilmiştir. Mekanik özelliğin iyileştirilmesine bağlı olarak, bu tür seramikler ile CAD/CAM sistemi olmaksızın restorasyonların üretilmeleri mümkün değildir.

Alümina içerikli seramiklerde, “sıcak izostatik presleme” metoduyla sinterizasyon işlemi uygulanır (Rezaee ve ark 2020). Bu metot ile seramik tozun içindeki kapsül sistemine “yüksek izostatik basınç” uygulanır ve sinterleme esnasında bu yüksek basınç korunur. Böylelikle seramik blok, son boyutuna ulaşmış olur. Bu bloğun frezleme işlemine “katı işleme” olarak da ifade edilmektedir (Miyazaki ve ark 2013).

İlk tam polikristalin seramik olan ve ortalama %99 miktarında saf alümina içeren “Procera Allceram” (Nobel Biocare, Göteborg, İsveç) bloğu, 1993 senesinde piyasaya sürülmüştür. Bu seramikten üretilen restorasyonların kırılma dayanımı 500 MPa'nın üzerinde olup bükülme dayanımı ise ortalama 610 MPa'dır. Bu materyalin ışık geçirgenliği düşük olup opaktır ve aynı boyutlarda tam seramik materyallerle kıyaslandığında ise ışık geçirgenliği bakımından “Empress ve Empress II” seramikleri arasında bu-

lunmaktadır. Bu bloklar, tek bir renkte üretilmekte olup, kor yapının üstüne yığılan seramiklerin renklerine göre likitlerle karakterizasyon işlemleri uygulanabilmektedir (Andersson ve ark 1996). Bu sebep ile, renklenme bulunmayan ağızlarda anterior dişlerde, laminate veneer restorasyonlarının uygulanması önerilebilmektedir. Anterior ve posterior bölgede uygulanan tek kron restorasyonlarında beş senelik başarı oranının %97, on senelik başarı oranının ise %93.5 olduğu ifade edilmiştir. Alümina bazlı seramik olan Procera AllCeram, köprü restorasyonlarında da uygulanabilmektedir (Goswami ve ark 2020).

### **CAM İNFİLTRE SERAMİKLER**

Cam infiltre seramik bloklar, seramik tozunun kuru presleme işlemine tâbi tutulması ile üretilir. Bu yöntemde, seramik tozu, gözenek içeren mikroyapıya ulaşana dek preslenip sinterize edilir ve ardından cam yapıya infiltrasyon gerçekleştirilir. Bu seramik çeşiti üç gruba ayrılabilir.

#### **In-Ceram Alümina**

1989 senesinde yüksek miktarda sinterlenmiş pörözlü alümina alt yapıya, düşük viskoziteli lanthan-oksitin ( $La_2O_3$ ) cam infiltrasyonu ile elde edilir (Bennani ve ark 2020).

#### **In-Ceram Spinell**

1994 senesinde, opak yapıya sahip In-Ceram Alümina'ya bir seçenek olarak üretilmiştir ve estetik özellikleri daha başarılıdır. In-Ceram seramikleri arasında, en yüksek ışık geçirgenliği olan seramiktir. In-Ceram Alümina ile karşılaştırıldığında bu seramik, -estetik özellikleri daha iyi olmakla beraber- daha az bir bükülme dayanımı (350 MPa) sergilemektedir.

#### **In-Ceram Zirkonya**

Alüminyum-oksit içeriğine seryum ile stabilize zirkonya materyalinin %33 oranında katılması ile üretilerek piyasaya sürülmüştür. 1100 °C'de iki saat süre ile sinterizasyon yapılır ve daha sonra cam infiltrasyon işlemi gerçekleştirilir. Son duruma gelmiş materyalin takriben %23'ünü cam faz oluşturur (Bennani ve ark 2020). Cam infiltre zirkonyanın alümina ile güçlendirilmiş hali olan bu seramiğin bükülme dayanımı 700 Mpa'dır ve bu grup içinde en sağlam materyaldir. Zirkonyanın ışık geçirgenliğinin az olması gibi olumsuz estetik özelliklerinden dolayı, bu seramik çeşiti sadece posterior bölgelerde köprü restorasyonları ve kron alt yapısı olarak uygulanabilir.

## KAYNAKÇA

Albakry M, Guazzato M, Vincent Swain M, “Biaxial flexural strength and microstructure changes of two recycled pressable glass ceramics,” *J Prosthodont*, 13, 3, 141-9, 2004.

Andersson M, Carlsson L, Persson M, Bergman B, “Accuracy of machine milling and spark erosion with a CAD/CAM system,” *J Prosthet Dent*, 76, 2, 187-93, 1996.

Asai, Tetsuya, et al, “Effect of overglazed and polished surface finishes on the compressive fracture strength of machinable ceramic materials,” *Dental Materials Journal*, 29.6: 661-667, 2010.

Bajraktarova-Valjakova E, Korunoska-Stevkovska V, Kapusevska B, Gigovski N, Bajraktarova-Misevska C, & Grozdanov A, “Contemporary dental ceramic materials, a review: chemical composition, physical and mechanical properties, indications for use,” *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(9): 1742-1755, 2018.

Bennani, A., Mdaghri, MEL., Tohry A, “Alloys and Ceramics Used for Crowns and Bridges: Survey Among Dentists in Private Section in The City of Casablanca Morocco,” *Oral Health Dental Sci*, 4.3: 1-7, 2020.

Blatz MB, Conejo J, “The current state of chairside digital dentistry and materials,” *Dental Clinics*, 63(2): 175-197, 2019.

Chaiyabutr Y, Kois JC, LeBeau D, Nunokawa G, “Effect of abutment tooth color, cement color, and ceramic thickness on the resulting optical color of a CAD/CAM glass-ceramic lithium disilicate-reinforced crown,” *J Prosthet Dent*, 105, 2, 83-90, 2011.

Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ, “Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review,” *J Prosthet Dent*, 98, 5, 389-404, 2007.

Denry I, Kelly JR, “State of the art of zirconia for dental applications,” *Dent Mater*, 24, 3, 299-307, 2008.

Fasbinder, D. J., “Materials for chairside CAD/CAM restorations,” *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 31(9): 702–709, 2010.

Giordano, R., “Materials for chairside CAD/CAM-produced restorations,” *Journal of The American Dental Association*, 137, 14–21, 2006.

Goswami, Harshita, et al, “CAD-CAM—A review by the Restorative Dentist,” *Journal of Advanced Health Sciences and Research*, January-June 1.1: 42, 2020.

Kelly JR, Benetti P, “Ceramic materials in dentistry: historical evolu-

tion and current practice,” *Australian Dental Journal*, 56 Suppl 1, 84-96., 2011.

Krüger S, Deubener J, Ritzberger C, Höland W, “Nucleation kinetics of lithium metasilicate in ZrO<sub>2</sub>-bearing lithium disilicate glasses for dental application,” *Int J Appl Glass Sci*, 4, 1, 9-19, 2013.

Lambert, Hugo, et al, “Dental biomaterials for chairside CAD/CAM: State of the art,” *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 9.6: 486-495, 2017.

Miyazaki, Takashi, et al, “Current status of zirconia restoration,” *Journal of Prosthodontic Research*, 57.4: 236-261, 2013.

Otto T, De Nisko S., “Computer-aided direct ceramic restorations: a 10-year prospective clinical study of Cerec CAD/CAM inlays and onlays,” *Int J Prosthodont.*; 15: 122-128, 2002.

Piconi C, Maccauro G, “Zirconia as a ceramic biomaterial,” *Biomaterials*, 20, 1, 1-25, 1999.

Rezaee, Samaneh, Khalil Ranjbar, and AR Kiasat, “Characterization and strengthening of porous alumina-20 wt% zirconia ceramic composites,” *Ceramics International*, 46.1: 893-902, 2020.

Rinke, Sven, et al, “Fabrication of zirconia-reinforced lithium silicate ceramic restorations using a complete digital workflow,” *Case reports in dentistry*, 2015.

Rosenstiel SF, Land MF, Walter R, “Contemporary fixed prosthodontic-book,” Elsevier Health Sciences, 2022.

Shenoy A, Shenoy N, “Dental ceramics: An update,” *Journal of Conservative Dentistry*, 13, 4, 195-203, 2010.

Sorensen J, Kang S, Avera S, “Porcelain-composite interface microleakage with various porcelain surface treatments,” *Dent Mater*, 7, 2, 118-23, 1991.

Spitznagel, F. A., J. Boldt, and P. C. Giertmuehlen, “CAD/CAM ceramic restorative materials for natural teeth,” *Journal of Dental Research*, 97.10: 1082-1091, 2018.

Stawarczyk B, Özcan M, Hallmann L, Ender A, Mehl A, Hämmerlet CH., “The effect of zirconia sintering temperature on flexural strength, grain size, and contrast ratio,” *Clin Oral Investig.*, 17, 1, 269-74, 2013.

Sulaiman TA, “Materials in digital dentistry-A review,” *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry: official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry*, 32(2): 171–181, 2020.



Surlari, Zinovia, et al. “Dental Ceramics-A Literature Review,” Romanian Journal of Medical and Dental Education, 9.6, 2020.

Weyhrauch M, Wentaschack S, Igiel C, Scheller H, Lehmann KM, “Influence of abutment configuration on fracture strength of CAD/CAM-fabricated ceramic crowns,” Journal of Restorative Dentistry, 3, 3, 80, 2015.

Zhao, Ke, et al. “Influence of veneer and cyclic loading on failure behavior of lithium disilicate glass-ceramic molar crowns,” Dental Materials, 30.2: 164-171, 2014.





## BÖLÜM 11

### İYİLEŞMEYEN APİKAL PERİODONTİTİSE SAHİP DİŞLERDE ENDODONTİK TEDAVİ TEKRARI VE ENDODONTİK CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Hüseyin Gürkan GÜNEÇ<sup>1</sup>, Büşra PEHLİVAN<sup>2</sup>,  
Kemal ÇAĞLAR<sup>3</sup>*

---

1 Dr. Öğretim Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul/ Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-7056-7876

2 Diş Hekimi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye, ORCID ID: 0009-0009-1286-6251

3 Diş Hekimi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye, ORCID ID: 0009-0007-7657-6865

## GİRİŞ

“Apikal periodontitis (AP)” terimi, pulpa veya nekrotik pulpa dokusu enfeksiyonunun neden olduğu periodontal ligamende bir enflamasyon görüldüğü anlamına gelir. Zararlı materyal ve bakteriyel yan ürünler, apikal foramina yoluyla periodonsiyuma geçmiştir. Pulpa boşluğu ile çevreleyen periodonsiyum arasında furkasyon veya aksesuar kanallarla iletişim varsa, bu yerlerde de periodontal enflamasyon meydana gelebilmektedir (Bhaskar, S.N. 1966). Apikal periodontitis, endodontik kökenli etiyolojik faktörlerin neden olduğu periradiküler dokuların iltihaplanması ve yıkımıdır (Orstavik D. 1986). Kök kanal sisteminin enfeksiyonu AP'nin etiyolojisidir ve genellikle kök çevresindeki periapikal kemiğin harabiyeti ile sonuçlanır (Kakekashi vd., 1965) (Möller, A.J. vd.1981) (Stashenko vd., 1989). Apikal periodontitis yaşla birlikte artan yaygın bir hastalıktır. Bazı popülasyonlarda, yetişkin popülasyonun yaklaşık yarısının apikal periodontitisli en az bir dişi bulunmaktadır. Apikal periodontitis tedavi edilmediği durumda ağrıya neden olabilir, çiğneme fonksiyonunu azaltabilir ve sonunda diş kaybına neden olabilir (Fletcher vd., 2014).

Apikal periodontitisin histopatolojik sınıflandırması, cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin prognozunu etkilediği düşünüldüğünden tarihsel olarak büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, apikal periodontitis üç ana histopatolojik duruma ayrılmıştır: apikal granülom, apikal kist ve apikal apse. Histopatolojik tanının yokluğunda, temel olarak birkaç klinik belirti ve semptom apikal periodontitis tanısının teşhis edilmesine yardımcı olur.

Apikal periodontitisin klinik tanısının koyulabilmesi için, klinisyenler tarafından tanınabilir semptomlardan yararlanır. Apikal periodontitis ile başvuran hastalarda hiçbir semptom görülmeyebilir, çiğneme ile birlikte hafif ila orta şiddette ağrıdan şikayet edebilir ve rahatsız eden dişe göre şişlik olsun ya da olmasın şiddetli ağrı ile başvurabilir. Semptomlar veya test sonuçları, pulpa ve periapikal durumun sınırlı öngörüsüne sahip olabileceğinden, semptomların sunumu ve geçmişi hakkında mümkün olduğu kadar çok bilgi toplanmalı ve nihai tanı belirlenmeden önce mümkün olduğunca çok sayıda değerlendirme yapılmalıdır. Radyografik özellikler, ilgili dişin apeksine (veya yan sınırına) ilişkin bir hipodansite alanı, periodontal ligamentin genişlemesi ve radyolusensi alanında lamina duranın yokluğunu içerir. Radyografik hipodansite alanı yaygın olabilir veya iyi tanımlanmış kortikal bir sınırla çevrelenmiş olabilir. Nadiren, radyolusensin sınırında artmış radyografik yoğunluk alanı bulunur. Apikal periodontitis ile ilişkili yerleşmiş periapikal kemik yıkımı, genellikle konvansiyonel radyografilerde kolayca tanımlanabilir.

Semptomatik Apikal Periodontitis (SAP), ısırma ve perküsyon hassasiyeti ve/veya palpasyon hassasiyeti gibi klinik semptomlara neden olan

akut fazda başlayan apikal inflamasyonu ifade eder. Genellikle SAP ile ilişkili çok az radyografik değişiklik vardır veya hiç yoktur. Bu iltihaplanmanın birkaç nedeni olabilir. Çoğu okluzal travma kaynaklıdır. Bu durumda, pulpa vital ve etkilenmemiş olmalıdır. Aseptomatik Apikal Periodontitis (AAP) terimi, apikal periodontitisin bir süre semptomsuz olduğunu göstermektedir. Pulpa, apikal periodontitisin radyografik belirtileriyle (radyolüseni veya nadiren radyoopasite) nekrotik olduğunda bu durumdan şüphelenilebilir.

### **Endodontik Tedavi ve İyileşme**

Endodontik tedavinin amacı AP'yi önlemek ve tedavi etmektir. Ağrı veya rahatsızlıkla ilgili bir şikayet, müdahale için kendi endikasyonunu getirir. Kronik apikal periodontitis gelişerek herhangi bir semptom göstermeden büyük kistler oluşturabilir veya stabil ve boyut olarak değişmeden kalabilir. Aseptomatik, kronik apikal periodontitis ise tedavi için kendi başına bir gerekçeye ihtiyaç duyar. Böyle bir lezyonun diş ağrısı, şişlik ve apse oluşumu ile birlikte akut bir enflamasyona dönüşme riski, hastalığın tedavisi için endikasyon oluşturmaktadır. İkinci bir tedavi gerekçesi ise enfeksiyonun yakın ve bölgesel doku ve organlara yayılma olasılığıdır. Son olarak, lokal diş enfeksiyonları veya enflamasyonun kalp ve dolaşım hastalığı ile ilişkisi endişe verici bir konudur.

Enfekte bir pulpa dokusuna sahip kök kanalının başarılı bir şekilde dezenfeksiyonu ve etkili bir şekilde doldurulması, vital pulpa ekstirpasyonları için başarı sağlar (Kerekes vd., 1979) (Ørstavik vd., 1987) (Sjögren vd., 1990). Ancak fraktürler, endo-perio lezyonlar, anatomik varyasyonlar ve sistemik hastalıklar gibi dezenfeksiyonu zorlaştıran durumlar mevcuttur.

Mikrobiyal iritanlar, diş çekimi, cerrahi olmayan veya cerrahi endodontik tedavi ile önemli ölçüde azaltıldığında periapikal iyileşme başlar. İyileşme, artan vaskülarite, kollajen oluşumu, kemik adacıklarının gelişimi ve hücresel sementin birikmesi ile gerçekleşir (Fouad vd., 1993). İyileşme sırasında periapikal lezyonun radyografik yoğunluğu, kemik yoğunluğu arttıkça artar (Boyne vd., 1961).

### **İyileşmenin Değerlendirilme Yöntemleri ve Görüntüleme Sistemleri**

AP'in radyografik olarak tespit edilebilmesi için çevresindeki sağlıklı kemiğe göre eşik düzeyde bir kemik kaybı meydana gelmelidir. Klinik araştırmalar, ilişkili kemik yıkımı süngerimsi kemik ile sınırlıysa, yani kortikal kemik etkilenmemişse, AP kaynaklı simüle edilmiş lezyonlarının tespit edilemeyeceğini bildirmiştir (Bender vd., 2003) (Schwartz vd., 1971). Yapılan diğer çalışmalarda ise maksilla anterior bölgede süngerim-

si kemiği etkileyen AP'in, kortikal kemik korunsa bile radyografik olarak saptanabileceğini göstermiştir (Brynolf, I. 1967). AP'in değerlendirilmesinin objektif yapılabilmesi ve kolay anlaşılabilmesi için periapikal indeks skorlaması (PAI) geliştirilmiştir (Orstavik vd., 1986).

1. Normal periapikal yapıya sahip diş
2. Kemik yapısında görülen küçük değişiklikler,
3. Mineral kaybı ile birlikte kemik yapısında görülen değişiklikler
4. Sınırları belirgin radyolüsent alanla birlikte görülen periodontitis
5. Alevlenme ile karakterize ciddi periodontitis

Apikal periodontitisin radyografik tespiti, izlenmesi ve iyileşme değerlendirilmesi için iki temel görüntüleme yöntemi olan periapikal radyograflar ve Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) kullanılır. Periapikal radyograflar periapikal dokuların radyografik değerlendirilmesi için ilk basamaktır. Kullanımı kolay, hızlı ve basit bir tekniktir. Ek olarak yüksek çözünürlüğe sahiptir ve görüntülerin yorumlanması nispeten daha kolaydır. Periapikal radyografinin dezavantajları arasında, iki boyutlu olması ve görüntülerin üst üste binmesi yer almaktadır. CBCT, periapikal radyografların sınırlamalarının üstesinden geldiği için dentoalveolar anatomisinin daha doğru bir şekilde yorumlanmasını sağlar. Donanım maliyeti genelleşen radyograflardan daha yüksektir. Ayrıca, tarayıcıyı kullanmak ve elde edilen taramaların yorumlanması özel eğitim gerektirir (Bergenholtz vd., 1979). CBCT donanımındaki iyileşmeler ile radyasyon karşısındaki dezavantajlı durum kademeli şekilde azalma göstermektedir (Areai vd., 2011).

Endodontik tedavi yapılmış dişlerde, apikal periodontitisi yakalayabilme oranı panoramik radyograflar ile %17.6, periapikal radyograflar ile %35.3 ve CBCT görüntülemesi ile %63.3 olarak bulunmuştur. (Estrela vd., 2008) Klinikte sıkça kullandığımız iki boyutlu periapikal röntgenler CBCT ile kıyaslandığında %30 daha olumlu sonuçlar göstermektedir. Fakat üç boyutlu CBCT'nin rutin değerlendirmede kullanılması pahalı ve zor olabilmektedir.

### **Retreatment Planlaması**

Cerrahi olmayan tedavilerin başında gelen endodontik tedavinin amacı, enfeksiyonu ortadan kaldırarak kök kanal sistemini temizlemek, şekillendirmek ve doldurmaktır. Uygulanan endodontik tedavilerinin bazılarının sonucunda periapikal radyolüseni ile klinik semptomların tekrarlama sonucu başarısızlık görülür. Bu noktada retreatment mi yoksa cerrahi tedavi mi uygulanacağına karar verilmelidir. Endodontik tedaviden sonra başarısızlık nedenleri arasında, ekstradiküler ve intradiküler enfeksiyonlar, periodontal faktörler, protetik faktörler, mikrobiyal ve mikrobiyal

olmayan faktörler bulunmaktadır. Mikrobiyal faktörlerden *Enterococcus faecalis*, retreatment gerektiren apikal periodontitis vakalarında büyük rol oynarken, intraradiküler enfeksiyonlar ise başarısızlık nedenlerinin başında gelmektedir (Molander vd., 1998). Başarısızlığın nedeni saptandıktan sonra buna bağlı olarak retreatment ya da cerrahi içeren endodontik tedaviler (apikal rezeksiyon, parsiyel kök amputasyonu, hemiseksiyon veya çekim) uygulanmalıdır.

İnatçı apikal periodontitis görülmesine rağmen iyi yapılmış kanal tedavili dişlerde olumsuz sonuçlar gözlemlendiğinde endodontik tedaviden daha farklı yaklaşımlar tanımlanmalıdır. Kök kanal tedavisi sonrası devam eden apikal periodontitis olgularının nedenleri iyi tanımlanamamış olsa da yapılan araştırmalarda radyolüsent alanların iyileşmemesine sebep olan 6 biyolojik faktör gösterilmiştir (Sonat, B. 2016). Bunlar; kompleks kök kanalları, periapikal anostomoz dallanmalar ve lateral kanallar, yabancı cisim reaksiyonuna neden olan taşkın kök kanal dolgusu veya taşan diğer eksojen malzemeler, endojen kolesterol kristallerinin birikmesi, gerçek kistik lezyonlar, skar dokusu bırakarak iyileşmedir.

Geleneksel ortograd tedavi ile kök kanalında kalan mikroorganizmalar ele alınırken, ekstraradiküler enfeksiyonlarda bulunan bakteriler apikal foramenin ötesindeki ve ilaçların ulaşamayacağı bölgelere yerleşebilir. Kompleks kök kanal boşluğunda bulunan bakterilere bağlı olarak oluşan ekstraradiküler lezyonlar, gerçek kistler ve yabancı cisim reaksiyonları periapikal cerrahi prosedürleri ile tedavi edilir. (Karamifar vd., 2020)

### **Tedavi Tekrarı Yöntemleri**

Retreatment tedavisi yapılabilmesi için temel klinik araştırmalar mevcuttur. Apikal kök kanalının çapını ölçtükten sonra eğe boyutu seçilip, herhangi bir maddenin kökün apikalinden taşmasından kaçınılmalı, enfekte olmuş dentin ortadan kaldırılmalıdır. Retreatment vakalarındaki tüm tedavi prosedürleri primer apikal periodontitis tedavisi ile aynı amaca sahiptir. Fakat önceden yapılmış kök kanal dolgusunun varlığı tedaviyi biraz karmaşıklaştırmaktadır. Apikal periodontitis tedavisi için kök kanal dolgusunun apekse uzaklığı ve radyografik homojenliğe göre değerlendirilen kök kanal dolgusunun kalitesi önemli bir bulgudur. Kök kanal dolgu malzemeleri kalıntıları ile kalan bakterilerin dezenfeksiyonun tam yapılması için dolgu malzemeleri kök kanalından tam çıkarılmalıdır ve kök kanal sisteminde apikal foramene kadar ulaşılmalıdır.

Kök kanal dolgusunun tam olarak çıkarılabilmesi için mekanik yöntemler, ısıl yöntemler ve kimyasal yöntemler kullanılır.

- *Mekanik Yöntemler:* K ve H tipi eğeler, C tipi eğeler, Gates-glidden frezler, peeso-reamerlar, ultrasonikler, endomotor eğeleri

- *Isısal Yöntemler:* Isıtılmış pluggerlar, ısıyla active edilmiş pluggerlar, touch'n heat sistemi, system B, lazer
- *Kimyasal Yöntemler:* Kloroform, metil kloroform, karbon disülfid, benzene, xylene, portakal yağı ve limonen, okaliptol, halotan

Mekanik enstrümantasyon yapılırken, döner aletler ile kullanılan eğeler ve ultrasonikler kanal sistemi içinde perforasyonlara, zip oluşumuna ve apikal transportasyona neden olabilir. Bu nedenle bu aletler tedavi aşamasında kullanılırken radyografik olarak kontrol edilmeli ve dikkatli çalışılmalıdır (Friedman vd., 1990). Kök kanallarının koronal kısmı genellikle daha iyi kondanse edildiği için gates glidden frezler veya peeso reamerler kullanılır. Bir güç kaynağı ile ısıtılan enstrümanlar kullanılarak kök kanal dolgu materyali (gütta-perka) ısı ile yumuşatarak kök kanal sisteminden parçalar halinde çıkarılabilir. Kondansasyonu zayıf dişlerde ise bir hedström eğesinin ısıtılması ile gütta-perkanın kanaldan çıkarılma işlemi gerçekleştirilebilir (Ruddle, C. J. 1998). Eğelere ek kloroform, karbon disülfid, benzene, xylene ve esansiyel yağların kullanılması ile kanal dolgu maddesinin erimesi sağlanarak kanaldan uzaklaştırılması kolaylaşır. Kloroform ve ksilen kök kanal dogusu uzaklaştırmada oldukça etkin bir madde olsa da toksik ve tehlikelidir. Kloroform ve ksilene göre dolgu çözücü etkisi daha az olsa da az toksik olmalarından dolayı portakal yağı ve benzer çözücüleri kullanmak tercih edilmektedir. Çözücülerin periapikal dokuları taşmasını engellemek amacıyla doğru bir çalışma uzunluğu saptayabilmek için apeks bulucular kullanılmalıdır.

Eski kanal dolgu patınının uzaklaştırılması için kök kanal sistemi bol miktarda sodium hipoklorit ile yıkanırken; epoksi rezin, cam iyonomer ve çinko fosfat içerikli dolgular sert ve yoğun maddeler olduğundan dolayı çözülmesi için en iyi yöntem ultrasoniklerdir.

### **Endodontik Tedavi Tekrarı Prognozu**

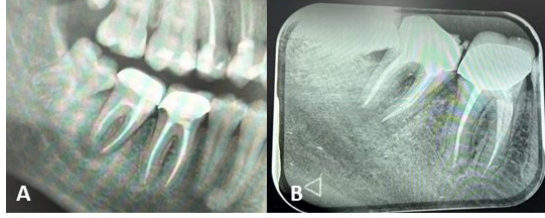
Kök kanal tedavisi yapılmış apikal periodontitise sahip dişlerin retreatment sonrası prognozu ilk defa kanal tedavisi görece apikal periodontitisli bir dişe kıyasla daha düşüktür (Friedman S. 1998). Bu durum genellikle komplikasyonlar, bulunamayan kanallar, anatomik zorluklar ile ilişkili olup, kanal içi dezenfeksiyonun zor veya imkansız hale geldiği özel problemlere yol açabilmektedir.

Kalitesiz kök kanal dolgu mevcudiyeti ve önceden doldurulmamış bir kök kanalı bulunduğu durumda retreatment tedavisinin iyi prognoza sahip olduğu öngörülmektedir (Kaya vd., 2006). Pulpektomi vakalarında kök kanal dolgu materyalinin, ideal çalışma uzunluğunda olup olmamasının prognoz üzerinde çok az etkisi olsa da takip edilen vakalarda apikal periodontitise sahip dişlerde çok önemli olduğu görülmüştür (Ng vd., 2008)



(Ng vd., 2011). Bu durum radyolojik olarak enfekte kök kanal sistemine sahip hastalarda, kök kanal dolgusunun radyografik apekse göre 0 ile 1 mm arasında bitmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Apikal şekillendirme boyutunun klinik olarak öneminden bahseden çok az veri vardır. Bir grup enfekte olmuş dentini olabildiğince ortadan kaldırmak için apikal şekillendirmenin daha fazla yapılmasının prognoza etkisinin daha iyi olduğunu savunurken (Card vd., 2002) (Kerekes vd., 1977); diğer gruptaki araştırmacılar, kök kanalının apikal çapının ölçümünden sonra uygun eğe boyutunun seçilip apikalden taşkın şekillendirme riskinden kaçınarak yapılacak tedavilerin prognozunun daha iyi olduğunu vurgulamaktadır (Ng vd., 2011) (Walton, R. E. 1992).

Radyografi üzerinde görülen sağ alt çene posterior II Molar dişte (47 nolu diş) apikal periodontitise sahip dişte cerrahi olmayan endodontik tedavi tekrarı uygulanmıştır. Mevcut dişin mesial kök kanal sisteminde görülen post ve her iki kökteki eski kanal dolguları temizlenerek, kanal içi dezenfeksiyon sağlanmasıyla beraber retreatment tedavisinin tamamlandığı görülmektedir (Şekil 1).



*Resim 1: 47 nolu dişin teşhis radyografisi (A). 3 ay sonra görülen radyografik iyileşme (B).*

Cerrahi olmayan ve cerrahi endodontik tedavilerin başarısı, enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına ve mikroorganizmaların sayısının azaltılarak hermetik bir tıkama yapılmasına bağlı olarak değişmektedir. Kök kanal dolgu materyali ile ilişkili bakterilerin elimine edilmesindeki zorluk retreatment prognozunu azaltmaktadır. İnatçı enfeksiyonlardaki (sekonder apikal periodontitis) mikrobiyal organizmalar primer apikal periodontitisten farklıdır. Streptokoklar ve enterokoklar başta olmak üzere fakültatif organizmalar retreatment prosedürü için büyük önem arz etmektedir. Cerrahi olmayan ve cerrahi endodontik tedavilerin başarısızlığının birinci nedeni intraradiküler ve/veya ekstraradiküler enfeksiyonun devam etmesidir. Ekstraradiküler enfeksiyon varlığında bakteriler apikal foramenin dışına çıkarak medikamentlerin etki edemeyeceği dokulara ulaşır. Bu durumda antibiyotik tedavisinin güvenilir bir iyileşmeye yol açmadığı gösterilmiştir (Barnett vd., 1988). Bu tarz vakalarda apikal cerrahi prosedürlerinin öne-

mi vurgulanmaktadır (Ricucci vd., 2015). Retreatment vakalarından sonra planlanan cerrahi prosedürler, başarısızlığın ekstradiküler ve intradiküler nedenlerini ele alarak planlanmalıdır. Bu tarz vakalarda kuron-kök rezeksiyonu prosedürleri dışında apikal kök ucu rezeksiyonu, prognozu en üst düzeye çıkartmak için tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Retreatment Başarısızlık Sebepleri**

Cerrahi olmayan kök kanal tedavi tekrarları (retreatment) uygulanabilirliği birkaç faktöre bağlıdır ama özellikle daha önce yapılmış mevcut tedavinin durumu bizi etkileyebilmektedir. Bazı durumlarda cerrahi olmayan retreatment tedavileri kontraendikedir;

- Kanal içinde geçilemeyen ya da bypass edilemeyen tıkanıklık durumlarında (çıkartılmayan post varlığı, kırık alet bulunması, siman artıkları, kalsifikasyona bağlı kanalın tamamen tıkanması vb.)

- Cerrahi olmayan yolla tedavi edilemeyecek apikal periodontitis durumları (Apikal kırıklar, apikal anomaliler)

- Herhangi bir nedenle koronal restorasyona müdahale edilmemesi gereken durumlar (Restorasyon uzaklaştırıldığında kalıcak diş dokusunun daha çok zarar göreceğinin öngörüldüğü durumlar vb.)

- Periapikal lezyonun gerçek kist gibi tamamen ekstradiküler kökenli olduğundan şüphelenilen durumlar. Bu tip durumları teşhis etmek genelde oldukça zordur (Nair, P. N. 2006) (Siqueira vd., 2014).

Bazı durumlar cerrahi olmayan retreatment tedavileri için tam olarak kontraendikasyon oluşturmayabilir. Yine de göz önünde bulundurulması ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

- Periapikal radyografileri incelendiğinde yeterli bir kök kanal dolgusunun varlığı (Kök kanal dolgusunun ve koronal restorasyonun yeterli derece yapılmış olması)

- Cerrahi olmayan tedavinin uygulanabilir olduğu ama uygulandığı zaman kalan diş dokusu için cerrahi yönetime göre daha invaziv olduğu durumlar (Postun sökülmesi gereken ama sökülürken kök kırığına ya da perforasyona neden olunabilecek durumlar.)

Her vakayı yukarıda bahsedilen kategorilere dahil etmek mümkün değildir. Bu yüzden cerrahi olmayan tedaviye karar verirken uzun dönemde dişin ağızda tutulmasında herhangi bir fark oluşturmayacaksa ve uygulanacak tedavinin hastanın hayat kalitesini olumsuz yönde daha az etkileyeceği düşünülüyorsa cerrahi olmayan yaklaşım tercih edilir (Riis vd., 2018). Endodontik cerrahinin endike olduğu tüm durumlarda multidisipliner bir yaklaşımla dişin değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer tedavi sonrası di-

şin prognozunun olumlu olmayacağı öngörülüyorsa ilgili dişin çekilip protetik olarak rehabilitasyonu tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir. Tedavi sonrası dişin prognozu değerlendirilirken aşağıdaki parametrelere dikkat etmek gerekir;

- Periodontal Durum (kalan kemik miktarı, periodontal cep derinliği, dişin mobilitesi)
- Dişin restore edilebilirliği (Kalan diş dokusu, apikal rezeksiyon sonrası kron kök oranı)
- Dişin estetik ve fonksiyondaki görevi
- Hastanın kısmi ya da tamamen kontraendikasyona sebep olabilecek sistemik bir rahatsızlığının bulunması

### **Endodontik Cerrahi**

Klinik açıdan endodontik cerrahi, periapikal veya periradiküler lezyonların cerrahi olmayan yollarla tedavi edilemediği yani endodontik tedavi tekrarı (retreatment) yapılamayan durumlarda endikedir. “Endodontik Cerrahi” terimi, kök kanal sistemini direk ya da indirek biçimde içerebilecek patolojik durumların ve bunların cerrahi tedavilerinin bütününe verilen genel isimdir. Bu tanıma göre, endodontik cerrahi, endodontik kökenli periapikal ve periradiküler dokuları etkileyen enflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için, yani etyopatogenezi endodontik koşullarla ilgili olan tüm enflamatuvar durumları tedavi etmek için uygulanan cerrahi prosedürleri ifade eder. Periapikal/periradiküler lezyonların cerrahi tedavisi, eksternal kök rezorpsiyon tedavileri, kök amputasyonları ve kombine endodontik-periodontal lezyonlar, kasıtlı diş reimplantasyonu, endodontik olarak tehlikeli diş durumunda dişeti kenarının yeniden konumlandırılması, endodontik kaynaklı lezyonların insizyonu ve drenajı (dekompresyonlu), perforasyon onarımı, kök ucu rezeksiyonu ve kök ucunun retrograd prepsasyonu ve doldurulması endodontik cerrahinin kapsama alanındadır. Bu tür tedavi planları genellikle multidisipliner olarak planlanmalı, uzun ve detaylı bir tedavi takibi gerektirmektedir.

### **Endodontik Cerrahi Protokolü ve Büyütme Araçları**

Endodontik mikrocerrahiye karar vermeden önce tedavi uygulanacak diş klinik olarak değerlendirilmelidir. Periodontal bir sondla cep derinliği kontrol edilmeli ve kemik seviyesindeki kayıplar periodontal hastalığın ya da kök kırığının belirtisi olabileceği için dikkat edilmelidir. Apikal rezeksiyon sonunda kalan kök için yeterli kemik desteğinin bulunduğundan emin olunmalıdır. Endodontik muayeneye daha sonra palpasyonla devam edilirken; şişlik, kortikal kemiğin devamlılığı, herhangi bir uyarın varlığında ağrı ve dişin mobilitesi incelenmelidir. Bunlar hem periodontal kaynaklı

kemik rezorpsiyonuna bağlı hem de inflamasyona bağlı peridontal ligamentin genişlemesiyle gözlenebilir. Son olarak; çürük varlığı ve yetersiz koronal restorasyon da bu tip tedavilerin başarısızlığına neden olacağı için dikkat edilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce radyograflerin değerlendirilmesi ile dişin kök ve kanalıyla ilgili bilgiler elde edilebilir. Klinikte uygulama kolaylığı, zaman ve maliyet açısından en çok periapikal radyografler tercih edilmektedir. Periapikal radyograflerle elde edebileceğimiz kliniğe yardımcı bilgiler şöyledir;

- Kök uzunluğu ve morfolojisi
- Dişin var olan durumu (kanal dolgusunun durumu, gözden kaçmış kanal varlığı, kırık alet varlığı vb.)
- Çürüğün ya da uyumsuz restorasyonun boyutu
- İki boyutlu olarak periapikal lezyonun boyutu
- Lezyonun önemli anatomik bölgelerle komşuluğu (mental foramen, maxillar sinüs vb.)

Avrupa Endodonti Derneğinin (Patel vd., 2019) tedavi rehberine göre önemli anatomi bölgelerle komşuluğu olan apikal lezyonların boyutlarının tamamen belirlenmesi için konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte üç boyutlu görüntüleme sayesinde kompleks vakalarda bulunamayan kanalları tespit etmek veya anatomik varyasyonları saptamak kolaylaşmaktadır. Üç boyutlu görüntüleme aynı zamanda rehber analog oluşturulmasına yardımcı olarak daha küçük bir osteotomi ile direk lezyona ulaşmamızı sağlar. Álvaro Zubizarreta-Macho ve arkadaşlarının toplamda 30 anterior dişte yaptığı çalışmada 3 boyutlu görüntülemeyle çok daha konservatif ve istenilen hedefe ulaşılabilen tedavilerin yapılabildiği görülmüştür (Alvaro vd., 2020). Dijital teknolojinin endodontik cerrahideki güncel yansımalarından biriside işlem esnasında bize CBCT görüntüleri sunan Dinamik Navigasyon Sistemidir. Bu sistemin daha konservatif kemik kavimleri açılmasına olanak sağladığı düşünülmektedir.

Endodontik cerrahi esnasında cerrahi mikroskop, endoskop ve looplar büyütme için kullanılabilir. Bu araçlar istmus ve lateral kanallar gibi yapıların izlenmesini kolaylaştırmakla beraber hekimin daha ergonomik pozisyonlarda çalışmasında yardımcı olmaktadır. Cerrahi mikroskop ve endoskop arasında tedavinin başarısı arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır. Endoskopun merceklerinin sık bir şekilde temizlenmesinin gerekmesi işlem süresini uzatmasına rağmen kök ucundaki çatlakların ve istmusların tespit edilmesi büyütme araçlarının avantajlarından. Cerrahi

sırasında mikroskop düşük ve orta (4x-16x) büyütmelede yapılır. Kök ucu anatomisi incelenirken metilen mavisi ile boyama yapılır sonra da yüksek büyütmede (16x-24x) kök ucu incelenir. Retrograd kavite açılırken düşük büyütmele (4x-6x) tercih edilir. (Fabbro vd., 2009) (Massimo vd., 2010)

### **Endodontik Cerrahi Uygulama Prensipleri**

Endodontik cerrahi yapılırken vazokonstrüktörlü lokal anestezi genellikle yeterli olmaktadır. Üst çenede infiltratif anestezi çoğu vaka da yeterli olurken, alt çenede tedavi yapılacak dişe bağlı olmakla beraber mandibular blok anestezi ve infiltratif anestezinin birlikte uygulanması gerekmektedir. Bunun yanısıra işlem esnasında sakinliğini koruyamayacak hastalarda sedasyonda uygulanabilir (Corbella vd., 2017).

Konservatif tedavilerle ulaşılamayan derin patolojik dokulara doğrudan ulaşım ve görüş sağlanarak bu dokuların en iyi şekilde temizlenebilmesi için flap açmak gerekmektedir. Flap açılırken esas olarak dikkat edilmesi gereken iki unsur vardır; Cerrahi alana uygun bir girişin sağlanması ve cerrahi sonrası tam bir iyileşmenin sağlanabilmesi. Endodontik, periodontal ve oral cerrahide uygulanan flapler, istenilen iyileşmeyi sağlayabilmek için benzer prensiplerle uygulanır. Dişin pozisyonuna yakınındaki anatomik yapılara komşuluğuna ve tedavi sonrası diş eti çekilmesi ihtimaline karşı farklı dizaynları tercih edilebilmektedir. Genellikle daha net görüş, daha kolay flap ve kanama kontrolü sağladığı için bir ve ya iki vertikal insizyonlu intrasulcular flap dizaynı tavsiye edilmektedir (triangular veya trapezoidal). Tek diş etkileyen küçük lezyonlarda (5-10mm) mukogingival birleşimden en az 4mm uzaktan başlayarak oluşturulacak trapezoidal flap yeterli olacaktır. Mukogingival birleşimin altındaki bölgede doku oldukça fragil ve hareketlidir. Bu da iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir. Periodontal cerrahi tekniklerin scar oluşumunu azaltmasına rağmen rahatlatıcı insizyon estetik sebeplerden dolayı santral ve lateral dişler bölgesinde atılmamalıdır. Anterior dişlere yapılacak cerrahide vertikal insizyonlar komşu dişlerin uzak noktasında yapılır.

4 mm den fazla keratinize dişeti varlığında paramarginal ve semilunar flap dizaynları da tercih edilebilir. Flap açılırken interdental papilin korunması önemlidir. Endodontik cerrahide Velvart ve arkadaşları papillanın korunması için papilla tabanlı insizyon tekniğini geliştirmiştir (Velvart vd., 2002). Bu teknikte papillanı tabanında bir insizyon ve iki vertikal insizyon bulunmaktadır. Papilla tabanı insizyonu yarım kalınlıkta flap oluşturacak sığ bir insizyonla başlayıp, papilla tabanı oluşturduktan sonra krestal kemiğe ulaşan tam kalınlıkta bir insizyonla devam etmektedir. Tam kalınlıkta flap açıldıktan sonra kemik kavitesi açılmaya başlanabilir.

Kemik kavitesi açıldığında lezyon yeteri kadar görülebilmeli, kavitenin boyutu lezyonu tamamen çıkarmak için yeterli olmalı ve kemik ka-

vitesi anatomik yapıları koruyacak şekilde açılmalıdır. Kemik kavitesinin kademeli olarak açılması daha konservatif bir yaklaşım sağlamaktadır. 3 boyutlu radyografilerden elde edilen bilgilerle yapılacak olan rehber analoglarda giriş kavitesinin daha konservatif olmasını sağlayacaktır. Kemik kaldırılırken uzun şaftlı elmas rond frezler tercih edilmelidir. Frez steril salin solüsyonu eşliğinde düşük hızda kullanılmalı ve süpürme hareketi yapılmalıdır. Böylelikle kemikte oluşabilecek aşırı ısınma engellenmiş olur. Piezo cerrahi aletleride bu işlem için kullanılabilir. Piezo cerrahi aletleri ultrasonic titreşimlerle çalışmakta olup damar ve sinirlere daha az zarar vermekte, kemikte daha konservatif bir kavite açılmasını sağlamakta ve aşırı ısınmanın önüne geçmektedir. Tüm bu avantajlarına karşılık konvansiyonel yöntemlere göre daha yavaştır (Abella vd., 2014).

İdeal olarak yumuşak doku lezyonu tek parça olarak çıkartılmalı ve bütünlüğü bozulmadan histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Bu işlem esnasında kullanılan keskin küretlerle komşu anatomik yapılara zarar vermektan kaçınılmalıdır. Maxiller sinüse yayılmış ya da membranı ile komşuluğu olan lezyonları kürete ederken sinüs membranında meydana gelecek yırtılmalar kökteki retrograd dolum yapıldıktan sonra tamir edilmelidir.

Kök ucu en az 3 mm kadar kesilmelidir. Bu sayede apikalde yer alan ve primer veya sekonder endodontik tedavi ile ulaşılamayan lateral kanallar elimine edilmiş olacaktır. Kökü daha fazla rezeke etmeden önce tedavi sonrası oluşacak kron/kök oranı unutulmamalıdır. Kök ucu ideal olarak 0° ila 10° arasında bir eğimle kesilmelidir. En az sayıda dentin tübülü bu açı aralığında kesim yapıldığında ortaya çıkmaktadır. Kök ucunun karbid fissür frezlerle yeterli irrigasyon ve kök ucundan koronale doğru süpürür hareketle aşındırılması işlemin daha kontrollü olmasını sağlayacaktır (Gutmann vd., 1991). Maxillar sinüs ya da alveoler sinüse yakın komşuluklarda bu yapılara zarar vermemek için kesilecek miktar belirlenip mesio distal yönde tek bir hareketle kesilebilir. Bazı klinisyenler bu tip durumlarda kök ucunu ve lezyonu tek parça bir bütün olarak uzaklatırmayı tavsiye etmektedir. Yeterli miktarda kök ucu kesildikten sonra retrograd kavite açılmalıdır. Bu aşamada büyütme araçları tavsiye edilmektedir (cerrahi mikroskop, endoskop, loop). Bu aşamada metilen mavisi önemli anatomik yapıları belirlemek için kullanılabilir. Retrograd kavite özel piezzo ultrasonik uçlarla açılmalıdır ve ultrasonik alet 2-8 W düşük güç ayarına getirilmelidir. Farklı açılarda bulunabilen özel ultrasonik uçlar kökte fazla ısınmayı engellemek için steril salinle birlikte hafif dokunuşlarla gir çık hareketleri yapılarak kullanılmalıdır. Retrograd kavite preparasyonuna aletin ucu kaviteye pasif bir şekilde ve en az 3 mm girebilene kadar devam edilmelidir. Kök ucu paper pointle olabildiğince kurulanmalıdır. Çevre dokularda kanama kontrol altına alınmalıdır. Çoğu durumda anestezinin

içindeki vazokontriktör yeterli gelirken kanamanın durmadığı durumlarda kemik mumları ve ya hemostatik ajanlar kullanılabilir.

Retrograd kaviteyi doldurmak için kullanılacak materyal ideal olarak kolay manipüle edilebilen, iyi bir tıkama sağlayan, biyouyumlu, fiyatı uygun ve nemli ortamda kullanılabilir olmalıdır. Amalgam, altın folyo, cam-ionomer, çinkooksit ojenol, rezin kompozit, Mineral trioksit agregat (MTA), resin simanlar, nötral pH da ethoksibenzoik asit temelli simanlar retrograd kaviteyi doldurmak için kullanılan bazı materyallerdir. MTA ve benzeri materyaller diğerlerine göre daha biyo-uyumlu ve daha üstün özelliklere sahip ve aynı zamanda nem varlığında bozulmamaktadır (Torabinejad vd., 2018).

Retrograd kavitede kullanılmak üzere kalsiyum hidroksit serbestleşmesi sağladığı için trikalsiyum silikat esaslı kök ucunu tıkayacak alternatif materyaller geliştirilmektedir. Biodentin gibi uygulanacak alanda MTA'dan daha hızlı sertleşebilen biyomateryeller geliştirilip, olumlu sonuçlar gözlenmiştir. ProRoot MTA ve MTA Angelus gibi MTA'nın piyasada farklı markalara ait ve ufak farklılara sahip varyasyonları bulunmaktadır. Kimyasal yapısı ve biyouyumluluğu benzer olsa da, aralarında bazı farklılıklar mevcuttur. ProRoot MTA %75 portland çimentosu, %20 bizmut oksit ve %5 kalsiyum sülfat dihidrat (alçı taşı) içerirken, MTA Angelus %80 portland çimentosu, %20 bizmut oksit içermektedir. ProRoot MTA'nın uygulama anında pH'ı 10.2 ve 3 saat sonunda 12.5 değerine ulaşırken, MTA Angelus'da bu değer pH:12 civarındadır. ProRoot MTA'nın sertleşme zamanı 2 saat 45 dk, final sertleşme zamanı ise 4 saat iken; üreticiler MTA Angelus'un sertleşme zamanını 10 dk, final sertleşme zamanını ise 15 dk olarak bildirmişlerdir. Sıkışma dayanıklılıkları karşılaştırıldığında ise, ProRoot MTA 21 gün sonunda 70 Megapaskal (MPa) değerine ulaşırken, MTA Angelus 28 gün sonunda 44.2 MPa değerine ulaşmaktadır. Ph, toz partikül boyutu, karıştırma tekniği, kan ve serum kontaminasyonu, sıcaklık gibi faktörler MTA'nın mikro sertliğini etkiler. Dentinin asitle teması sebebiyle restoratif prosedürleri MTA yerleştirildikten 96 saat sonra yapmak daha uygun olur.

Kök ucunu tıkamak için bu materyaller özel taşıyıcılarla kaviteye yerleştirilmeli ve mikro plugger, mikro spatulalarla tepilmelidir. Kavite tamamen dolana kadar kontrollü bir şekilde tepme işlemi yapılmalı fazlalıklar küretle ve gazlı bez yardımı ile temizlenmelidir. Kök ucu tamamen tıkanıldıktan sonra kemikte oluşan kaviteyle ilgilenilmelidir. Çoğu durumda kemikteki kavitenin boyutu ve sahip olduğu duvar sayısı sayesinde kavitenin sadece kanla dolmasının sağlanması ya da kollajen spançlarla doldurulması yeterli olmaktadır. Through-and-through lezyonlarda ya da iki diştten daha fazla dişi kapsayan geniş kavitelerde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu en iyi tedavi seçeneğidir (Corbella vd., 2016).

Flap başlangıç pozisyonuna getirilerek sütür işlemi tamamlanmalıdır. Rezorbe olabilen ya da olamayan 5.0 süturların kullanımı yeterli olacaktır. Hasta işlemden sonraki 10 gün boyunca günde iki kez %0.2 konsantrasyonlu 15 mL klorheksidin diglukonat ile gargara yapmalıdır. Non-steroid antiinflamutar ilaçlar (İbuprofen 400mg) tedaviden sonraki iki gün boyunca günde iki kere olacak şekilde hastaya reçete edilmelidir. Gereksizce antibiyotik yazılmamalıdır. 5-7 gün sonra hasta dikişlerini aldırarak için geri çağrılıp yara yeri iyileşmesi ve cerrahi alan ağız içi muayene edilmelidir (Taschieri vd., 2014).

### **Apikal Cerrahi Prognozu**

Çoğu hasta tedavi öncesi dışında apikal periodontitise bağlı olarak gelişen ağrı, şişlik ve mobilite hisseder. İyileşme değerlendirilirken radyografik ve klinik sonuçlar kadar hastaya bağlı subjektif bulgularda değerlendirilmelidir. Endodontik cerrahi sonrası iyileşme genellikle radyografik sonuçları baz alarak oluşturulmuş sınıflandırmalarla değerlendirilmektedir. Başarılı bir iyileşmede kök apeksinde sementogenetik tamir, fonksiyonel periodontal ligamentin oluşumu ve apikal alveolar kemiğin rejenerasyonu gözlenir. Bir çok cerrahi işlem non-fonksiyonel apikal tamir (skar oluşumu) ile iyileşmektedir

İki boyutlu görüntülemenin bazı olgularda iyileşmeyi tanımlamakta yetersiz kaldığı düşünüldüğü için, üç boyutlu CBCT taramaları ile gözlenen iyileşmeyi sınıflandırırken kullanılan PENN 3D (Pensilvanya Üniversitesinin oluşturduğu sınıflama) sınıflandırmasını modern endodontik cerrahiye uyarlayarak tedavinin başarı değerlendirilmesine kullanılması önerilmiştir. İlk olarak Rud ve arkadaşları tarafından ortaya atılan daha sonra Molven ve arkadaşları tarafından da desteklenen sınıflama 4 maddededir (Molven vd., 1987);

a) Tam iyileşme: Sert dokunun tamamen iyileştiği, lamina duranın normal kalınlığında izlendiği, apikal periodontal aralığın iki katından daha az izlendiği iyileşme.

b) Sınırlı İyileşme: Tam iyileşme ile beraber şu koşullardan birini içermelidir; Kortikal kemiğin azalmış dansitesi, osteotomi yapılan bölgedeki kemiğin tamamlanmamış iyileşmesi ya da kortikal kemiğin bütünlüğünü tam olarak sağlayamaması.

c) Kesin olmayan iyileşme: Operasyondan önceki radyografilere göre radyolüsent alan küçülmüş veya kalan lezyon apekte simetrik olarak izlenebilmektedir. Kökün lezyona dahil olmayan kısımlarında periodontal aralık iki katına çıkmıştır.

d) Tatmin edici iyileşme olmaması: Radyolüsent alanda büyüme gözlenmesi ya da hiç küçülme gözlenmemesidir.



## **Sonuç**

Endodonti pratiğinde ön değerlendirmesi ve tedavi planlaması zor olan iyileşmeyen apikal periodontitise sahip endodontik tedaviyi dişlere uygulanması gereken bu iki tedavi metodunun geniş çapta değerlendirilerek karar verilmesi gerektiği ortadadır. Hem klinisyenler hem de uzman diş hekimlerinin doğru tedavi seçeneğiyle endodonti bilim dalının temelini oluşturan apikal periodontitis vakalarına çözüm üreteceklerini düşünmekteyiz.

Yukarıda tüm detaylarıyla anlattığımız retreatment ve endodontik cerrahi tedavi seçeneklerinin tüm planlama aşamalarıyla doğru uygulanması sonucu mevcut dişin prognozunun başarılı sonuçlanma ihtimali çok yüksektir. Tüm bu bilgiler ışığında; yapılacak endodontik tedavilerinin başarıya ulaşabilmesi için tedavi boyunca güncel ve modern teknolojik ürünlerden faydalanılması gerektiği de unutulmamalıdır.

**KAYNAKÇA**

1. Abella, F., de Ribot, J., Doria, G., Duran-Sindreu, F. and Roig, M. (2014). Applications of piezoelectric surgery in endodontic surgery: *A literature review. J Endod*, 40, 325–332.
2. Álvaro Z. M., Muñoz P., Deglow E. R., Panadero A. R. and Álvarez J. M. (2020). *J. Clin. Med.* 9, 129; doi:10.3390/jcm9010129
3. Areai, D. M. et al. (2011). Self-reported oral health, dental self-care and dental service use among New Zealand secondary school students: findings from the Youth 07 study. *N Z Dent J*, 107, 121–6.
4. Barnett, F. et al. (1988). Ciprofloxacin treatment of periapical *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Endod Dent Traumatol*, 4, 132–137.
5. Bender, I. B. and Seltzer, S. (2003). Roentgenographic and direct observation of experimental lesions in bone: I. 1961. *J Endod*, 29, 702–706.
6. Bergenholtz, G. et al. (1979). Retreatment of endodontic fillings. *Scand J Dent Res*, 87, 217–224.
7. Bhaskar, S. N. (1966). Oral surgery – oral pathology conference No. 17, Walter Reed Army Medical Center. Periapical lesions – types, incidence, and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 21 (5), 657–671.
8. Boyne, P. J., Lyon, H. W. and Miller, C. W. (1961). The effects of osseous implant materials on regeneration of alveolar cortex. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 14, 369–378.
9. Brynolf, I. (1967). A histological and roentgenological study of the periapical region of human upper incisors. *Odontologisk revy*, Supplement 11, 176s.
10. Kaya, B. Ü., Keçeci A. D. (2006). Kök kanal tedavisi başarısızlıklarında retreatment uygulamaları. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 13(4), 1-6.
11. Card, S. J., Sigurdsson A., Orstavik D., Trope M. (2002). The effectiveness of increased apical enlargement in reducing intracanal bacteria. *J Endod*, 28(11), 779-83. doi: 10.1097/00004770-200211000-00008
12. Corbella, S., Taschieri, S., Elkabbany, A., Del Fabbro, M., von Arx, T. (2016). Guided tissue regeneration using a barrier membrane in endodontic surgery. *Swiss Dent J*, 126, 13–25.
13. Corbella, S., Taschieri, S., Mannocci, F., Rosen, E., Tsesis, I., Del Fabbro, M. (2017). Inferior alveolar nerve block for the treatment of teeth presenting with irreversible pulpitis: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Quintessence Int*, 48, 69–82.
14. Del Fabbro, M., Taschieri, S., Lodi, G., Banfi, G., Weinstein, R. L. (2009). Magnification devices for endodontic therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No. CD005969. DOI: 10.1002/14651858.CD005969.pub2.

15. Del Fabbro, M., Taschieri, S. (2010). Endodontic therapy using magnification devices: a systematic review. *J Dent*, 38(4), 269-75. doi: 10.1016/j.jdent.2010.01.008.
16. Estrela, C., Bueno, M. R., Azevedo, B. C., Azevedo, J. R., Pécora, J. D. (2008). A new periapical index based on cone beam computed tomography. *J Endod*, 34(11), 1325-31.
17. Fletcher, R. H., Fletcher, S. W., and Fletcher, G. S. (2014). Clinical epidemiology. *The Essentials*, Baltimore, Williams & Wilkins.
18. Fouad, A. F., Walton, R. E., and Rittman, B. R. (1993). Healing of induced periapical lesions in ferret canines. *J Endod*, 19, 123–129.
19. Friedman, S., Stabholz, A., Tamse, A. (1990). Endodontic retreatment-case selection and technique. Part 3. Retreatment techniques. *Journal of Endodontics*, 16, 543-549.
20. Friedman, S. (1998). Treatment outcome and prognosis of endodontic therapy. In Orstavik, D., Pitt-Ford, TR, editors: *Essential Endodontology. Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*, London, Blackwell Science Ltd, p 367.
21. Gutmann, J. L. and Harrison, J.W. (1991). *Surgical Endodontics*. Boston, *Blackwell Scientific Publications*.
22. Kakekashi, S., Stanley, H. R., Fitzgerald, R. J. (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol* 20, 340–349.
23. Karamifar, K., Tondari, A., Saghiri, M. A. (2020). Endodontic Periapical Lesion: An Overview on the Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities. *European endodontic journal*, 5(2), 54– 67.
24. Kerekes, K. and Tronstad, L. (1979). Long-term results of endodontic treatment performed with a standardized technique. *J Endod*, 5, 83–90.
25. Kerekes, K. and Tronstad, L. (1977). Morphometric observations on the root canals of human molars. *J Endod*, 3, 114–118.
26. Molander, A., Reit, C., Dahlen, G., Kvist, T. (1998). Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J*, 31 17.
27. Molven, O., Halse, A., Grung, B. (1987). Observer strategy and the radiographic classification of healing after endodontic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16: 432–439.
28. Möller, A. J. et al. (1981). Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand J Dent Res* 89, 475–484.
29. Nair, P. N. (2006). On the causes of persistent apical periodontitis: A review. *Int Endod J*, 39, 249-281.

30. Nair, P. N. (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: an Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 15(6), 348-381.
31. Ng, Y. L., et al. (2008). Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature – Part 2. Influence of clinical factors. *Int Endod J*, 41, 6–31.
32. Ng, Y. L., Mann, V. and Gulabivala, K. (2011). A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. *Int Endod J*, 44, 583–609.
33. Orstavik, D., Kerekes K., Eriksen H, M. (1986). The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*. 2(1), 20-34. doi: 10.1111/j.1600-9657.1986.tb00119.x. PMID: 3457698.
34. Patel, S. Brown, J. Pimentel, T. Kelly, R.D. Abella, F. and Durack, C. (2019). Cone beam computed tomography in endodontics – a review of the literature. *Int Endod J*, 52, 1138–1152.
35. Prof. Dr. Bade Sonat (2016). A.Ü.Diş Hekimliği/Endodonti, Periapikal Doku Hastalıklarının Sınıflamaları Teşhisleri Ve Tedavileri.
36. Ricucci, D. et al. (2015). Extraradicular infection as the cause of persistent symptoms: a case series. *J Endod*, 41, 265–273.
37. Riis, A., Taschieri, S., Del Fabbro, M., and Kvist, T. (2018). Tooth survival after surgical or nonsurgical endodontic retreatment: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Endod*, 44, 1480–1486.
38. Rud, J., Andreasen, J. O. and Jensen, J. E. (1972). Radiographic criteria for the assessment of healing after endodontic surgery. *Int J Oral Surg*, 1, 195–214.
39. Ruddle, C. J. (1998). Nonsurgical endodontic retreatment. In: Cohen S, Burns R (eds). *Pathways of the Pulp*. 8th ed. St. Louis: Mosby, 875-929.
40. Siqueira, J. F., Jr. Rocas, I. N., Ricucci, D. and Hulsmann, M. (2014). Causes and management of post-treatment apical periodontitis. *Br Dent J*, 216, 305–312.
41. Schwartz, S. F. and Foster, J. K. Jr. (1971). Roentgenographic interpretation of experimentally produced bony lesions. I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 32, 606–612.
42. Sjögren, U. et al. (1990). Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod*, 16, 498–504.
43. Stashenko, P., and Yu, S. M. (1989). T helper and T suppressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions. *J Dent Res* 68: 830–834.

44. Taschieri, S., Corbella, S., and Del Fabbro, M. (2014). Do gingival soft tissues benefit from the application of a papilla preservation flap technique in endodontic surgery? *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 1898–1908.
45. Torabinejad, M., Parirokh, M., and Dummer, P.M.H. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: An updated overview – part II: Other clinical applications and complications. *Int Endod J*, 51, 284–317.
46. Ørstavik, D., Kerekes, K. and Eriksen, H. M. (1987). Clinical performance of three endodontic sealers. *Endod Dent Traumatol*, 3, 178–186.
47. Velvart, P. (2002). Papilla base incision: A new approach to recession-free healing of the interdental papilla after endodontic surgery. *Int Endod J*, 35, 453–460.
48. Walton, R.E. (1992). Current concepts of canal preparation. *Dent Clin North Am*, 36, 309–326.





## BÖLÜM 12

### DİŞ HEKİMLİĞİNDE RENK SİSTEMLERİ VE GÜNCEL RENK ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

*Handan YILDIRIM IŞIK<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Beykent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Restoratif Diş Tedavisi AD, ORCID: 0000-0001-8850-3523, handanyildirim@  
beykent.edu.tr

## GİRİŞ:

Dental restorasyonların estetik başarısı doğru renk seçimi ve restorasyon renginin doğal dişlerle uyumlu olmasına bağlıdır. Dişlerin karmaşık optik özelliklerinden dolayı doğru renk uyumunu yakalamak diş hekimler açısından zor ve önemli bir basamaktır (Keyf et al., 2009). Bu nedenle estetik diş hekimliğinde başarılı sonuçların alınabilmesi ışık ve renk özelliklerinin çok iyi anlaşılmasına bağlıdır.

Işık, dalga boylarından oluşan, görülebilir elektromanyetik bir enerjidir ve birimi nanometredir (Wee et al., 2006). İnsan gözü sadece 380- 780 nm gibi oldukça dar bir aralıktaki dalga boyunu algılayabilir. Elektromanyetik spektrumda bu bölgeye görünür ışık aralığı denir (Joiner et al., 2004).

Renk ise, cisimlerin ışığın çeşitli dalga boylarını absorbe etmesi ve yansıtmasıyla algılanan psikofiziksel bir yanıttır (Keyf et al., 2009). Yansıyan bu ışık demetlerinin dalga boyları ise cismin rengini belirler. Bir cisim tüm dalga boylarını yansıtıyorsa beyaz, tüm dalga boylarını absorbe ediyorsa siyah görünür (Joiner et al., 2004).

### 1. Renk Sistemleri

Renk, 1611 yılında Sigfried Forsius tarafından üç boyutlu olarak tanımlanmıştır. Günümüzde rengin bu özelliğini açıklamak için geliştirilen birçok sistem ve yaklaşım mevcuttur (Sproull et al., 2001).

#### 1.1. Munsell Renk Sistemi

1905 yılında Albert H. Munsell tarafından geliştirilen bu sistem ile renkler; ton (hue), parlaklık (value) ve doygunluk (chroma) parametrelerine göre sınıflandırılmış ve üç boyutlu olarak şematize edilmiştir. Kolay uygulanması ve güvenilir olması nedeniyle renk seçimi için diş hekimliğinde sıklıkla tercih edilir (Paravina et al., 2004; Munsell, 1919).

**Ton (hue):** Ana rengi ifade eder. Bir rengin diğer renklerden ayrılmasını sağlayan (kırmızı, mavi, yeşil, vs.) özelliktir (Munsell, 1919). Vita Klasik renk skalasında (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Germany) A,B,-C,D harfleri ile gösterilir (Fondriest et al., 2003).

**Parlaklık (value):** Rengin koyuluk- açıklığı veya parlaklığını ifade eder. Munsell renk sistemine göre value, siyah-beyaz bir skaladır. Saf beyaz "0" değeriyle gösterilirken, saf siyah "10" değeriyle gösterilir. Cisimden yansıyan ışık miktarı arttıkça parlaklığı artar, cismin içerdiği gri miktarı azalır (Chu et al., 2004). Açık renkler koyu renklere göre daha yüksek parlaklık değerine sahiptir. Aynı renk tonuna sahip cisimlerin daha açık veya daha koyu algılanmasının sebebi parlaklık değerlerinin farklı olmasıdır. Renk seçimindeki en önemli basamak parlaklığın belirlendiği aşamadır (Chu et al., 2004; Fondriest, 2003; Paravina et al., 2004).



**Yoğunluk (chroma):** Rengin doygunluğunu tanımlar ve parlaklık (value) ile ters orantılıdır. Yoğunluğun artması sonucu parlaklık azalır. Vita klasik renk skalasında, yoğunluk rakamlar ile ifade edilir (Fondriest, 2003).

## 1.2.CIE L\* a\* b\* Renk Sistemi

1976'da Uluslararası Aydınlatma Komisyonu (Commission Internationale de l'éclairage; CIE) tarafından geliştirilen sistemdir. Bu sisteme göre tüm renklerin yeşil (Y), mavi (Z) ve kırmızının (X) çeşitli oranlarda karışımı sonucu oluştuğuna inanılır (Seghi et al., 1986).

Bu sistemde renkte meydana gelen değişimler sayısal verilerle ifade edilir. Munsell renk sisteminde olduğu gibi CIE L\*a\*b\* Sistemi'nde de renk üç koordinatla (L\*, a\* ve b\*) tanımlanmaktadır. L\* eksenini cismin parlaklığını gösterir ve Munsell Renk Sistemindeki value parametresine karşılık gelir. Mükemmel siyahın L\* değeri 0 iken, mükemmel beyazın L\* değeri 100'dür (Joiner et al., 2004). Sistemdeki a\* eksenini kırmızılık-yeşillik hakkında bilgi verirken; pozitif a\* değerleri kırmızılığa, negatif a\* değerleri yeşile doğru gidildiğini gösterir. Ayrıca, b\* eksenini ise sarılık-mavilik hakkında bilgi verir. Pozitif b\* değeri sarılığa, negatif b\* değeri ise maviliğe değişimi gösterir (Guler et al., 2005). Bu a\* ve b\* değerleri renk yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Ancak, Munsell Renk Sisteminde ki hue (ton) ve chroma (yoğunluk) ile aynı parametreleri ifade etmezler (Joiner et al., 2004; Seghi et al., 1986).

CIE L\*a\*b\* sisteminde iki renk arasındaki farklılığı sayısal olarak delta E ( $\Delta E$ ) ifade eder ve aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır (Paravina et al., 2004):

$$\Delta E = [ (\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2 ]^{1/2} = [ (L_2 - L_1)^2 + (a_2 - a_1)^2 + (b_2 - b_1)^2 ]^{1/2}$$

Formüldeki  $\Delta L^*$ ,  $\Delta a^*$ ,  $\Delta b^*$  değerleri iki ölçüm arasındaki farkı göstermektedir.

Delta E ( $\Delta E$ ) için 1,2 değeri algılanabilirlik, 2,7 değeri ise kabul edilebilirlik eşik değerleri olarak kabul edilir (Tablo 1) (Paravina et al., 2015).

Tablo 1. Klinik renk eşleşmesi tolerans değerleri

| Renk farkı ( $\Delta E$ ) | Klinik renk eşleşmesi          |
|---------------------------|--------------------------------|
| 0-0,5                     | Kusursuz                       |
| 0,5-1                     | Mükemmel                       |
| 1-2                       | İyi                            |
| 2-3,5                     | Klinik olarak kabul edilebilir |
| >3,5                      | Uyumsuz eşleşme                |

### 1.3. CIEDE2000 Renk Sistemi

Uluslararası Aydınlatma Komisyonu (CIE) renk farklılıklarını hesaplamak için, 2001 yılında iki renk arasındaki farkı ölçen CIE L\*a\*b\* formülüne bir alternatif olarak daha gelişmiş ve daha karmaşık bir formül olan CIEDE2000 formülünü tanıtmışlardır (Gómez-Polo et al., 2016). CIE L\*a\*b\* sisteminde değişkenlerin hepsi eşit değerlendirilir. Ancak göz renk tonunda meydana gelen değişimlere, parlaklıkta meydana gelen değişimlere göre daha hassastır. CIEDE2000 formülü ise gözün algısını daha fazla etkileyen faktörlerin katsayılarında çeşitli modifikasyonlar yapılarak algılanabilirliği ve kabul edilebilirliği çok daha doğru ve iyi bir halde saptayabilecek şekilde geliştirilmiştir (Ghinea et al., 2010). CIEDE2000 renk sistemindeki renkler arasındaki farklılık sayısal olarak  $\Delta E_{00}$  ile gösterilir ve aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır (Paravina et al., 2015; Luo et al., 2001).

$$\Delta E_{00} = \left[ \left( \frac{\Delta L'}{K_L S_L} \right)^2 + \left( \frac{\Delta C'}{K_C S_C} \right)^2 + \left( \frac{\Delta H'}{K_H S_H} \right)^2 + R_T \left( \frac{\Delta C'}{K_C S_C} \right) \left( \frac{\Delta H'}{K_H S_H} \right) \right]^{\frac{1}{2}}$$

$\Delta L'$ ,  $\Delta C'$  ve  $\Delta H'$  değerleri iki ölçüm arasındaki sırasıyla lightness (açıklık), chroma (rengin yoğunluğu) ve hue (rengin tonu) farklarını göstermektedir.  $S_L$ ,  $S_C$  ve  $S_H$  CIE L\*a\*b\* sistemindeki düzensizlikleri düzeltmek için formüle eklenmiş olan ağırlık fonksiyonlarıdır. Parametrik faktörler olan  $K_L$ ,  $K_C$  ve  $K_H$  deneysel koşullar için düzeltme terimleridir. CIEDE2000 (1:1:1) sisteminde parametrik değerler 1 kabul edilir ve genellikle bu sistem kullanılır. Son zamanlarda  $K_L$  değerini 2 olarak kabul eden CIEDE2000 (2:1:1) sistemi ile yapılan çalışmalarda mevcuttur. Son olarak  $R_T$  (rotation term / rotation function) mavi alandaki renk tonu ve yoğunluk farklılıkları arasındaki etkileşim miktarını gösteren rotasyon fonksiyonudur. Aynı renk yoğunluğu yarıçapındaki renkler için  $R_T$  değeri sıfırdır (Fondriest, 2003; Seghi et al., 1986; Guler et al., 2005).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda CIEDE2000 formülü insan gözünün algılayabildiği renk farklılıklarını CIE L\*a\*b\* formülüne göre daha iyi yansıttığı sonucuna varılmıştır (Gómez-Polo et al., 2016; Pecho et al., 2016). CIEDE2000 renk farkı formülü, CIE L\*a\*b\* renk uzayının düzensizliğini düzeltir. Günümüzde Uluslararası Aydınlatma Komisyonu (CIE), CIE L\*a\*b\* formülünün hesaplanan ve algılanan renk farklılıkları arasındaki iyileştirmeyi amaçlayan formüller arasında CIEDE2000 formülünün kullanılmasını tavsiye etmektedir (Commission Internationale de l'Éclairage, 2004).

CIEDE2000 sisteminde  $\Delta E_{00}$  için 0,8 değeri algılanabilirlik, 1,8 ise kabul edilebilirlik eşik değerleri olarak kabul edilir (Paravina et al., 2015; Pérez et al., 2018).

## 2. Materyallerin Optik Özellikleri

Cisimlerin renklerinin belirlenmesinde birçok faktör rol oynar. Renk algılamasını etkileyen faktörler (Chu et al., 2004; Fondriest, 2003):

- Işık kaynağına bağlı faktörler
- Işık şiddeti
- Geliş açısı
- Gözlemciye bağlı faktörler
- Bakılan açı
- Renk reseptörlerinin yorgunluğu
- Duygu durumu
- Yaş
- Mesleki tecrübe
- Dişe bağlı faktörler
- Dişin yaşı
- Mine kalınlığı

Bir cisim farklı ışık kaynakları altında farklı renklerde görülmesine ‘**metamerizm**’ denir. Bu yanılsamadan korunmak için renk belirlenmesi sırasında sabit ışık kaynaklarının kullanımı önerilir (Pensler et al., 1998). Opalesans, floresans ve translüsensi kavramları optik üçlüyü oluşturur.

‘**Opalesans**’, bir cisimden ışık yansımaları ile ışığın cisim tarafından emilmesi durumlarında farklı renklerde görünmesidir. Prizma gibi davranan opaller, değişik dalga boylarını farklı açılarda kırar. Minedeki hidroksiapatit kristalleri de prizma gibi davranır. Üzerine ışık düştüğünde hem opaller hem de mine; kırmızı rengi absorbe edip, mavi rengi saçar; böylece mine renksiz olmasına rağmen mavimsi görünür. Minenin opalesans özelliği dişi aydınlatır ve dişe optik derinlik katar (Garber et al., 1995; Lee et al., 2002).

‘**Floresans**’, bir cismin ışığı absorbe edip daha uzun dalga boyları halinde ışığı yaymasıdır. Doğal dişlerin floresans özelliği vardır (Fondriest, 2003). Doğal dişler ile restorasyonlar arasında farklı floresans özellik olması halinde renk uyumsuzlukları görülebilir (Wee et al., 2001). Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki floresans özellik gösteren restorasyonlar daha parlak olsada, renk seçiminde önemli bir rol oynamamaktadır (Fondriest, 2003; Sundar et al., 1999).

‘**Translüsensi**’ ise cismin ışığa karşı geçirgenliği gösterir (Chu et al., 2004; Pensler et al., 1998). Translülentlik, opaklık ve transparanlık arasın-

da bir derece olarak ifade edilir. Dişin translusentliği artarsa, göze yansıyan ışık miktarı azalacağından dolayı dişin parlaklığı da azalır (Fondriest, 2003).

### 3. Diş Hekimliğinde Renk Ölçüm Yöntemleri

Diş hekimliğinde, diş renginin belirlenmesi amacıyla farklı birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar görsel (geleneksel) renk ölçüm yöntemleri ve aletli (dijital) renk ölçüm yöntemleri olarak iki ana başlığa ayrılır (Recen et al., 2015).

Rengin görsel olarak değerlendirilmesi subjektiftir. Günümüzde bu işlem renk skalaları ile yapılmaktadır. Renk seçiminde bilgisayar destekli cihazların kullanılması, görsel yöntemlere göre daha objektif sonuçlar sunar. Bu nedenle iki yöntemin birlikte kullanılması tavsiye edilir (Bayındır et al., 2006).

#### 3.1. Görsel (Geleneksel) Renk Ölçüm Yöntemleri

Gözlemcinin diş rengini, standardize edilmiş renk skalaları ile karşılaştırarak sadece gözle tayin ettiği yöntemdir. Ekonomik ve pratik bir yöntem olması nedeniyle diş hekimliğinde en sık başvurulan yöntemdir (Li & Wang, 2007; Van Der Burgt et al., 1990). Bu yöntem, subjektif bir işlemdir ve kullanılan ışık kaynağı, metamerizm, tecrübe, yaş, renk körlüğü, göz yorgunluğu gibi ortam koşulları ve gözlemciye ait faktörlerden etkilendiği için tutarsızlıklar gösterebilir (Corcodel et al., 2010; Watts & Addy, 2001). Ayrıca diş hekimi ile diş teknisyeni arasındaki iletişimde standardizasyonun sınırlı olması, farklı diş hekimleri arasında aynı diş için farklı seçimlerin olması, renk skalalarındaki renklerin yeterli olmaması ve sonuçların CIE L\*a\*b\* renk sistemindeki gibi sayısal olarak ifade edilememesi, standart olarak kabul görmüş bir diş rengi kılavuzunun yokluğu diş renginin görsel olarak tayin edilmesi işlemini daha az güvenilir hale getirir (Chu et al., 2004, ; Kielbassa et al., 2009).

Görsel renk ölçümünde en sık “Vitapan Classic” (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya), “Vita 3D-Master” (Vita Zahnfabrik) renk skalaları kullanılmaktadır (Tablo 2) (Mayekar, 2001).

İçerisinde 16 renk örneği barındıran Vitapan Classic renk skalası 1956 yılında piyasaya sürülmüştür. Harfler (A, B, C ve D) renk tonunu (hue) ifade ederken; sayılar (1; düşük yoğunluk, yüksek parlaklık, 4; yüksek yoğunluk, düşük parlaklık) ise renk yoğunluğunu (chroma) temsil eder. Renk seçimi esnasında bu skalada ilk olarak renk tonu, sonra renk yoğunluğu ve son olarak parlaklık eşleştirmesi yapılır (Brewer et al., 2004; Chu et al., 2004).

Vita 3D Master renk skalasında renkler, sayı-harf-sayı şeklinde gösterilir. Baştaki sayı 0'dan 5'e doğru koyulaşan şekilde parlaklık değerini göste-

rir. Harfler (L; sarımsı, M; sarı-kırmızı, R; kırmızımsı) rengin tonunu temsil eder. Harften sonraki sayı ise 1'den 3'e doğru artan şekilde yoğunluğu temsil eder. Linearguide 3D-Master, Bleachedguide 3D-Master ve Toothguide 3D-Master olmak üzere 3 çeşidi vardır (Paravina, 2018). Vitapan Classical renk skalasına göre, Toothguide 3D-Master renk skalası doğal dişlerle daha uyumludur ve daha geniş renk aralığına sahiptir. Böylece daha uniform bir renk dağılımına sahip olduğu görülmektedir (Paravina, 2009). Toothguide 3D-Master skalasının yeni bir versiyonu olan "Linearguide 3D-Master" skalası da tamamen aynı renklerden oluşan, basitleştirilmiş modifikasyonudur. Renk seçimi, iki basamaktan oluşur: ilk basamakta, altı renkten meydana gelen skalada renk değeri seçilir, ikinci basamakta ise diğer bütün renkler içinden renk tonu ve yoğunluğu belirlenmektedir (Paravina, 2009).

| Sistem                                | R e n k sayısı | Üretici firma                           |
|---------------------------------------|----------------|---|
| Vitapan Classical (Vita Lumin Vacuum) | 16             | VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya |
| 3D-Master                             | 26             | VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya |
| Vintage Halo                          | 26             | Shofu Inc., Kyoto, Japonya              |
| Vintage Halo NCC                      | 38             | Shofu Inc., Kyoto, Japonya              |
| Chromascop                            | 20             | Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein |

Tablo 2. Çeşitli renk skalaları

### 3.1.1. Görsel Renk Seçimi Metodu

- ✓ Renk seçimi sırasında hasta, hekimin göz seviyesi hizasında ve başı dik olarak konumlandırılmalıdır.
- ✓ Hasta ruj sürmüştse silinmelidir.
- ✓ Oral dokuların renk algısı üzerindeki etkisini engellemek için, nötral gri bir arka fonla oral dokular ekarte edilmelidir.
- ✓ Renk skalası dişler ile aynı seviyede tutulmalıdır.
- ✓ Renk, herhangi bir dental işleme başlanmadan önce seçilmelidir, aksi hâlde dişlerde dehidratasyon meydana gelebilir ve value değeri artar (özellikle lastik örtü kullanımı esnasında).
- ✓ Gözün açık-koyu rengi ayırt etmesini kolaylaştırmak için, gözler kısılarak göze giren ışık miktarı azaltılmalıdır.
- ✓ Renk seçiminin 5 saniyeden daha uzun sürdüğü durumlarda, nötral gri bir yüzeye bakılarak gözün yorgunluğu giderilmelidir.
- ✓ Belirlenen renk, çeşitli ışık kaynakları altında ve farklı açılardan

teyit edilmelidir.

✓ Dental ünit ışığı, renk seçimi sırasında tercih edilmemelidir. Çok parlak olması nedeniyle, gözdeki renk reseptörlerinin yorgunluğuna neden olur.

✓ Gün ışığının renk seçimi için ideal ışık kaynağı olarak görülmesine rağmen, gün içindeki değişkenliği nedeniyle önerilmemektedir. Bu nedenle günümüzde görsel renk seçimi sırasında piyasada bulunan ve 5500K- 6500K aralığındaki doğal gün ışığı değerlerini sunan Demetron Shade Light (KerrHawe, Bioggio, Switzerland) ve Smile Lite (Smile Line, Switzerland) gibi ışık düzeltici aletlerden yararlanılabilir (Brewer et al., 2004; Fondriest et al., 2003; Curd et al.,2006).

### 3.2. Aletli (Dijital) Renk Ölçüm Yöntemleri

Gelişen teknolojiyle birlikte diş hekimliğinde renk ölçümünde, dijital cihazların kullanımı başlamıştır. Bu cihazlar daha objektif, standart ve tekrarlanabilir sayısal değerler verebilmektedir (Lasserre et al., 2011). Dijital sistemler spot (tek bir noktadan) ölçüm yapan ve tam yüzey ölçümü yapan cihazlar olarak iki gruba ayrılır (Doğan & Yüzügüllü, 2011).

#### 3.2.1. Kolorimetre

Yansıyan ışığın gözdeki retina tabakasındaki algılayıcı hücrelere benzer şekilde üç renk filtresi yardımıyla ne kadar kırmızı ne kadar mavi ve ne kadar yeşil içerdiğini oranlayarak, CIE XYZ tristimulus değerleri şeklinde ölçen ve CIE L\*a\*b\* sistemine göre sonuçlar veren cihazlardır (Knispel, 1991; O'Brien, 2002). Pratik kullanıma sahip olmaları ve ekonomik olmalarına karşın eğimli yüzeylerde doğru sonuçlar verememesi, filtrelerin eskimeleri sonucunda cihaz hassasiyetinin azalması ve kısmi bir alandan ölçüm yapabilmeleri gibi dezavantajlara sahiptirler. Özellikle dişler kavimli yüzeylere sahip olduğu için ölçümler hatalı sonuçlara verebilir (Joiner, 2004; Sarıkaya & Guler, 2009).

#### 3.2.2. Spektrometre

Işık kaynaklarının spektral güç dağılımını ölçerek değerler sunan spektrometreler dedektör, monokromatör, toplayıcı optikler ve okuyucu olmak üzere dört ana bölümden oluşur (Johnston et al.,1996). Translüsent yapılara sahip ve düz olmayan diş yüzeylerinde diğer renk ölçüm cihazlarına göre daha güvenilirlerdir. Spektrofotometreler ile arasındaki temel fark spektrometrelerin üzerinde bir ışık kaynağı olmaması ve temas olmadan ölçüm yapabilmeleridir (Johnston et al., 1996).

#### 3.2.3. Spektrofotometre

Spektrofotometreler üzerlerinde bulunan çoklu sensör sistemleri ile cisimden yansıyan veya geçen ışık miktarını ölçüp bunu beyaz bir yüzey-

den yansıyan ışık miktarına oranlayarak rengin parlaklık, ton ve yoğunluk değerlerini ayrı ayrı verebilen cihazlardır (Paul et al., 2002; Trakyalı, 2013). İçerdiği çok sayıda ki sensör sayesinde gözün ayırt edemediği renk değişiklikleri bu cihazlar ile ölçümlenebilir (Chu et al., 2004). Kolorimetrelere göre metamerizmi de ölçebildikleri için daha güvenli ölçüm sonuçları verebilirler (Kurt et al., 2016; Turgut & Bağış, 2012).

SpectroShade Micro, tam yüzey ölçümü yapabilen bir dental spektrofotometredir. Cihaz üzerinde hem dijital kamera hem de aydınlatma sağlayan LED sistem bulunur. LCD dokunmatik ekrandaki rehberler doğru bir ölçüm yapabilmek için dişin ideal pozisyonunu belirlemeye yardımcı olur. Bu cihazla farklı skalalara göre uygun ölçümler yapılabilmektedir. Ölçüm sonuçları bilgisayar ortamına aktarılabilir ve teknisyen ile paylaşılabilir. Böylece hekim-teknisyen arasındaki iletişim kolaylaşır (Kim-Pusateri et al., 2009).

Spektrofotometreler nesnel değerler sunan, standart koşullarda hatasız ve tutarlı sonuçlar verebilen cihazlar olmasına karşın pahalı ve klinik kullanımının pratik olmaması gibi dezavantajlara sahiptirler (Cal et al., 2006; Ishikawa-Nagai et al., 2005).

### 3.2.4. Dijital Kameralar

Temassız ölçüm yöntemlerinden biri olan dijital kameralar görüntüyü üç ana renk (kırmızı, yeşil, mavi) değerleri şeklinde kaydeder. Daha sonra bu veriler bilgisayar ortamında programlar kullanılarak CIEXYZ ve CIE L\*a\*b\* sistemlerine çevrilir. Dış yüzeyini bütünüyle değerlendirme imkânı sunar. Daha çok hekim-teknisyen arasındaki iletişimde kullanılır (Brook et al., 2007; Chu et al., 2004).

Tablo 3. Çeşitli ağız içi renk ölçüm cihazları ve özellikleri.

| <i>Sistem</i>  | <i>Cihaz Tipi</i>                                | <i>Ölçüm Alanı</i> |
|--|--|--------------------|
| ClearMatch (Clarity Dental, UT)                                | <i>Yazılım/ dijital görüntü analizi</i>          | CM                 |
| Crystaleye (Olympus, Tokyo, Japonya)                           | <i>Dijital görüntü analizi/ spektrofotometre</i> | CM                 |
| Zfx shade (Zfx GmbH, Almanya)                                  | <i>Dijital görüntü analizi/ spektrofotometre</i> | CM                 |
| SpectroShade Micro (Medical High Technologies, Verona, İtalya) | <i>Dijital görüntü analizi/ spektrofotometre</i> | CM                 |
| ShadePilot (Degussa/Dentsply, Almanya)                         | <i>Dijital görüntü analizi/ spektrofotometre</i> | CM                 |

|  |   |                     |
|--|---|---------------------|
| Easysshade Compact ,Easysshade Advance (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) | <i>Spektrofotometre</i>                     | SM (5 mm prob çapı) |
| Shade X (X-Rite, Grandville, MI)   | <i>Spektrofotometre</i>                     | SM (3 mm prob çapı) |
| ShadeStar (Degussa/Dentsply, Almanya)  | <i>Spektrofotometre</i>                     | SM                  |
| Shade Vision (X-Rite, Grandville, MI)  | <i>Dijital görüntü analizi/ kolorimetre</i> | CM                  |
| Shade Scan (Cynovad, Montreal Kanada)  | <i>Dijital görüntü analizi/ kolorimetre</i> | CM                  |
| Shade Eye NCC (Shofu Dental, Menlo Park, CA, ABD)                                | <i>Kolorimetre</i>                          | SM (3 mm prob çapı) |
| İkam(Metalor Technologies, Attleboro, MA, ABD)                                   | <i>Dijital kamera</i>                       | CM                  |
| Digital Shade Guide DSG4 (A. Reith, Schorndorf, Almanya)                         | <i>Kolorimetre</i>                          | SM                  |
| Vita Easysshade (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya)                        | <i>Spektrofotometre</i>                     | SM                  |
| Identacolor II (Identa, Holbaek, Danimarka)                                      | <i>Kolorimetre</i>                          | SM                  |

CM: Tam yüzey ölçümü yapan cihaz; SM: Spot ölçüm yapan cihaz.

## SONUÇ:

Restorasyonların estetik başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi renktir. Estetik diş hekimliğinde restorasyon renginin komşu dişlerle uyumlu olması daha doğal bir görünüm sağlayacaktır. Renk seçimi yapılırken rengi etkileyecek faktörler göz önünde bulundurulmalı ve maksimum ideal şartlar sağlanmalıdır.

Daha tutarsız ve subjektif sonuçlar sunan görsel yöntemlere karşın, dijital yöntemler tutarlı ve objektif sonuçlar sunmaktadır. Artan bilimsel çalışmalar ve gelişen teknolojiyle birlikte özellikle dijital renk ölçüm cihazları estetik diş hekimliğinde gereksinimleri karşılar hale gelmiştir (Turgut & Bağış, 2012; Chu et al., 2010). Kolorimetrelere göre daha pahalı olan Spektrofotometreler, renk analizini daha detaylı yapmaktadır. Spektroradyometreler ise bilimsel çalışmalar için sıklıkla tercih edilir ve başarılı sonuçlar verir (Doğan & Yüzügüllü, 2011).

Klinik uygulamada teknolojik sistemlerle, görsel yöntemlerin birlikte kullanılması daha doğru bir sonuca ulaşmamızı sağlayacaktır.



## KAYNAKÇA

- Brook, A. H., Smith, R. N. ve Lath, D. J. (2007). The clinical measurement of tooth colour and stain. *International dental journal*, 57(5), 324-330.
- Brewer JD, Wee A, Seghi R. Advances in color matching. *Dent Clin North Am* 2004;48(2):341-58.
- Cal E, Güneri P, Köse T. Comparison of digital and spectrophotometric measurements of colour shade guides. *J Oral Rehabil* 2006; 33(3):221-8.
- Chu SJ, Devigus A, Mieleszk AJ. Fundamentals of color: shade matching and communication in esthetic dentistry: Quintessence Publishing Company; 2004.
- Chu SJ, Trushkowsky RD, Paravina RD. Dental color matching instruments and systems. Review of clinical and research aspects. *J Dent* 2010;38(Suppl 2):e2-16.
- Commission Internationale de l'Eclairage. CIE Technical Report: Colorimetry. CIE Pub No. 15.3. Vienna, Austria: CIE Central Bureau; 2004.
- Corcodel N, Helling S, Rammelsberg P, Hassel AJ. Metameric effect between natural teeth and the shade tabs of a shade guide. *Eur J Oral Sci*. 2010;118(3):311-6.
- Curd FM, Jasinevicius TR, Graves A, Cox V, Sadan A. Comparison of the shade matching ability of dental students using two light sources. *J Prosthet Dent* 2006; 96.6: 391-6
- Doğan A, Yüzüğüllü B. Renk seçiminde gün- cel teknolojik gelişmeler. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2011;4:65-72
- Fondriest J. Shade matching in restorative dentistry: the science and strategies. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23(5):467- 79.
- Garber DA, Adar P, Goldstein RE, Salama H. The quest for the all-ceramic restoration. *Quintessence Dent Technol* 2000; 23: 27-36. 24.
- Ghinea R, Pérez MM, Herrera LJ, Rivas MJ, Yebra A, Paravina RD. Color difference thresholds in dental ceramics. *J Dent*. 2010;38(SUPPL. 2):57-64.
- Guler AU, Kurt S, Kulunk T. Effects of various finishing procedures on the staining of provisional restorative materials. *J Prosthet Dent*. 2005;93(5):453-8.
- Gómez-Polo C, Muñoz MP, Lorenzo Luengo MC, Vicente P, Galindo P, Martín Casado AM. Comparison of the CIELab and CIEDE2000 color difference formulas. *J Prosthet Dent*. 2016;115(1):65-70.
- Ishikawa-Nagai S, Ishibashi K, Tsuruta O, Weber HP. Reproducibility of tooth color gradation using a computer color-matching technique applied to ceramic restorations. *J Prosthet Dent* 2005;93(2):129-37.
- Johnston, W. M., Hesse, N. S., Davis, B. K. ve Seghi, R. R. (1996). Analysis of edge-losses in reflectance measurements of pigmented maxillofacial elastomer. *Journal of dental research*, 75(2), 752-760.

- Joiner A. Tooth colour: A review of the literature. *J Dent.* 2004;32(SUPPL.):3–12.
- Kandi SG, Tehran MA. Investigating the effect of texture on the performance of color difference formulae. *Color Res Appl.* 2010;35(2):94–100.
- Keyf F, Uzun G, Altunsoy S., Choice of color in dentistry. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2009;33(4):52-8.
- Kielbassa, A. M., Beheim-Schwarzbach, N. J., Neumann, K., Nat, R., & Zantner, C. (2009). In vitro comparison of visual and computer-aided pre- and post-tooth shade determination using various home bleaching procedures. *The Journal of prosthetic dentistry.*
- Kim-Pusateri S, Brewer J, Davis EL, Wee AG. Reliability and accuracy of four dental shade-matching devices. *Journal of Prosthetic Dentistry* 2009;101:93–9.
- Knispel G. Factors affecting the process of color matching restorative materials to natural teeth. *Quintessence Int* 1991;22(7):525-31.
- Lasserre JF, Pop-Ciutrla IS, Colosi HA. A comparison between a new visual method of colour matching by intraoral camera and conventional visual and spectrometric methods. *J Dent.* 2011;39(SUPPL. 3):1–8.
- Lee YK, Bum-Soon L, Cheol-We K. Effect of surface conditions on the color of dental resin composites. *J Biomed Mater Res* 2002; 63.5: 657-63.
- Li Q, Wang YN. Comparison of shade matching by visual observation and an intraoral dental colorimeter. *J Oral Rehabil.* 2007;34(11):848–54.
- Luo MR, Cui G, Rigg B. The development of the CIE 2000 colour-difference formula: CIEDE2000. *Color Res Appl.* 2001;26(5):340–50.
- Mayekar SM. Shades of a color. Illusion or reality? *Dent Clin North Am* 2001; 45(1): 155-172.
- Munsell AH. A color notation. 5th ed. New York: Munsell Color Comp; 1919.
- O'Brien WJ. Color and appearance. In: Dickson A, ed. *Dental Materials and Their Selection*. 3rd ed. Canada: Quintessence Publishing; 2002. p.24-36.
- Paravina RD, Ghinea R, Herrera LJ, Bona AD, Igiel C, Linninger M, et al. Color difference thresholds in dentistry. *J Esthet Restor Dent.* 2015;27(S1):S1–9.
- Paravina RD. Performance assessment of dental shade guides. *J Dent* 2009;37(Suppl 1):e15-20.
- Paravina RD, Powers JM. *Esthetic Color Training in Dentistry*. 1st ed. St Louis: Elsevier Mosby; 2004. p. 3-170
- Paravina, R. (2018). *Understanding Color*. İçinde: R.E. Goldstein (Ed.) *Ronald E. Goldstein's Esthetics in Dentistry*. New York City, NY: John Wiley&Sons; 272-292.
- Paul S, Peter A, Pietrobon N, Hämmerle CHF. Visual and spectrophotometric shade analysis of human teeth. *J Dent Res* 2002; 81(8): 578-582.
- Pecho OE, Ghinea R, Alessandretti R, Pérez MM, Della Bona A. Visual and inst-

- umental shade matching using CIELAB and CIEDE2000 color difference formulas. *Dent Mater* [Internet]. 2016;32(1):82–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2015.10.015>
- Pérez MM, Pecho OE, Ghinea R, Pulgar R, Bona A Della. Recent Advances in Color and Whiteness Evaluations in Dentistry. *Curr Dent*. 2018;1(1):23–9.
- Sarıkaya I, Güler AU. Dış Hekimliği Uygulamalarında Renk Kavramı. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2009;15(2):118-29.
- Seghi RR, Johnston WM, O'Brien WJ. Spectrophotometric analysis of color differences between porcelain systems. *J Prosthet Dent*. 1986;56(1):35–40.
- Sproull RC. Color matching in dentistry. Part I. The three-dimensional nature of color. 1973. *J Prosthet Dent* 2001;86(5):453-7.
- Sundar V, Amber PL. Opals in nature. *J Dent Technol* 1999;16.8:15-17
- Ten Bosch JJ, Coops JC. Tooth color and reflectance as related to light scattering and enamel hardness. *J Dent Res* 1995; 74.1: 374- 80. 25.
- Trakyalı G. Dış Rengi Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2013; 34(1):1-10.
- Turgut S, Bağış B. [Color in dentistry and color measuring methods]. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2012;Suppl 5: 65-75.
- Van der Burgt TP, Ten Bosch JJ, Borsboom PCF, Kortsmid WJPM. A comparison of new and conventional methods for quantification of tooth color. *J Prosthet Dent* 1990; 63(2): 155- 62.
- Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *British Dental Journal*, 190(6), 309–316. *Br Dent J*. 2001;190(6):309–16.
- Wee AG. Description of Color, Color- Replication Process, and Esthetics. Rosensiel SF, Land M, Fujimoto J. *Contemporary Fixed Prosthodontic*. 5th ed. CV Mosby Co. 2001. p.624-45.
- Wee AG. Description of Color, Color Replication Process, and Esthetics. In: Rosensiel SF, Land MF, Fujimoto J, eds. *Contemporary Fixed Prosthodontics*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2006. p.709-39





## BÖLÜM 13

### HAMİLELİKTE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

*Nezif ÇELİK<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üye. Harran Üniversitesi Endodonti Anabilim Dalı <https://Orcid.Org/0000-0002-0099-6384>

Dünya Sağlık Örgütü, 1985 yılında Nairobi’de düzenlenen toplantıda akılcı ilaç kullanımını; “*kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyatta ve kolayca sağlayabilmeleri*” olarak tanımlamıştır(*Conference of Experts on The Rational Use of Drugs*, 1985). Bu tanıma göre güvenli ilaç seçerken göz önünde bulundurulması gereken koşullar; teşhisin doğru konulması, tedavide ilaç gerekip gerekmediğine karar verilmesi, ilaçların etki mekanizmalarının, yan etkilerinin ve etkileşimlerinin bilinmesi, hastaya uygun dozun ayarlanması, hasta uyumunun dikkate alınması, tedavi maliyetinin değerlendirilmesi, ilacın kolay bulunabilirliği olarak sıralanmaktadır.

Gebelik ve sonrasında meydana gelen ağız ve diş hastalıkları uluslararası önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Dünyada ortalama her iki hamile kadından biri diş ağrılarından etkilenmektedir. Bu ağrılar pulpal ve /veya periapikal kökenli enfeksiyonlardan kaynaklanabilir. (da Silva & Vettore, 2016; Geevarghese, Baskaradoss, & Sarma, 2017).

Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde meydana gelen enfeksiyonlar sadece anne için değil aynı zamanda çocuk için de hayati riskler barındırabilir. Çocukta kromozomal anomaliler ve immünolojik hastalıklarla birlikte, gebelikte ilk üç ayda meydana gelen bir enfeksiyon düşük için en önemli nedeni oluşturur(Mylonas, Bauerfeind, & Friese, 2005). İkinci ve üçüncü, üç aylar da meydana gelen enfeksiyonlar ise erken doğum için önemli bir neden teşkil etmektedir(Mylonas, 2011a).

Birçok hamile kadın, doğmamış çocuk üzerindeki olası potansiyel zararlı etkileri nedeniyle antibiyotik kullanma konusunda çok temkinlidir. Ancak antibiyotiklerin, endikasyonu olan hastalarda özellikle de yeterli dozda kullanılması tam olarak çocuğun da korunması için hayati önem teşkil etmektedir (Mylonas, 2011a).

American Dental Association, American College of Obstetricians and Gynecologists ile iş birliği içinde 2012’de bir konsensüs bildirisi geliştirdi ve 2019’da yeniden onaylandı. Bildiri de, sağlıklı bir gebeliğin kritik bir bileşeni olarak, odontojenik enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimi de dahil olmak üzere, zamanında ve uygun ağız sağlığı bakımının önemini vurgulamaktadır. Diş tedavisinin hamile kadınlara tüm trimesterlerde güvenle uygulanabileceğini belirtmektedir (Dellinger & Livingston, 2006). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), diş çekimi, kök kanal tedavileri veya restorasyonlar gibi acil durum tedavilerinin hamilelik sırasında güvenli bir şekilde uygulanabileceği ve tedaviyi geciktirmenin daha büyük sorunlara yol açabileceği konusunda hemfikirdir (Komitesi, 2017; Mark, 2018). Buna rağmen, birçok diş hekimi hamilelik sırasında ağız ve diş sağlığı hizmeti vermekten kaçınmaktadır. Bunun nedenlerinden bazıları, ilaçların güvenlik profili hakkında bir

fikir birliğine varılmamasına ve dava edilme korkusuna atfedilebilir. Var olan temel verilerin çoğu, hayvan modellerinden çıkarılmış veya geriye dönük popülasyona dayalı verilerle sınırlıdır. Prospektif çalışmaların çoğu gözlemsel olup fetal anomaliler gibi nadir olayları belirleme konusunda yetersizdir. Bununla birlikte, plasebo kontrollü randomize çalışmaların etik olmadığı düşünüldüğünden, hamilelik sırasında antibiyotik kullanımının güvenliğine ilişkin çalışmalar vaka kontrol ve kohort çalışmalarına dayanmaktadır. Ancak var olan bilgi ve deneyimlere göre mevcut antibiyotiklerin birçoğu doğru endikasyon ve dozda kullanıldığında anne karnındaki bebeğe ciddi bir zarar vermemektedir (Haas & Maschmeyer, 2008).

#### Gıda ve ilaç dairesi(FDA) ilaç kategorileri

| Kategori | Tanım   | Örnekler  |
|----------|---|---|
| A        | Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir   | Prenatal vitaminler   |
| B        | 1-Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yeteri kadar yoktur.<br>2- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenite göstermesine rağmen insanlarda henüz bu etki görülmemiş. | Lidokain, prilokain, etidokain, asetaminofen, penisilin, sefalosporinler, klindamisin, metronidazol, eritromisin, azitromisin |
| C        | Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır  | Benzokain, artikain, bupivakain, mepivakain, klaritromisin, florokinolonlar, deksametazon, metil prednizolon                  |
| D        | Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılamaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilir ilaçlardır  | Tetrasiklinler, prednizolon, benzodiazepinler   |
| X        | Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır   |   |
| N        | FDA, ilacı henüz belirli bir gebelik kategorisine göre düşünmedi.   |   |

İbuprofen, aspirin ve naproksen gibi steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, birinci ve ikinci trimesterde B kategorisi ve üçüncü trimesterde kategori D'dir.

### Hamilelikte Meydana Gelen Yaygın Ağız Ve Diş Sağlığı Problemleri

**1-Hamilelik Gingiviti:** Diş eti iltihabı hamilelik sırasında meydana gelen en yaygın hastalıklardan biridir. Yaklaşık olarak hamile kadınların %60-75 etkilemektedir (Hughes, 2010). Diş etinde artmış ödem, kızarıklık, hiperplazi ve kanama ile karakterize bir hastalıktır. Diş eti enflamasyonu genellikle hamileliğin 2. ve 3. Üç aylarında daha çok görülmekle birlikte gebeliğin sonuna doğru ve doğumla birlikte hormonal değişikliklerin normale dönmesi ile azalmaktadır. Histolojik açıdan incelendiğinde hamilelik gingivitisinin diğer gingivitisler ile herhangi bir fark yoktur. Fakat diş taşları ve bakteriyel plak gibi lokal iritanlara karşı hamilelik döneminde vücudumuz daha fazla hassastır. Bunun başlıca nedenleri olarak hamilelikte meydana gelen artmış östrojen ve progesteron hormonları gösterilmektedir (Zachariasen, 1993). Hamilelik dönemindeki bu iritanlara karşı vücut cevabının şiddeti direkt olarak bu hormonların seviyesine bağlıdır.

Sex hormonları bu etkileri vücudumuzun immün sistemini etkileyerek meydana getirmektedir. Bu hormonlar nötrofil kemotaksisini, fagositozun yanı sıra T hücrelerini ve antikor yanıtını baskılayarak meydana getirir (Raber-Durlacher, Leene, Palmer-Bouva, Raber, & Abraham-Inpijn, 1993).



Resim 1 (Bhaskar & Jacoway, 1966).



**2-Hamilelik Tümörü:** Gebelik tümörü, epulis gravidarum veya gebelik granülomu olarak farklı isimlerle anılan tümör benzeri diş eti büyümesi hamilelik döneminde meydana gelebilir. Genellikle hamileliğin 2. Ve 3. Üç aylarında %0.2 ile 9.6 arasında bir sıklıkla hamile hastalarda gözlenmektedir (Arafat, 1974). Hamilelik sırasında ortaya çıkan iyi huylu hiperplastik bir diş eti lezyonudur. Klinik ve histolojik olarak gebe olmayan kadın veya erkeklerde ortaya çıkan piyojenik granülomlardan ayırt edilemez. Gebelik tümörü, çoğunlukla ön maksiller dişler arasındaki diş etinde görülen tümör benzeri bir büyümedir. Dişeti en sık tutulan bölgedir, ancak dil, dudaklar, damak ve oral mukoza da tutulabilir (Bhaskar & Jacoway, 1966). Hamilelik tümörünün meydana geldiği bölgede genellikle kötü ağız hijyeni ve diş taşları sıklıkla bulunmaktadır.



*Resim 2. Hamilelik tümörü*

**3-Çürük:** Dişlerin çürümesi ve gebelik arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır. Ancak gebeliğin sonlarına doğru ve emzirme döneminde tükürük bileşimindeki değişiklikler geçici olarak erozyona ve diş çürüğüne yatkınlık yaratabilir. Bununla birlikte, diş çürüğü insidansının hamilelik sırasında veya doğumdan hemen sonra arttığını gösteren kesin veriler bulunmamaktadır. Ancak daha önce var olan tedavi edilmemiş çürükler muhtemelen ilerleyecektir (Hughes, 2010).

**4-Kserostomi:** Hamilelikte bazı kadınlarda gecici ağız kuruluğu yaşayabilir. Bunun olası en önemli nedeni hamilelik döneminde meydana gelen hormonal değişikliklerin bir sonucudur. Ağız kuruluğundan korunmak için sık sık su tüketilmeli ve daha az şeker içeren gıdalarla beslenilmeli (Steinberg, Minsk, Gluch, & Giorgio, 2008).

## Antibiyotikler

### *1-Penisilinler ve sefalosporinler*

Penisilinler günümüzde en etkili olarak kullanılan antibiyotik grubudur. *Penisilinler* spesifik olarak bakteri hücre duvarı sentezini engelleyerek etki gösteren,  $\beta$  -laktam antibiyotik sınıfına aittir. *Aminopenisilinler* *ayrıca bir  $\beta$  -laktam inhibitörü* (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile kombinasyon halinde de mevcuttur. Penisilinler ve  $\beta$  -laktam inhibitörleri, plasenta bariyerini geçerek fetal kan dolaşımı ve amniyotik sıvıda saptanmaya yetecek miktarlarda fetüse ulaşabilir (Schaefer, Spielmann, & Vetter, 2001). Terapötik dozlarda, penisilinler insanlarda pratik olarak hiçbir toksisiteye sahip değildir (Mylonas, 2011a). Bugüne kadar, hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda penisilinlerin herhangi bir malformasyonu veya diğer istenmeyen yan etkileri bildirilmemiştir (Dencker et al., 2002). Penisilin ile ilişkili yan etkiler çok az görülmekle beraber bazen ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, özellikle deri döküntülerini (hastaların %5-10'unu etkiler) ve anafilaktik şok görülebilmektedir. Gastrointestinal sistemde ise bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkileri bildirilmiştir (Neumann & Vetter, 2019; Simon & Stille, 2000).

Sefalosporinler de bir  $\beta$  -laktam halka yapısına sahiptir. Tüm sefalosporinler bakteri hücre duvarının biyosentezini inhibe ederek bakterisidal etkiler gösterir. Sefalosporinlerin farmakokinetik profili penisilinlere benzerdir. Sefalosporinler de plasentadan geçebilir ve amniyotik sıvıda bakterisidal konsantrasyonlarda saptanabilir. Sefotetan başta olmak üzere ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavi edilen hastalarda immün hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir (Garratty, Leger, & Arndt, 1999).

### *2-Makrolidler*

Makrolidler, bakteri 50S ribozomal alt birimine geri dönüşümlü bağlanarak protein sentezini inhibe eden bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Boyutları nedeniyle, düşük miktarda da olsa makrolidler fetüse ulaşabilir (K Friese & Melchert, 2002). Makrolidler ağırlıklı olarak gram pozitif kokları, klamidy, mikoplazma lejyonella ve coxilella, bartonella gibi birçok mikobakteri tedavisinde penisilin allerjisi olan kişilerde alternatif olarak kullanılır (Mylonas, 2011b). Diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan makrolidler eritromisin(kategori B), azitromisin (kategori B) ve klaritromisin (kategori C) dir. Makrolid kullanımı daha önce yenidoğanda kardiyovasküler kusurlarla ilişkilendirilmişti, ancak bu bulgular sonraki bir çalışma tarafından çürütüldü (Bérard, Sheehy, Zhao, & Nordeng, 2015). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında ise, makrolidlerin doğum öncesi kullanımının düşük yapma, serebral palsy/epilepsi ve gastrointestinal malformasyon riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (Fan, Li, Wijlaars,

& Gilbert, 2019). Bu bilgiler ışığında yeni çalışmalar yapılana kadar diğer antibiyotikleri kullanmak daha mantıklı olacaktır.

### **3-Klindamisin**

Bu ilaç sıklıkla beta-laktama karşı daha önceden aşırı duyarlılığı olan hastalarda uygulanır. Bu kategorinin güvenliliği hakkında yeterli klinik çalışmalar yoktur. Klindamisin birçok vücut dokusuna yaygın olarak dağılır ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%92-94) (Muanda, Sheehy, & Bérard, 2017). İlk üç aylık dönemde klindamisine maruz kalmış 647 yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışma, ilaç ile konjenital kusurlar arasında bir ilişki saptanmamıştır (Florio, DeZorzi, Williams, Swearingen, & Magalski, 2021). Klindamisin, gram-pozitif bakterilere karşı yüksek düzeyde etkinliğe ek olarak (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) hariç), tüm anaerobik bakterilerin yanı sıra actinomyces ve nocardia'ya karşı da etkilidir (Mylonas, 2011a).

### **4-Aminoglikozidler**

Aminoglikozitler, gram-negatif bakterileri hedef alan dar spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerdir. Bu antibiyotik grubu gentamisin, amikasin, kanamisin, neomisin, netilmisin, spektinomisin, paromomisin, streptomisin ve tobramisin içerir (Klaus Friese, Mörrike, Neumann, Windorfer, & Kleinebrecht, 2016). Aminoglikozidler plasentayı geçer ve özellikle gebeliğin ilk trimesterinde uygulanırsa toksisiteye neden olabilir. Gebeliğin ilk üç aylık dönemde streptomisin kullanımıyla birlikte geri dönüşümsüz iki taraflı konjenital sağırılığa ilişkin vaka bildirimleri mevcuttur (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2012). Bu tür yan etkilerden dolayı FDA ilaç kategorisi D olarak belirtilmiştir.

### **5-Metronidazol ve türevleri**

Metronidazol ve diğer nitroimidazoller DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Bu antibiyotik grubu, bacteroides fragilis ve protozoanlar (amipler ve lamblia) dahil olmak üzere anaerobik bakterileri hedefler.

Metronidazol Gebelik Kategorisi B olarak sınıflandırılır; ancak gebeliğin ilk üç ayında kullanımı kontrendikedir (Briggs et al., 2012). Oral ve intravenöz uygulamayı takiben, gelişmekte olan embriyodaki metronidazol konsantrasyonu sıklıkla annedekinden daha yüksek seviyelere ulaşır (K Friese & Melchert, 2002). Tarihsel olarak, hayvan çalışmalarından elde edilen verilere dayalı olarak metronidazolün mutajenik ve karsinojenik potansiyeline ilişkin endişeler vardı; ancak bunlar insan çalışmalarında doğrulanmamıştır (Rustia & Shubik, 1979).

## KAYNAKÇA

- Arafat, A. (1974). The prevalence of pyogenic granuloma in pregnant women. *Journal of the Baltimore College of Dental Surgery*, 29(2), 64-70.
- Bérard, A., Sheehy, O., Zhao, J. P., & Nordeng, H. (2015). Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 24(12), 1241-1248.
- Bhaskar, S., & Jacoway, J. (1966). Pyogenic granuloma--clinical features, incidence, histology, and result of treatment: report of 242 cases. *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*, 24(5), 391-398.
- Briggs, G. G., Freeman, R. K., & Yaffe, S. J. (2012). *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Conference of Experts on The Rational Use of Drugs*. (1985). Paper presented at the 1. World Health Organization (WHO). Conference of Experts on The Rational Use of Drugs. World Health Organization 1985, Nairobi, Kenya.
- da Silva, A. N., & Vettore, M. (2016). Sense of coherence modifies the association between untreated dental caries and dental pain in low-social status women. *Community Dent Health*, 33(1), 54-60.
- Dellinger, T. M., & Livingston, H. M. (2006). Pregnancy: physiologic changes and considerations for dental patients. *Dental Clinics*, 50(4), 677-697.
- Dencker, B., Larsen, H., Jensen, E., Schönheyder, H., Nielsen, G., & Sørensen, H. T. (2002). Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clinical microbiology and infection*, 8(4), 196-201.
- Fan, H., Li, L., Wijlaars, L., & Gilbert, R. E. (2019). Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14(2), e0212212.
- Florio, K. L., DeZorzi, C., Williams, E., Swearingen, K., & Magalski, A. (2021). Cardiovascular medications in pregnancy: a primer. *Cardiology clinics*, 39(1), 33-54.
- Friese, K., & Melchert, F. (2002). Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde. *Lernmaterialien*. Wissenschaftliche Verlagsges.
- Friese, K., Mörike, K., Neumann, G., Windorfer, A., & Kleinebrecht, J. (2016). *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit: ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker*: Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Garratty, G., Leger, R. M., & Arndt, P. A. (1999). Severe immune hemolytic anemia associated with prophylactic use of cefotetan in obstetric and gynecologic procedures. *American journal of obstetrics and gynecology*, 181(1), 103-104.

- Geevarghese, A., Baskaradoss, J. K., & Sarma, P. S. (2017). Oral health-related quality of life and periodontal status of pregnant women. *Maternal and child health journal*, 21(8), 1634-1642.
- Haas, A., & Maschmeyer, G. (2008). Antibiotic therapy in pregnancy. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 133(11), 511-515.
- Hughes, D. (2010). Oral health during pregnancy and early childhood: barriers to care and how to address them. *Journal of the California Dental Association*, 38(9), 655-660.
- Komitesi, A. C. o. O. a. G. Y. H. A. K. İ. S. H. (2017). Retrieved from <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2013/08/oral-health-care-during-pregnancy-and-through-the-lifespan>
- Mark, A. M. (2018). Dental care during pregnancy. *The Journal of the American Dental Association*, 149(11), 1001.
- Muanda, F. T., Sheehy, O., & Bérard, A. (2017). Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Cmaj*, 189(17), E625-E633.
- Mylonas, I. (2011a). Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(1), 7-18. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1646-3>. doi:10.1007/s00404-010-1646-3
- Mylonas, I. (2011b). Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283, 7-18.
- Mylonas, I., Bauerfeind, I., & Friese, K. (2005). Impfungen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 38(9), 771-779.
- Neumann, G., & Vetter, K. (2019). Medicaments and drugs during pregnancy. *Der Gynäkologe*, 52, 547-560.
- Raber-Durlacher, J., Leene, W., Palmer-Bouva, C., Raber, J., & Abraham-Inpijn, L. (1993). Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *Journal of periodontology*, 64(3), 211-218.
- Rustia, M., & Shubik, P. (1979). Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas: MRC (WI) BR rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 63(3), 863-868.
- Schaefer, C., Spielmann, H., & Vetter, K. (2001). *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*: Urban & Fischer München Jena.
- Simon, C., & Stille, W. (2000). Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 10. Aufl. *Schattauer, Stuttgart New York*.
- Steinberg, B. J., Minsk, L., Gluch, J. I., & Giorgio, S. K. (2008). Women's oral health issues. *Women's health in clinical practice: A handbook for primary care*, 273-293.

Zachariassen, R. D. (1993). The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. *Women & health*, 20(2), 21-30.



## BÖLÜM 14

### İMLANT YÜKLEME PROTOKOLLERİ

*Serap SASA<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Uzm. Dt. Özel Kayseri Hospitadent Diş Hastanesi, Kocasinan/Kayseri, Türkiye dt.serapsasa@gmail.com ORCID ID: 0009-0004-9802-6336

1970'li yıllarda başlayan ve diş hekimliğinde gittikçe popülerlik kazanan implant uygulamaları hasta isteklerine paralel olarak klinik pratiğinde kullanımı yaygınlaşmıştır (Branemark, 1977; Brånemark, at al., 1969). Brånemark tarafından osseointegrasyon kavramının tanıtılmasıyla dental implantlar bilimsel bir zemine oturtulmuş, zamanla değişim ve gelişim sürecinden geçmiştir. İlk implant uygulamalarında osseointegrasyonun sağlanması optimal iyileşmenin sağlanması için cerrahi operasyondan 3-6 ay kadar bir sürenin beklenmesi gerektiği savunulmuştur (Adell, Lekholm, Rockler, & Brånemark, 1981). Bu yaklaşımın nedeni implant üzerinde oluşabilecek kuvvetlerin implantta mikro hareket oluşmasına neden olacağı düşüncesi idi. 100  $\mu\text{m}$ 'lik bir hareket; iyileşmede osseointegrasyon yerine fibröz integrasyon oluşturacağı, hatta 150  $\mu\text{m}$ 'lik harekette fibröz bir bağlantı oluşabileceği düşünülmekteydi (Szmukler, Salama, Reingewirtz, & Dubruille, 1998). Daha sonraki yıllarda 50  $\mu\text{m}$ 'lik mikro hareketlerin iyileşme sırasında osseointegrasyon oluşumunu engellemediği hatta belirli seviyenin altındaki hareketlerin iyileşmeye pozitif katkı sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

Yapılan bir hayvan çalışmasında iki farklı implanttan biri kemiğe gömülmüş, diğeri ise 9 mm kalacak şekilde açıkta bırakılmıştır (Atieh, & Shahmiri, 2013). Histolojik çalışma sonucunda gömülen implantlarda kemik apozisyonu izlenirken, gömülmeyen implantların apikal bölgelerinde bağ dokusu olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar implantın açıkta bırakılması ve dış uyaranlara maruz bırakılması sonucu implantla kemik arasında fibröz bağ doku oluştuğunu düşünmüşler ve başlangıçta implantların gömülmesinin rijit fiksasyonu sağlayacağını ileri sürmüşlerdir (Akagawa, Hashimoto, Kondo, Satomi, & Tsuru, 1986). Ancak, geç yükleme protokollerinde, kemik iyileşmesini engellemek için geçici protezin 2 hafta kullanılmaması, geçici protezin kullanımı sırasında oluşan ağrı, çiğneme zorluğu ve ikinci cerrahi operasyona ihtiyaç duyulması gibi bazı klinik problemlerin oluşmasına neden olmuştur (Schnitman, at al., 1997).

İmplant çevresinde kemik remodelasyonu üç kısımdan oluşur (Albrektsson, Brånemark, Hansson, & Lindström, 1981; Garg, 1999).

**Osseofilik Faz:** İmplantın yerleştirilmesini takiben inflamatuvar fazın 3. gününde vasküler olay başlar üçüncü haftada ise vasküler ağ oluşur. Kemiğin endosteal yüzeyinden osteoblast emigrasyonu ve ossifikasyon ilk hafta gözlemlenir. Bu faz bir ay sürer.

**Osseokondüktif Faz:** Üçüncü ayda fibrokartilojenöz kallus kemiğe dönüşür. İmplant yerleştirilmesini takiben 4 ay sonunda implant yüzeyi kemikle kaplanır.



**Osseoadaptif Faz:** implant yerleştirilmesini takiben 4. ayda başlayıp implantların yüklenmesine kadar devam eden fazdır. Bu fazda implant yüklendiğinde, implant çevresinde kemik kaybı veya kazancı gözlenmez (Albrektsson, 1981).

Osseointegrasyona etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; implant materyali, implantın yüzey özellikleri ve dizaynı, cerrahi teknik, kemiğin kalitesi, ve yükleme protokolleridir (Garg, 1999). Primer ve sekonder stabilite osseointegrasyonun indirekt göstergeleridir ve implant çevre dokularıyla ilgili bilgi verip uzun dönem başarıda oldukça önemli parametrelerdir. Cerrahi işlemin hemen ardından implantta mikro hareket olmaksızın rijit fiksasyonun oluşmasıyla elde edilen stabilite primer stabilitedir (Meyer, at al., 2004). Mekanik olarak elde edilen bu ilk stabilite kortikal kemikle implant arasındadır. Primer stabilite kemiğin miktarı ve kalitesinden, cerrahi teknikten ve implantın dizaynından etkilenir. Sekonder stabilite kemiğin remodelasyonu ile oluşan biyolojik bir olaydır (Cochran, at al., 1998). Sekonder stabilitenin başarıyla oluşabilmesi için primer stabilite sağlanmış olmalıdır (Sennerby, L., & Roos, J. 1998). Primer stabiliteyi takiben elde edilen her değer sekonder stabilite ile ilgilidir. Sekonder stabilite primer stabiliteden farklı olarak daha çok spongios kemikle ilgilidir. Sekonder stabilite aynı zamanda yükleme zamanı için belirleyici bir faktördür. Primer stabilite zamanla azalırken sekonder stabilite zamanla artar (Raghavendra, Wood, & Taylor, 2005). 4. Hafta ile stabilite en düşük değerleri gösterir. Sekonder stabilite primer stabiliteden remodelasyonundan ve implantın yüzey özelliklerinden etkilenir (O'Sullivan, Sennerby., & Meredith, 2004).

## **DENTAL İMPLANTLARDA YÜKLEME PROTOKOLLERİ**

- İmmediat (Derhal) Yükleme Protokolü
- Erken Yükleme Protokolü
- Konvansiyonel (Geleneksel) Yükleme Protokolü
- Gecikmiş Yükleme Protokolü

### **1. İMMEDİAT (DERHAL) YÜKLEME PROTOKOLÜ**

İsviçrede 2003 yılında üçüncüsü düzenlenen ITI konsensus konferansında belirlenen kriterlere göre immediat yükleme protokolleri ilk 48 saat içerisinde oklüzyonun sağlandığı yükleme olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 4. ITI konsesundan çıkan kararlarda fikir birliğine varılarak 2003 yılı konsensus kararları modifiye edilmiş ve immediat yükleme cerrahiye takiben 1 hafta içerisinde implantların fonksiyonel olarak yüklenmesi şeklinde belirtilmiştir (Cochran, at. al., 2002). Yapılan bir çalışmada 94 adet implant diş çekimini takiben yerleştirilmiş ve hemen yüklenmiştir. Çalışma sonun-

da başarı oranı %85,2 olarak bildirilmiştir (Maló, Rangert, & Dvärstätter, 2000). Son zamanlarda özellikle tek diş implantların hemen yüklemesinin başarılı sonuçlar verdiği hatta çekim soketine yerleştirilen implantların da yüksek başarı oranlarına sahip olduğundan bahsedilmektedir (Chaushu, G., Chaushu, S., Tzohar, & Dayan, 2001).

İmmediat yüklemde oluşan osseointegrasyonun değerlendirilmesinde birçok hayvan çalışması da yapılmıştır. İlk yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Akagawa, at. al., 1986, Uthoff, 1973). Hemen yüklemenin iyileşme esnasında cerrahi travmayla oluşan nekrotik dokunun kemiğin iyileşmesini veya implant kemik arasında yeni kemik dokunun oluşumunu engelleyeceği düşünülmüştür (Albrektsson, 1981). Sonrasında yapılan hayvan çalışmaları, implant yüzey özelliklerinden bağımsız olarak immediat yüklemeye istenilen osseointegrasyonun sağlandığını göstermiştir (Lum, & Beirne, 1986; Evans, Mendez, & Caudill, 1996). Aslında hemen yüklemenin yapıldığı ilk çalışmalar implant çevresinde oluşan fibröz doku, immediat yüklemenin tam anlamıyla anlaşılmanış olması ve implant materyaliyle dizaynının yetersizliğinden dolayı bu sonuçlar tartışmalıdır (Rosenlicht, 1993; Hodosh, Povar, & Shklar, 1969). Tek aşamalı implantların tanıtımı, implant yüzey sertliğinin geliştirilmesi, implant tasarımının gelişmesi, daha iyi bir kuvvet yönetimi immediat yüklem konseptini uygulanabilir kılmıştır (Salama, Rose, Salama, & Betts, 1995; Randow, at. al., 1999; Colomina, 2001). Ancak belirli ilkelere uyarak klinik olarak öngörülebilir sonuçlara ulaşılabilir.

## 1.1. HEMEN YÜKLEMEDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

- Cerrahi faktörler
- İmplant ile ilgili faktörler
- Oklüzyonu etkileyen faktörler
- Hasta ile ilgili faktörler

### 1.1.1. CERRAHİ FAKTÖRLER

#### Primer Stabilite

Hemen yüklemde tüm faktörler arasında en önemli faktör primer stabilitenin sağlanmasıdır (Roberts, at. al., 1984). Üst çeneye bikortikal olarak yerleştirilen implantların monokortikal yerleştirilenlere kıyasla dört kat daha başarılı olduğu belirtilmiştir. Ancak uygun olmayan okluzal kuvvetler ve protetik uyumsuzluk da sonuçları etkileyeceğinden veriler dikkatli yorumlanmalıdır. Biyomekanik açıdan yüzey alanı daha çok kortikal kemikle temasta olmasından dolayı bikortikal yerleştirme kavramı önem kazanır. Primer stabilite sağlandığında ve uygun üst yapı planı uygulan-

dığında immediat yükleme konsepti uygun bir tedavi yöntemidir. Primer stabilitenin yeteri kadar sağlanmadığı ya da primer stabilizasyonun yetersiz olduğu durumlarda iyileşme süresinin beklendiği geleneksel yöntem uygulanmalıdır (Ivanoff, at. al., 2000).

### **Cerrahi Teknik**

İmplantın cerrahi olarak özenle yerleştirilmesi, uygulanan tedavi protokolünden bağımsız cerrahi tekniğin en önemli unsurudur. Cerrahi travma ile termal yaralanma osteonekroza ve implantın çevresinde fibröz enkapsülasyon oluşmasına neden olur (Satomi, Akagawa, Nikai, & Tsuru, 1988). Birbirinden bağımsız olarak yetersiz soğutma, hızın ve kuvvetin artması drilllemede ısı ve buna bağlı kemikte hasar oluşur (Eriksson, at. al.,1984). 1 dakika içerisinde oluşan 47 °C üzerindeki sıcaklık kemikte nekroza sebep olmaktadır (Eriksson, & Albrektsson, 1983). Aynı zamanda osteotomi esnasında drille optimal kuvvet uygulanması implantlarda başarı kriterlerinden biridir. Ancak kuvvetin ve hızın eş zamanlı artması önemli bir ısı artışına sebep olmadan etkili bir kesme sağlar. Kemikte ısı artışına neden olan diğer faktörler prepere edilen kemik miktarı ve özelliği, drillerin keskinliği ve dizaynı, osteotomi derinliği ve kortikal kemikteki değişikliklerdir (Babbush, & Shimura, 1993; Matthews, & Hirsch, 1972). Uygun cerrahi ve protetik yöntem izlendiğinde, immediat yükleme, geleneksel yöntemle yapılan implantlarla kıyaslandığında krestal kemik kaybı normal aralıkta izlenmiştir (Randow, at. al., 1999). İmmediat yüklemede krestal kemik kaybı 0,14 mm olarak gözlenirken 6-18 ay beklenerek konvansiyonel yükleme yapılan implantlarda ise 0,07 mm krestal kemik kaybı olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada tek implantların immediat yüklemelerinde 12 ay sonunda 0,4 mm ortalama krestal kemik değişimini bildirilmiştir. Başka bir çalışmada hemen yüklemenin yapıldığı implantlarda 30 aylık ortalama kemik kayıpları 0.6 mm olarak belirtilmiştir (Chow, at al., 2001). Son olarak implant başarısında elde edilen sonuçlar indirekt olarak cerrahın tecrübesinden etkilendiği bilinmelidir.

### **1.1.2. HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER**

#### **Kemik Kalitesi ve Miktarı**

İmplantı çevreleyen kemiğin iyileşme süreci Anjiyogenez, osteo-progenitör hücre emigrasyonu, süngerimsi kemik oluşumu, paralel fibrilli lameller kemik oluşumu ve kemiğin sekonder remodelasyonu şeklinde sıralanır. Atravmatik cerrahi ile implant yerleşiminden 6 hafta sonra implant çevresinde lameller kemik oluşumu gösterilmiştir (Tarnow, Emtiaz, & Classi, 1997). İmmediat yüklemeyi inceleyen çalışmalar kemik implant arayüzünde direkt bir temas ve implant çevresinde de kaliteli kemiğin varlığını göstermiştir ( Piattelli, at al., 1993; Romanos, at al.,2001).

Histolojik sonuçlar hemen yüklemenin başarısından bahsetse de klinik çalışma sonuçlarında hala soru işaretleri bulunmaktadır. Hemen yüklemenin klinik olarak uygulanıp başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için mevcut kemiğin kalitesi önem taşımaktadır (Romanos, at al.,2001). Yoğun kompakt kemik varlığında implantların başlangıç stabilitesini sağlamak daha kolaydır bu sayede implantlar erken dönem yüklerine daha dayanıklıdır. Rezonans Frekans Analizi (RFA) yoğun kemiğe yerleştirilen implantların yerleştirildikleri zamanki stabilitesinin postoperatif 3-4 aylardaki stabiliteyle benzer olduğunu göstermiştir (Friberg, Ekstubb, Mellström, & Sennerby, 2001). İnterforaminal bölgeye yerleştirilen implantlarda elde edilen sonuçlar hemen yüklemeyi destekler niteliktedir.

Konvansiyonel implant cerrahisinin ardından gerçekleşen implant başarısızlıklarının en önemli sebebi kemik kalitesinin yetersiz olmasıdır (DeAngelis, 1970). Retrospektif bir çalışma farklı yoğunluktaki kemiklere yerleştirilen 1054 implantın başarısı değerlendirilmiş, tip 1 ve tip 3 kemiğe yerleştirilen implantlarda kayıp %3 iken zayıf medüller yapı ve ince kortikal kemiğe yerleştirilen implantlardaki kayıp ise %35 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle yüksek kemik kalitesi ve bu sayede olumlu mekanik özelliklerinin olduğu maksiller anterior bölgede hemen yükleme çalışmaları daha çok yapılmıştır (Piattelli, at al.,1993). Literatüre bakıldığında bu bölgedeki kemiğin D 1 ve D 2 tipte olduğu görülmüştür (Misch, C. E. 1999). Zayıf trabeküler kemik tüm implant çeşitleri için rijit bir fiksasyonun sağlanmasını zorlaştırdığından bu tip kemik varlığında hemen yüklemekten kaçınılmalıdır. Bazı çalışmalar hemen yükleme için arklar arasında başarı farkı bulunmadığından bahsetmiştir. 44 Bir olgu serisinde 96 implant mandibulaya, 44 implant maksillaya yerleştirilmiş, sırası ile %97,9 ve %95,5 başarı oranı elde edilmiştir. Çok merkezli başka bir çalışmada 93 hastada (142 implant) tek ve parçalı sabit protez yapılmış yine arklar arasında başarı açısından fark saptanmamıştır (Buchs, Levine, & Moy, 2001). Mevcut bilgiler doğrultusunda immedat yüklemeye temel gereklilik implantın yerleştirildiği ark ya da bölgeden çok primer stabilizasyonun sağlanabilmesidir. Kemiğin iyileşmesi hiperparatiroidizm, osteopöroz veya osteopeni gibi metabolik hastalıklardan etkilenir ( Riggs, & Melton III 1986). Yapılan hayvan çalışmaları osteoprotik deneklerde implant çevresinde yetersiz kemik oluşumunu bildirirse de, insan çalışmalarında osteopöroz tanısı konulan deneklerde uzun bir iyileşme süresi sağlandığında implantlarda uzun yıllar klinik sağkalım rapor edilmiştir (Mori, Manabe, Kurachi & Nagmo 1997; Friberg, at al., 2001). Ancak yine de implant cerrahisi öncesi tıbbi konsültasyon alınmalı olası riskler hakkında hastaya bilgi verilmelidir.

### 1.1.3. İMPLANT İLE İLGİLİ FAKTÖRLER

İmplant başarısında implantın dizaynı ve konfigürasyonunun gerekliliği uzun zamandır kabul edilmiştir. Fonsiyonel yüzey alanını arttırmada

implantın dizaynı, implantın çap ve uzunluğundan daha fazla etkilidir. Literatürde implantlardaki yivler yüzey alanını arttırdığından bu sayede mekanik tutuculuklarının ve basınç transferinin iyi olduğundan bahsedilmiştir (Wolfe, & Hobkirk, 1989). Vida tasarımı mikro hareketliliği minimize eder aynı zamanda immediat yüklemeye için gerekli olan primer stabiliteyi katkıda bulunur (Misch, 1998). Yapılan çalışmalar yivli implantlar hemen yüklenmelerine rağmen implant kemik arayüzünde fibrötik dokunun oluşmadığını raporlamışlardır (Wolfe, & Hobkirk, 1989). Bununla birlikte implant yiv dizaynının fonksiyonel yükleme esnasında remodeling miktarını etkilediği görülmüştür. V şekilli yivlerin kemiğe kare şekilli yivlere göre makaslama kuvvetinde 10 kat artışa sebep olduğu belirtilmiştir. Kemik baskı şeklindeki kuvvetlere karşı daha dayanıklıyken makaslama kuvvetlerine karşı daha zayıftır. İmplant yiv şekli ve dizaynı cerrahi travma kaynaklı kemik onarımı esnasında hemen yüklemenin risklerini azaltmaktadır. Mekanik tutuculuk avantajı sayesinde immediat yüklemeye yivli implantların kullanımı önerilirken gecikmiş yüklemeye silindirik implantların başarılı sonuçlar vermektedir. Silindir şeklindeki implantlar sürtünme kuvvetlerine ve vertikal hareketlere daha az dirençlidirler bu da primer stabiliteyi azaltacağından immediat yüklemeyi riskli kılar.

### **İmplant Yüzey Kaplaması**

Sert yüzeye sahip implantlar kemik implant kontakt alanında anlamlı bir artış sağlamaktadır. 99 Sert yüzeyli implantlara iletilen sürtünme kuvveti yumuşak yüzeye sahip implantlara göre 5 kat fazladır. Aynı zamanda sert yüzeyli implantlar sökülürken yumuşak yüzeyli implantlara göre daha büyük kuvvet uygulanır (Trisi, Rao, & Rebaudi, 1999). Tüm bunlara rağmen, farklı yüzey tipleri analiz edildiğinde immediat yüklemenin yapıldığı hayvan ve insan çalışmalarında anlamlı bir fark görülmemiştir (Piattelli, at al.,1993).

### **İmplant Uzunluğu**

İmmediat yükleme konsepti implantın uzunluğundan etkilenebilir. Silindirik şekildeki implantların her 3 mm'lik boy artışında implant yüzey alanı %20-30 kadar artar (Misch, 1998). Yapılan bir çalışmada 10 mm'den kısa boyuttaki implant kullanılarak yapılan erken yüklemelerin %50'sinde kayıp olduğu bildirilmiştir. 10 Birçok çalışmada 10 mm'den daha uzun implantların hemen yüklemenin başarı oranını arttıracaklarını bildirmiştir (Tarnow, at al., 1997, Horiuchi, Uchida, Yamamoto, & Sugimura, 2000). Bazı araştırmacıların da 4 mm'den geniş çaplı ve 14 mm'den daha uzun implant kullanımında hemen yüklemenin başarısına katkıda bulunacağına dair çelişkili düşünceleri vardır (Chiapasco, at al., 1997)

### 1.1.4. OKLÜZYONA BAĞLI FAKTÖRLER

İmmediat yüklemenin başarı kriterlerinden biri de fonksiyonel kuvvetlerin varlığıdır. Bir çalışmada iki aşamalı cerrahideki krestal kemik kaybının, tek aşamalı cerrahi protokolle kıyaslandığında daha düşük olduğu belirtilmiştir (Sagara, at. al., 1993). İmplant üzerine gelen kuvvetlerin yönü kemik remodelasyon oranını etkilemektedir. Araştırma sonuçları aksiyal kuvvetlerin horizontal ve oblik kuvvetlere kıyasla implant çevresinde daha fazla lameller kemik oluşumu sağladığını göstermiştir. Bu sebeplerle bruksizm gibi aşırı okluzal yüklere sebep olan parafonksiyonel alışkanlıklar hemen yükleme için kontrendikasyon kabul edilir. Bununla birlikte 161 implantın hemen yüklendiği bir çalışmada bruksizm kaynaklı tek bir implant kaybından bahsedilmiştir (Ganeles, Rosenberg, Holt, & Reichman, 2001). İmmediat yüklemelerde implanta gelen yıkıcı yük miktarını arttırdığı için kantilever uzantılarından kaçınılmalıdır (Albrektsson, at al., 1981).

Yapılan birçok çalışma ve elde edilen klinik gözlemlerin ve araştırmaların ışığında hemen yükleme kuralları aşağıdaki şekilde standardize edilmiştir;

- Hemen yükleme için implant uzunluğu en az 10 mm olmalıdır.
- Hemen yüklemeye, maksilla ve mandibulada yerleştirilen implantlar dengeli bir şekilde dağıtılıp çift taraflı splintleme etkisi oluşturulacak şekilde planlanma yapılmalıdır.
- Primer stabilite ve 40 N/cm'den fazla yerleştirme torku sağlanan implantlar yüklenmelidir.
- Yerleştirme torku ve uzunluğu istenen şekilde sağlanmadığında implantlar yüklenmemelidir.
- Geçici protezler kanat uzantıları içermemelidir.
- Rijit metal dökümlü, vida tutuculu geçici protezler pasif oturduğunda başarı sağlanılır.
- İyileşme döneminde geçici protezler çıkarılmamalıdır (Horiuchi, at al., 2000).

## 2. ERKEN YÜKLEME PROTOKOLÜ

Erken yükleme, hemen ve geç yükleme arasında geçen zamanda yapılan yüklemeye, Erken yükleme cerrahiden sonraki birinci hafta ile üç ay arasındaki yüklemeyi esas alır. İmmediat yükleme protokolü uygulandığında cerrahi yara iyileşmemiştir ve süturlar henüz yerindedir. Erken yüklemenin avantajları, geleneksel yükleme kadar uzun bir süre beklemeden implant destekli protez uygulanır ve immediat yüklemeye kıyasla peri-implant dokularda oluşabilecek travma ve kontaminasyon riskinin

azalmasıdır. Özellikle overdenture protezlerde cerrahi bölgenin akrilik monomer ve ölçü maddesiyle kontaminasyonu engellenir (Schimmel, at al., 2014). Literatürde farklı adlandırılan erken yüklemeler başlıca;

a. Erken Progresif Yükleme: İmplant cerrahisini takip eden 1-2 hafta içerisinde overdenture şeklinde hazırlanan protezlerin kullanılmaması veya kullanılırsa dahi implant çevresinde yük oluşturmamak için içlerinin boşaltılmasıyla uygulanmasıdır Bu yükleme protokolünde, daimi protezler 3-4. ayda uygulanır.

b. Erken Fonksiyonel Yükleme: Bu konsept, erken progresif yüklemenin ilk 2 haftalık dönemi benzerlik içerir. Farklı olarak erken fonksiyonel yüklemeye implant tutucu parça ve dayanakların üçüncü haftada yerleştirilmesidir (Attard, & Zarb, 2005).

### 3. KONVANSİYONEL YÜKLEME PROTOKOLÜ

Geleneksel yükleme konsepti implant tedavisi 3-6 aylık bir iyileşme periyodunu içermektedir. Dental implantlarda 1970'li yıllarda osseointegrasyon araştırılmaya başlanmış, Brene mark cerrahi işlem ardından alt çene için 3 ay ve üst çene için 6 aylık iyileşmenin tamamlanmasıyla protetik aşamalara geçilmesini önermiştir (Szmukler-Moncler, at al., 1998). Geleneksel yükleme, tüm protokoller içerisinde en uzun denenen ve en güvenilir yoldur. Uzun yıllardır yapılan çalışmalar klasik yükleme protokolünün kabul görmüş şartının implantların yerleştirildikten 2 ay sonra yüklenmesidir. Bu yüklemenin en büyük dezavantajı tedavi süresinin uzunluğudur. Hastaların protetik rehabilitasyonun bir an önce uygulanması talebi, estetik ve fonksiyonel gereksinimler erken ve immedat yükleme ile ilgili klinik çalışmaların artmasında etken olmuştur. İmmedat yükleme bölümünde bahsedilen tüm faktörler implant yükleme konseptine karar vermede etkindir. Klinik çalışmalarda klasik yükleme protokolünün terk edilebilebilmesi için önemli şartın primer stabilizasyonun sağlanması gerekliliğinden bahsedilmiştir. İmplant primer stabilitesinin değerlendirilmesi için günümüzde kabul görmüş, objektif yöntemler mevcuttur. Bunlar; implantın ilk yerleştirildiği torkun ölçülmesi ve Rezonans Frekans Analizidir (RFA). Rezonans frekans analizi implantın stabilizasyonunu rakamsal veriler ile belirten önemli bir gereçtir. 5. ITI Konferansında bildirilen önerelerde implant yükleme protokolü belirlenirken gerekli parametrelerden biri olan RFA'nde, immedat yükleme uygulanabilmesi için stabilite katsayı değerinin (ISQ) minimum 60-65 arasında olması gerektiği belirtilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda Lekholm ve Zarb'ın sınıflandırmasında Sınıf I, II ve III kemik kalitesindeki hastaların interforaminal bölgelerine uygulanan implantların erken yüklemelerinde başarılı sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır. Hem tek diş restorasyonlarda hem de tek parça bitirilen tam ark dişsiz hastaların hemen protetik rehabilitasyonun başarılı sonuçlar

verdiğini destekleyen birçok çalışma literatürde mevcuttur. Ancak yine de, başarısı kanıta dayalı ve genellikle başarılı sonuçlar sağlanan geç yükleme protokolünün terk edilmesi riskli ve zor bir karar gibi durmaktadır (Wakimoto, et al., 2012).

Bu bilgiler ışığında implantların yükleme protokollerine vakaya ve koşullara göre karar verilebileceği, tüm durumlarda 3-6 aylık sürenin beklenmesinin bir zorunluluk olmadığı sonucuna varılmıştır.

#### **4. GECİKMİŞ YÜKLEME PROTOKOLÜ**

İmplantın geleneksel yükleme zamanı olan 3-6 aylık zaman zarfından daha geç yüklenmesidir (Lindquist, Carlsson, & Jemt, 1996). Gecikmiş yükleme protokolü implant bölgesindeki herhangi bir problem kaynaklı yükleme zamanı geciktirilmesidir. İlgili alanda kemik osmentasyonu ve implant cerrahisinin eş zamanlı yapıldığı bazı durumlarda iyileşme gecikebilir (Attard, & Zarb, 2005).



## Kaynakça

- Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B. R. Å. N. E. M. A. R. K., & Brånemark, P. I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery*, 10(6), 387-416.
- Akagawa, Y., Hashimoto, M., Kondo, N., Satomi, K., Takata, T., & Tsuru, H. (1986). Initial bone-implant interfaces of submergible and supramergible endosseous single-crystal sapphire implants. *The Journal of prosthetic dentistry*, 55(1), 96-100.
- Albrektsson, T., Brånemark, P. I., Hansson, H. A., & Lindström, J. (1981). Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 52(2), 155-170.
- Arvidson, K., Bystedt, H., Frykholm, A., von Konow, L., & Lothigius, E. (1992). A 3-year clinical study of Astra dental implants in the treatment of edentulous mandibles. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 7(3).
- Åstrand, P., Almfeldt, I., Brunell, G., Hamp, S. E., Hellem, S., & Karlsson, U. (1996). Non-submerged implants in the treatment of the edentulous lower jaw. A 2-year longitudinal study. *Clinical Oral Implants Research*, 7(4), 337-344.
- Atieh, M. A., & Shahmiri, R. A. (2013). Evaluation of optimal taper of immediately loaded wide-diameter implants: a finite element analysis. *Journal of Oral Implantology*, 39(2), 123-132.
- Attard, N. J., & Zarb, G. A. (2005). Immediate and early implant loading protocols: a literature review of clinical studies. *The Journal of prosthetic dentistry*, 94(3), 242-258.
- Babbush, C. A., & Shimura, M. (1993). Five-year statistical and clinical observations with the IMZ two-stage osteointegrated implant system. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 8(3).
- Becker, W., Hujoel, P. P., Becker, B. E., & Willingham, H. (2000). Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *Journal of periodontology*, 71(4), 625-631.
- Brånemark, P. I., Breine, U., Adell, R., Hansson, B. O., Lindström, J., & Ohlsson, Å. (1969). Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 3(2), 81-100.
- Branemark, P. I. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. *Scad J Plast Reconstr Surg*, 16, 1-132.
- Buchs, A. U., Levine, L., & Moy, P. (2001). Preliminary report of immediately loaded Altiva Natural Tooth Replacement dental implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 3(2), 97-106.

- Chaushu, G., Chaushu, S., Tzohar, A., & Dayan, D. (2001). Immediate loading of single-tooth implants: immediate versus non-immediate implantation. A clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 16(2).
- Chiapasco, M., Gatti, C., Rossi, E., Haefliger, W., & Markwaldel, T. H. (1997). Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading: a retrospective multicenter study on 226 consecutive cases. *Clinical oral implants research*, 8(1), 48-57.
- Chow, J., Hui, E., Liu, J., Li, D., Wat, P., Li, W., ... & Law, H. (2001). The Hong Kong Bridge Protocol. Immediate loading of mandibular Brånemark fixtures using a fixed provisional prosthesis: preliminary results. *Clinical implant dentistry and related research*, 3(3), 166-174.
- Cochran, D. L., Buser, D., Ten Bruggenkate, C. M., Weingart, D., Taylor, T. M., Bernard, J. P., ... & Simpson, J. P. (2002). The use of reduced healing times on ITI® implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: Early results from clinical trials on ITI® SLA implants. *Clinical oral implants research*, 13(2), 144-153.
- Cochran, D. L., Schenk, R. K., Lussi, A., Higginbottom, F. L., & Buser, D. (1998). Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: A histometric study in the canine mandible. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials*, 40(1), 1-11.
- Colomina, L. E. (2001). Immediate loading of implant-fixed mandibular prostheses: a prospective 18-month follow-up clinical study—preliminary report. *Implant dentistry*, 10(1), 23-29.
- DeAngelis, V. (1970). Observations on the response of alveolar bone to orthodontic force. *American journal of orthodontics*, 58(3), 284-294.
- Eriksson, A. R., & Albrektsson, T. (1983). Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *The Journal of prosthetic dentistry*, 50(1), 101-107.
- Eriksson, A. R., Albrektsson, T., & Albrektsson, B. (1984). Heat caused by drilling cortical bone: temperature measured in vivo in patients and animals. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 55(6), 629-631.
- Evans, G. H., Mendez, A. J., & Caudill, R. F. (1996). Loaded and Nonloaded Titanium Versus Hydroxyapatite-Coated Threaded Implants in the Canine Mandible. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 11(3).
- Friberg, B., Sennerby, L., Linden, B., Gröndahl, K., & Lekholm, U. (1999). Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles: a clinical resonance frequency analysis study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 28(4), 266-272.
- Friberg, B., Ekestubbe, A., Mellström, D., & Sennerby, L. (2001). Brånemark

- implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clinical implant dentistry and related research*, 3(1), 50-56.
- Ganeles, J., Rosenberg, M. M., Holt, R. L., & Reichman, L. H. (2001). Immediate loading of implants with fixed restorations in the completely edentulous mandible: report of 27 patients from a private practice. *International journal of oral & maxillofacial implants*, 16(3).
- Garg, A. K. (1999). The future role of growth factors in bone grafting. *Dental implantology update*, 10(1), 5-7.
- Hodosh, M., Povar, M., & Shklar, G. (1969). The dental polymer implant concept. *The Journal of prosthetic dentistry*, 22(3), 371-380.
- Horiuchi, K., Uchida, H., Yamamoto, K., & Sugimura, M. (2000). Immediate loading of Brånemark system implants following placement in edentulous patients: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(6).
- Ivanoff, C. J., Gröndahl, K., Bergström, C., Lekholm, U., & Brånemark, P. I. (2000). Influence of bicortical or monocortical anchorage on maxillary implant stability: a 15-year retrospective study of Brånemark System implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(1).
- Lindquist, L. W., Carlsson, G. E., & Jemt, T. (1996). A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clinical oral implants research*, 7(4), 329-336.
- Lum, L. B., & Beirne, O. R. (1986). Viability of the retained bone core in the core-vent dental implant. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(5), 341-345.
- Maló, P., Rangert, B., & Dväsäter, L. (2000). Immediate function of Brånemark implants in the esthetic zone: a retrospective clinical study with 6 months to 4 years of follow-up. *Clinical implant dentistry and related research*, 2(3), 138-146.
- Matthews, L. S. & Hirsch, C. (1972). Temperatures measured in human cortical bone when drilling. *JBJS*, 54(2), 297-308
- Meyer, U., Joos, U., Mythili, J., Stamm, T., Hohoff, A., Fillies, T., ... & Wiesmann, H. P. (2004). Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. *Biomaterials*, 25(10), 1959-1967.
- Misch C. E. (1998). Bone Dentistry. A key determinant for clinical success. *Contemporary implant dentistry*, 1, 109-118.
- Misch, C. E. (1999). Prosthetic options in implant dentistry. *Contemporary implant dentistry*, 3, 105-126.
- Mori, H., Manabe, M., Kurachi, Y., & Nagumo, M. (1997). Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 55(4), 351-361.

- O'Sullivan, D., Sennerby, L., & Meredith, N. (2004). Influence of implant taper on the primary and secondary stability of osseointegrated titanium implants. *Clinical oral implants research*, 15(4), 474-480.
- Piattelli, A., Ruggeri, A., Franchi, M., Romasco, N., & Trisi, P. (1993). An histologic and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded non-submerged single implants in monkeys: a pilot study. *The Journal of oral implantology*, 19(4), 314-320.
- Raghavendra, S., Wood, M. C., & Taylor, T. D. (2005). Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20(3).
- Randow, K., Ericsson, L., Nilner, K., Petersson, A., & Glantz, P. O. (1999). Immediate functional loading of Brånemark dental implants. An 18-month clinical follow-up study. *Clinical Oral Implants Research*, 10(1), 8-15.
- Riggs, B. L., & Melton III, L. J. (1986). Involutional osteoporosis. *New England journal of medicine*, 314(26), 1676-1686. Roberts, W. E., Smith, R. K., Zilberman, Y., Mozsary, P. G., & Smith, R. S. (1984). Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *American journal of orthodontics*, 86(2), 95-111.
- Romanos, G., Toh, C. G., Siar, C. H., Swaminathan, D., Ong, A. H., Donath, K., ... & Nentwig, G. H. (2001). Peri-implant bone reactions to immediately loaded implants. An experimental study in monkeys. *Journal of periodontology*, 72(4), 506-511.
- Rosenlicht, J. L. (1993, August). Advanced surgical techniques in implant dentistry: contemporary applications of early techniques. In *The Journal of Dental Symposia* (Vol. 1, pp. 16-19).
- Sagara, M., Akagawa, Y., Nikai, H., & Tsuru, H. (1993). The effects of early occlusal loading on one-stage titanium alloy implants in beagle dogs: a pilot study. *The Journal of prosthetic dentistry*, 69(3), 281-288.
- Salama, H., Rose, L. F., Salama, M., & Betts, N. J. (1995). Immediate loading of bilaterally splinted titanium root-form implants in fixed prosthodontics--a technique reexamined: two case reports. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 15(4).
- Satomi, K., Akagawa, Y., Nikai, H., & Tsuru, H. (1988). Bone-implant interface structures after nontapping and tapping insertion of screw-type titanium alloy endosseous implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 59(3), 339-342.
- Schnitman, P. A., Wöhrle, P. S., Rubenstein, J. E., DaSilva, J. D., & Wang, N. H. (1997). Ten-year results for Brånemark implants immediately loaded with fixed prostheses at implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12(4).
- Schimmel, M., Srinivasan, M., Herrmann, F. R., & Mueller, F. (2014). Loading protocols for implant-supported overdentures in the edentulous jaw: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29.
- Sennerby, L., & Roos, J. (1998). Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *International Journal of Prosthodontics*, 11(5).
- Szmukler-Moncler, S., Salama, H., Reingewirtz, Y., & Dubruille, J. H. (1998). Timing of loading and effect of micromotion on bone–dental implant interface: review of experimental literature. *Journal of biomedical materials research*, 43(2), 192-203.
- Tarnow, D. P., Emtiaz, S., & Classi, A. (1997). Immediate loading of threaded implants at stage 1 surgery in edentulous arches: ten consecutive case reports with 1-to 5-year data. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12(3).
- Trisi, P., Rao, W., & Rebaudi, A. (1999). A histometric comparison of smooth and rough titanium implants in human low-density jawbone. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 14(5).
- Uhthoff, H. K. (1973). Mechanical factors influencing the holding power of screws in compact bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 55(3), 633-639.
- Wakimoto, M., Matsumura, T., Ueno, T., Mizukawa, N., Yanagi, Y., & Iida, S. (2012). Bone quality and quantity of the anterior maxillary trabecular bone in dental implant sites. *Clinical oral implants research*, 23(11), 1314-1319.
- Wolfe, L. A., & Hobkirk, J. A. (1989). Bone response to a matched modulus endosseous implant material. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 4(4).





## BÖLÜM 15

### ŞAVAK SALAMURA BEYAZ PEYNİRLERDE POTASYUM SORBAT, NİSİN VE LİZOZİMİN KULLANIMI<sup>1</sup>

*Selçuk ALAN<sup>2</sup>, Gülsüm ÖKSÜZTEPE<sup>3</sup>*

---

1 Bu çalışma birinci yazarın ikinci yazarın danışmanlığında hazırladığı “Salamura Solüsyonuna İlave Edilen Potasyum Sorbat, Nisin ve Lizozimin Şavak Salamura Peynirinin Kalitesi Üzerine Etkisi” isimli doktora tezinden üretilmiştir.

2 Dr. İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, Gıda ve Yem Şubesi, Elazığ Orcid: 0000-0002-4473-7835 E-mail: selcukalannn@gmail.com

3 Prof. Dr. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Elazığ Orcid: 0000-0003-3267-6841 E-mail: goksuztepe@firat.edu.tr

## 1. GİRİŞ

Peynir, süt ürünleri tablosunda önemli bir payı olan ve çeşitliliği oldukça fazla olan bir üründür. Geleneksel yöntemlerle çiğ süttten üretilmekte ya da endüstriyel formatta ısıtılarak uygulanarak yapılmaktadır. Peynir diğer süt ürünleri ile birlikte değerlendirildiğinde olgunlaşma boyunca birçok önemli biyokimyasal ve mikrobiyolojik değişimlere uğrayan oldukça dinamik bir yapıya sahiptir (1,2).

Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliği'nde peynirin tanımı "*Hammadde nin uygun bir pıhtılaştırıcı kullanılarak pıhtılaştırılması ve pıhtıdan peyniraltı suyunun ayrılmasıyla ya da süütün permeatının ayrılmasından sonra pıhtılaştırılmasıyla elde edilen, farklı sertliklerde ve yağ içeriklerinde, salamura ile ya da kuru tuzlama ile tuzlanarak ya da tuzlanmadan, starter kültür kullanarak ya da kullanmadan, telemesi haşlanarak ya da haşlanmadan, çeşnili ya da çeşnisiz olarak, tekniğine uygun olarak üretilen, olgunlaştırılmadan ya da olgunlaştırıldıktan sonra tüketilen, çeşidine özgü karakteristik özellikleri gösteren süt ürünlerini ifade eder*" olarak geçmektedir (3).

### 1.1. Peynir Yapımının Tarihsel Süreci

Peynir yapımının arkeolojik kazılara göre M.Ö. 6000-7000'li yıllara dayandığı tahmin edilse de yaklaşık 8000 yıl önce "Bereketli Hilal" olarak adlandırılan coğrafyada yani Dicle ve Fırat nehrinin kıyılarından Türkiye'de Akdeniz kıyı şeridine kadar uzanan bölgede (Irak) yapıldığına dair belgeler bulunmaktadır. Bir rivayete göre ilk defa Kanan ismindeki Arap bir tüccar çölde uzun bir yolculuğa çıktığı zaman koyun iškembesinden yapılan kese içerisine bırakmış olduğu süütün tesadüfen peynire dönüştüğünü görmüştür (4). Herotodus, Hippocrates, Strabo ilk defa peynirin İskit Türklerince kısırak sütü kullanılarak ve tamamen tesadüfi olarak bulunduğunu bildirmektedirler. Ayrıca Kuntze peynir yapımının yine ilk olarak Fin göçerlerince bulunduğu kanaatindedir. Mezopotamya bölgesinde bulunan M.Ö. 3500-3100 yıllarına ait olan taş kabartmalarda bulunan figürlerden Sümerlerin (M.Ö. 4000) süt ve süt ürünlerini iyi bildikleri tahmin edilmektedir. Akadlar ve Sümerlerin de 200 civarında peynir çeşidini yaptıkları tarihsel vesikalardan anlaşılmaktadır (5, 6, 7).

Türkiye'de peynir yapımının hangi dönemlerde başladığına ait kesin veriler bulunmamasına rağmen mihaliç peynirinin tahminen 200-300 yıl öncesinden yapılmaya başlandığı sanılmaktadır. Karacaoğlan'ın peynir kelimesini kullanarak yavuklusundan bahsetmesi peynirin o dönemlerde Anadolu Türkleri tarafından bilindiğine bir işarettir. Romalılar ile savaşan Atilla'nın askerlerine peynir ikram ettiği ve onların esas yiyecekleri olduğu bilinmektedir (6). Varro eserlerinde "yumuşak ve yeni peynir" ve "eski ve kuru peynir" kelimesini kullanarak Roma'da ilkbahar ve yaz aylarında



yapılan peynir sezonundan bahsetmektedir (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) peynirin ilk olarak tanınması 17. yüzyılda Avrupa'ya olan göçler nedeniyle olmuştur. Önceleri bu bölgelere gelenler sadece Atlantik kıyı kesimlerine yerleştiklerinden dolayı peynir bu bölgelere ait bir gıda maddesi olarak kabul edilmişti. Daha sonraları ise 19. yüzyılın ortalarından sonra İsviçre'de ortaya çıkan ekonomik sorunlardan dolayı işsiz kalan bir kısım İsviçre'li Wisconsin eyaletine göç etmiş ve peynir yapımı da bu yolla ABD'nin iç kısımlarına doğru yayılmıştır (8). Peynirin endüstriyel formatta üretilmesi 18. yüzyılın sonlarında olmuştur. İlk olarak peynir fabrikasının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1851 yıllarında ikincisinin ise 1899 yıllarında İngiltere'de kurulmuş olduğu bildirilmektedir (1).

## 1.2. Peynir Çeşitliliğinin Tarihsel Süreci

Dünya'da ve Türkiye'de çok farklı lezzete, aromaya ve raf ömrüne sahip olan binlerce peynir çeşidi bulunmaktadır. Bu durum tamamen toplumların tüketim alışkanlıklarıyla alakalı olan bir durumdur. Peynir tipleri kullanılan sütlerin türüne (inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, manda sütü), peynirin yapım metoduna (rennet, ultrafiltrasyon), yapısına (yumuşak, yarı sert, sert, ekstra sert), yağ miktarına (tam yağlı, yarım yağlı, az yağlı), fermantasyon şekline (laktik, propiyonik, ve bütürik asit), dış yapısına (sert, yumuşak, küflü) ve iç yapısına göre (gözenekli ve küflü) sınıflandırılmaktadırlar. Buna ilave olarak peynirler olgunlaşırken şekillenen proteoliz ve lipoliz gibi fermantasyon olayları neticesinde parçalanan laktoz, protein ve yağdan oluşan aroma ve bazı biyoaktif bileşimlerine göre de çeşitlilik arz etmektedirler (1, 9). Örneğin; Fransa'da Brie, Camembert ve Maroilles, İngiltere ve İskoçya'da Aberdeen Crowdie, İsveç'te Adelost, İsviçre'de Appenzeller, İtalya'da Asiago, Amerika'da Baby Gouda, Portekiz'de Beja, İngiltere'de Cheddar, Hollanda'da Gouda ve Edam, Norveç'te Gamalost, İsviçre'de Emmental peynirleri gibi birçok dünya peynirlerini saymak mümkündür (10, 11, 12).

Çetinkaya yapmış olduğu çalışmasında (13); Türkiye'de yaklaşık olarak 193 adet yerel peynir çeşidinin olduğunu tespit etmiştir. Yine Swan (14) Türkiye'de yapmış olduğu gezilerde 160 adet yerel peynir çeşidi olduğunu saptamış ancak bunlardan yalnız 60 çeşidi hakkında bilgi verdiği bir kitap hazırlamıştır. Türkiye'de ise en fazla üretilen peynirler arasında beyaz peynirini, kaşar peynirini, tulum peynirini, gravyer peynirini ve mihaliç peynirini saymak mümkündür. Buna ilave olarak son zamanlarda örgü, lor, dil, çökelek, otlu ve mihaliç gibi peynirler de önemli ölçekte ve ulusal düzeyde yapılmaktadır (15).

### 1.3. Peynirin Beslenme Açısından Önemi

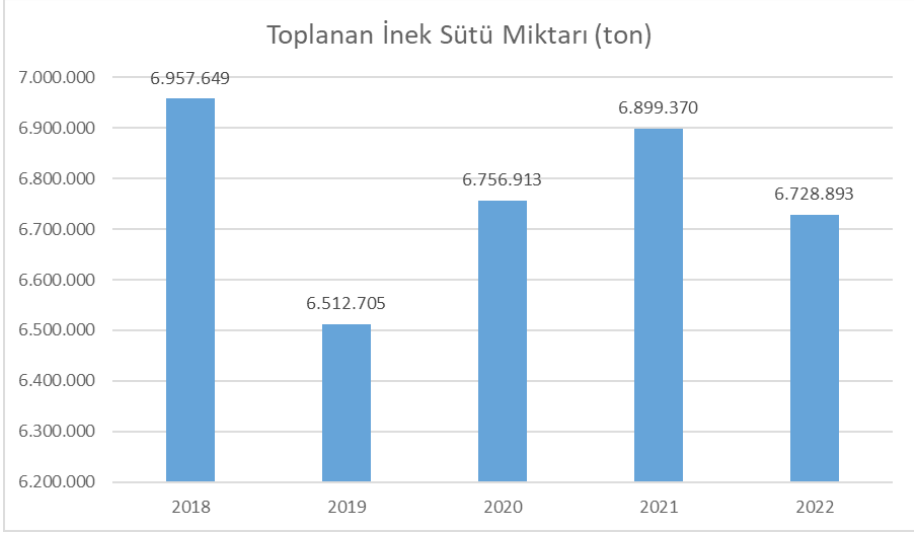
Kaliteli çiğ süttten üretildiği zaman peynirler protein, biyoaktif peptit, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinko gibi bazı mineral maddeler yönünden de kaliteli olmaktadır. Aynı zamanda esansiyel yağ asitlerini (linoleik, linolenik ve araşidonik asitleri) ve esansiyel amino asitleri de yeterince içermektedir. Yetişkin bir kişi günlük olarak 100 g yumuşak peynir tüketirse protein ihtiyacının % 30-40'nı 100 g sert peynir tüketirse % 40-50'sini karşılamış olmaktadır. Peynirlerin olgunlaşması esnasında proteinlerde gelişen proteolizis sonucunda proteinlerin sindirilebilirliği artmaktadır. Bundan dolayı peynir tüm yaş grupları için yaklaşık olarak % 99 oranında sindirilebilme özelliğine sahip olan bir süt ürünüdür (5, 16).

Peynirin yapısında bulunan yağların aroma oluşumu üzerine etkisi bulunmaktadır. Peynirdeki kalori miktarı peynirin içerdiği protein ve yağ miktarına göre farklılık arz etmektedir. 100 gram yağlı sert peynirlerde 400-440 kalori, 100 gram tam yağlı yarı sert peynirlerde 350-400 kalori ve 100 gram az yağlı peynirlerde ise 100-350 kalori bulunmaktadır (17). Kolesterol miktarı ise yağ miktarına göre 0 - 100 mg/100 g arasında değişmektedir. Bundan dolayı vücuda kolesterol alımında etkili olan diğer gıdalar içerisinde peynirin yaklaşık olarak % 3-4'lük bir oranı bulunmaktadır (18, 19).

Peynir yapımı esnasında yağda eriyen vitaminler çok fazla bir kayba uğramadan peynire geçmektedirler. A, D, E ve K vitaminleri ve karoten miktarları yağ oranına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Tam yağlı süttten yapılan peynirlerde A vitamininin yaklaşık olarak % 80-85 kadarı peynire geçer. Bundan dolayı peynirdeki A vitamini miktarı fazladır. Suda eriyen B grubu vitaminlerinde bu geçiş daha az olmaktadır. Tiamin ve niasinin % 10-20'si, riboflavin ve biotin % 20-30'u, piridoksin ve pantotenik asidin ise % 30-60'ı geçmektedir. Bu grup vitaminler peynirin olgunlaşması esnasında peynirdeki mikroflora tarafından sentezlendiği için oranları çiğ sütttekenden daha fazladır. Bu oran özellikle B<sub>12</sub> vitamini için daha fazladır. Bundan dolayı peynir B grubu vitaminler bakımından özellikle de B<sub>12</sub> vitamini açısından oldukça önemli bir besin maddesidir (20, 21).

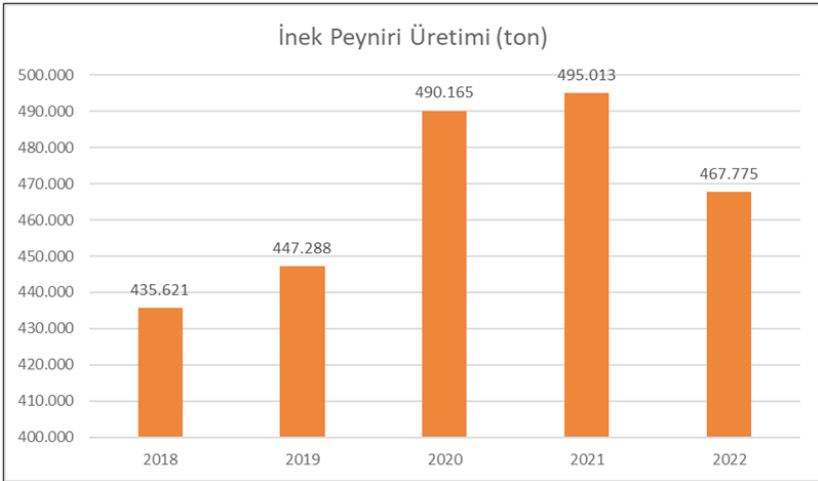
### 1.4. Beyaz Peynir Hakkında Genel Bilgiler

Türkiye pazarında beyaz, kaşar, tulum, lor, gravyer ve mihaliç peynirleri gibi peynirler fazla üretilip tüketilmektedir. Beyaz peynir Türkiye'de üretilen toplam peynirin yaklaşık olarak % 85-89'nu oluşturmakta ve salamurada olgunlaştırılarak en çok tüketilen peynirler arasında bulunmaktadır. Ancak kayıt altına alınan ürün miktarları dışında ev işletmelerinde geleneksel yöntemlerle yapılan ve kayıt dışı olan peynir miktarları da mevcuttur. Bundan dolayı standart bir veri tabanı bulunmamaktadır.



**Şekil 1.** Türkiye’de Ticari İşletmelere Getirilen İnek Sütünün Miktarı (Bir Önceki Yılın Ağustos Ayı ile Karşılaştırıldığında) (22).

Yukarıda verilen TÜİK raporuna göre Türkiye’de ticari işletmelerden toplanan ve kayıt altına alınan çiğ inek sütü miktarının 2018 yılı itibariyle yaklaşık olarak 7 milyon tondur. Bu değer 2022 yılına kadar inişler ve çıkışlar göstererek 2022 yılında 6.728.893 ton düzeyine inmiştir (Şekil 1).



**Şekil 2.** Türkiye’de Ticari İşletmelerde Üretilen İnek Peyniri (Bir Önceki Yılın Ağustos Ayı ile Karşılaştırıldığında) (22).

Yine TÜİK verilerine göre ticari işletmelerde toplanan sütlerden yapılan beyaz peynirin miktarı 2018 yılında 435.621 ton seviyesinde iken 2021 yılında 495.013 tona çıkmış ve 2022 yılında ise tekrar 467.775 ton seviyesine düşmüştür.

Beyaz peynirler yumuşak peynirler ya da yarı sert peynirler sınıflandırılmasının içerisinde bulunurlar. Çiğ inek sütü, koyun sütü ve keçi sütlerinden ya da bu sütlerin karışımlarının kullanılmasıyla üretilip ve taze ya da salamura edilerek olgunlaştırılmaktadırlar. Geleneksel olarak üretilen peynirlerde starter kültür kullanılmamaktadır. Bu nedenle peynirin lezzet ve aroması çiğ sütte ve peynirin yapıldığı ortamda mevcut olan laktik floranın mikrobiotasına göre farklılık arz etmektedir. Her zaman standart kalitede peynir bulmak da zor olmaktadır (1, 23, 24, 25).

Türkiye’de yapılan salamura peynirlerin başında beyaz peynir, Edirne peyniri veya teneke peynirler gelmektedir. Bunların dışında salamurada muhafaza edilen 8 - 10 çeşit farklı isimlerle bilinen peynirlerimiz de mevcuttur. Bunlar arasında Urfa, Antep, Malatya, Diyarbakır örgü, mihaliç, Konya teneke, Şavak salamura gibi peynirleri saymak mümkündür (1, 23).

### 1.5. Şavak Salamura Beyaz Peynir Hakkında Genel Bilgiler

Geleneksel peynirlerimizden olan Şavak taze beyaz peynirler Elazığ, Tunceli, Bingöl, Erzurum ve Erzincan illerinde geçimini hayvancılıkla sağlayan yöre halkı tarafından çoğunlukla çiğ sütlerden yapıp satılan yöresel bir peynir çeşididir. Bu peynirler hem taze olarak hem de salamuralı olarak tüketilmektedir. Yapımında daha çok hijyenik olmayan şartlarda sağılan koyun, inek, inek+koyun çiğ sütleri kullanılmaktadır. Kendine özgü tat, lezzet ve kokusu vardır. Yumuşak veya yarı sert bir kıvamda, yağlı ve çoğunlukla homojen bir yapısı bulunmaktadır. Bu tür peynirlerin kendilerine özel kalitelerinin şekillenmesinde yapıldıkları bölgenin coğrafi şartları, bölgenin bitki zenginliği, yetiştirilen hayvanların ırk ve türleri, yapan kişinin tecrübesi, yapım esnasında uygulanan metotlar etkili olmaktadır. Bu şekilde yapılan peynirler daha ziyade evlerde, aile tipi işletmelerde, yerel mandıra ve işletmelerde yapılmakta ve üretiminde starter kültür kullanılmamaktadır (1, 20, 24).

Geleneksel yöntemlerle üretilen beyaz peynirler çiğ süt kaynaklı üretim aşamalarındaki kontaminasyonlar ya da üretim sonrasındaki kontaminasyonlara bağlı olarak patojen bakterilerle ve özellikle brucella etkenleri ile kontamine olabilmektedirler. Beyaz peynir üretiminde mikrobiyolojik kontaminasyon kaynaklarının tespiti için yapılan bir araştırmada (26); koagulaz pozitif stafilokoklar, enterokoklar ve psikrofilik bakterilerin starter kültür, salamura ve üst baskı plakalar; stafilokokların zemin ve paketleme materyali; psikrofilik bakterilerin peynir teknesi, cendere bezi ve pıhtı kesme bıçağı; toplam mezofilik bakterilerin soğutma odası ve üretim yeri

havası; küf ve mayaların ise üretim yeri havası ile kontamine olabileceği ifade edilmektedir.

Türkiye’de yapılan birçok bilimsel çalışma sonucunda Şavak taze beyaz peynirler başta olmak üzere çiğ süttten yapılan beyaz peynirlerin koliform, fekal streptokok, *S. aureus*, *Brucella* spp., *Listeria monocytogenes*, *E. coli* ve *Salmonella* spp. gibi birçok patojen mikroorganizmayla kontamine olduğu bildirilmiştir (25).

### 1.6. Şavak Salamura Beyaz Peynirler İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Literatür araştırmaları neticesinde yöresel peynirlerden olan Şavak taze ve salamura beyaz peynirler üzerinde yapılan araştırmaların sınırlı sayıda oldukları görülmektedir.

Tekinşen ve Çelik (27); Elazığ yöresinde toplamış oldukları 40 adet Şavak taze beyaz peynir örneğinde *Staphylococcus*’lar ile *Micrococcus*’ların varlığını araştırmışlardır. Neticede örneklerin tamamında *Micrococcus*’ları 39 numunede ise *Staphylococcus*’ları tespit etmişlerdir. Tüm örneklerde bu grup bakterilerin alt gruplarını tanımlayarak *S. aureus*’u numunelerin % 12,5’inde ve 6,70 log<sub>10</sub> kob/g’den fazla olduğunu belirlemişlerdir.

Tekinşen ve ark. (28); Elazığ ilinden topladıkları 45 adet Şavak taze beyaz peynirlerde koliform grubu mikroorganizmaları ve bunların tür dağılımlarını incelemişlerdir. Araştırmada 45 adet peynir örneğinin tamamının koliformlarla kontamine olduğu ve bu peynirlerden toplamda 398 suşu koliform olduğunu bunların 157’sinin de *Escherichia coli* I olduğunu tespit etmişlerdir.

Patır ve ark. (29); incelemiş oldukları 50 adet Şavak salamura beyaz peynirlerde toplam mezofilik aerob bakteri sayısını 7,84 log<sub>10</sub> kob/g, koliform bakteri sayısını 5,26 log<sub>10</sub> kob/g, *Staphylococcus-Micrococcus* sayısını log<sub>10</sub> kob/g 6,08, fekal streptokok sayısını 5,84 log<sub>10</sub> kob/g, LLP sayısını 6,93 log<sub>10</sub> kob/g, proteolitik bakteri sayısını 7,11 log<sub>10</sub> kob/g, psikrofilik bakteri sayısını 7,48 log<sub>10</sub> kob/g, maya küf sayısını 5,71 log<sub>10</sub> kob/g ve pH değerini ise 5,19 olarak tespit etmişlerdir.

Güven ve ark. (30); Elazığ ilinden topladıkları 50 adet Şavak salamura beyaz peynirde koliform grubu bakteriler ile bunların dağılımını araştırmışlardır. Sonuçta analiz edilen peynir örneklerinin tamamında koliform grubu bakterileri saptadıklarını ve toplamda 250 suş izole ettiklerini ve bunların da 146’sının *Escherichia coli* I olduğunu belirlemişlerdir.

Arslan ve ark. (31); Elazığ’da satılan Şavak salamura beyaz peynirler üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında 52 adet örnek incelemişlerdir. Peynir örneklerinin 47 tanesinde maya, 28 tanesinde *Staphylococcus* spp., 17 tanesinde *Corynebacterium* spp., 16 tanesinde *Sarcina* spp., 9 tanesinde *Micrococcus* spp., 7 tanesinde *Propionibacterium* spp. ve 6 tanesinde ise

*Bacillus* spp. tespit etmişlerdir.

Bilgehan ve ark. (8); Şavak taze beyaz peynirler üzerinde yaptıkları araştırmalarında 200 adet numune incelemişlerdir. Bunların 100 adedini Elazığ il merkezinden 50 adedini Kovancılar ilçe merkezinden ve 50 adedini de Tunceli il merkezinden toplamışlardır. Elazığ il merkezinden toplanan 100 numunenin 6 (% 6) tanesinde Kovancılar il merkezinden toplanan 50 numunenin 5 (% 10) tanesinde Tunceli il merkezinden toplanan 50 numunenin 6 (% 12) tanesinde *L. monocytogenes* tespit etmişlerdir. Yine Elazığ il merkezinden toplanan 100 numunenin 9 (% 9) tanesinde Kovancılar ilçe merkezinden toplanan 50 numunenin 6 (% 12) tanesinde ve Tunceli il merkezinden toplanan 50 numunenin 7 (% 14) tanesinde *Salmonella* spp. izole etmişlerdir.

### 1.7. Gıda Katkı Maddeleri

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'nde "*Besleyici değeri olsun veya olmasın, tek başına gıda olarak tüketilmeyen ve gıdanın karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan, teknolojik bir amaç doğrultusunda üretim, muamele, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma veya depolama aşamalarında gıdaya ilave edilmesi sonucu kendisinin ya da yan ürünlerinin, doğrudan ya da dolaylı olarak gıdanın bileşeni olması beklenen maddeleri*" gıda katkı maddesi olarak tarif edilmiştir (32).

Dünya nüfusundaki artışa bağlı olarak insanoğlunun besinsel ihtiyaçlarında ve gıdaların transfer işlemelerinde de artışlar görülmüştür. Bundan dolayı gıdaların yapılarını, besin değerlerini ve aromalarını, raf ömürlerini arttırıcı ve patojen mikroorganizmaların gelişmelerini engelleyici birçok muhafaza yöntemleri bulunmaktadır. Ayrıca çalışan kesimin gittikçe artış göstermesiyle tüketime hazır gıdalara olan talebin artmasıyla gıda katkı maddelerinin kullanılma alanları ve miktarları da artış göstermiştir (33).

Gıdalarda oluşan mikrobiyal kaynaklı bozulmaları önlemek ve kontrol altına almak için kullanılan koruyuculara antimikrobiyal katkı maddeleri ismi verilmiştir. Birçok ülkede gıdalara katılan koruyucu katkı maddelerinin isimleri ve oranları hakkında yasal mevzuatlar bulunmaktadır. Koruyucu katkı maddelerinin isimleri ve yasal oranları Türkiye'de Türk Gıda Kodeksi ve Dünya'da ise Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation (WHO)), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Teşkilatı (Food Agriculture Organisation (FAO)) ile Gıda Maddeleri Uzman Komitesi (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)) gibi müesseslerce belirlenmektedir (34).

#### 1.7.1. Sorbik Asit ve Potasyum Sorbat

Antimikrobiyal katkı maddeleri içerisinde yer alan ve yaygın olarak kullanılan maddelerden birisi de sorbik asit ve sorbatlardır (E 200-203).

Piyasada daha çok serbest asit olarak veya potasyum, kalsiyum, sodyum tuzları şeklinde toz, çözelti veya granül olmak üzere farklı formları bulunmaktadır. Sorbik asit uzun zincirli monokarboksilik yapıda olan bir organik asittir. Sorbik asit tabiatla *Sorbus aucuparia* L. olarak bilinen üvez ağacında ve meyvelerinde bol miktarda bulunmaktadır. İlk olarak 1859'da Londra'da kimyager olan Alman A.W. Hoffman izole etmiştir. Sorbik asidin antimikrobiyal özelliği ve aktivitesi ise 1940'lı yıllarda Almanya'da E. Müller ABD'de C.M. Gooding tarafından keşfedilmiştir (35, 36).

Gıdalarda geniş bir yelpazede kullanım alanı bulan sorbik asit ve tuzlarının insan metabolizmasında doğal olarak yağ asitlerine benzeyen bir şekilde metabolize olduğu ifade edilmektedir (37). Gıda katkı maddesi olarak kullanılan sorbatların kullanım alanları arasında peynir, yoğurt, ekşi krema gibi süt ürünlerini, kek ve kek karışımlarını, pastaları, şekerli çörekleri, yumuşak şekerlemeleri, şekerli kremayı, fırıncılık ürünlerinde kullanılan sosları saymak mümkündür (38, 39). Sorbik asit ve tuzlarının en çok kullanıldığı sektörün peynir endüstrisi olduğu belirtilmektedir. Yaklaşık olarak 51 adet peynirde ve peynirden yapılan ürünlerde kullanıldığı ifade edilmektedir (40).

Sorbik asit ve sorbatların miktarı Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'nde (32); olgunlaştırılmamış taze peynirler, olgunlaştırılmış hazır ambalajlı kesilmiş ve dilimlenmiş peynirler, katmanlı peynirler ve farklı gıdalar ilave edilerek hazırlanan peynirlerde 1 g/kg olarak belirtilmektedir. Sorbatlar ve tuzları peynir üretiminde 5 farklı şekilde kullanılabilir (41).

1. Potasyum sorbat veya sorbik asit direkt peynire katılabilir.
2. Salamuraya potasyum sorbat şeklinde katılabilir.
3. Peynirlere sulu sorbat şeklinde püskürtülebilir veya peynirler bu solüsyona daldırılabilir.
4. Olgunlaşmış sert peynirler kalsiyum-sorbat süspansiyonu ile muamele edilebilir.
5. Ambalaj maddesi olarak fungistatik özellikte sorbik asit ve tuzları kullanılabilir.

### 1.7.2. Nisin

Nisin *Lactococcus lactis* suşları tarafından üretilmektedir. Aynı zamanda E 234 koduyla bilinen membran aktif polipeptit yapısında olan lantiyonin, metillantiyonin, didehidroalanin ve didehidroaminobatirik asit gibi aminoasitleri içeren doğal gıda katkı maddeleri sınıflandırmasında yer alıp lantibiyotikler grubu içerisinde sayılan bir bakteriosindir (42, 43). İlk olarak 1928'li yıllarda peynir üretimi sırasında yaşanan sorunlarla birlikte

keşfedilmiş ve ticari olarak 1951 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 1969 yılından itibaren WHO ile FAO tarafından gıda katkı maddesi olarak kabul edilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise süt, et ve bunların ürünlerinde, kanatlı ve deniz ürünleri sektöründe, şarap ve biraların üretiminde de kullanım alanı bulmuştur (44, 45).

Generally Recognised as Safe (GRAS) statüsünde bulunan nisin Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Avusturya, Çin, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi 80'den fazla ülkede kullanılmaktadır (46). Nisin ve diğer lantibiyotikler hücre duvarının sentezinde asıl rolü oynayan lipid II'ye bağlanma özelliği göstererek hücre zarında gözenekler oluştururlar (47). Nisin antimikrobiyel etkinliğini hücre duvarı sentezini engelleyerek hücre lipozomlarında pH değerini düşürüp gözenek oluşturarak sitoplazmik komponentlerden düşük moleküler ağırlığına sahip olanların dışarıya çıkmasına ve proton hareketliliğine neden olarak yapmaktadır (48). Nisinin iki önemli etki mekanizması vardır. Birinci mekanizması membranlarda porlar oluşturup hücre içerisindeki organellerin ve diğer maddelerin dışarıya çıkmasını sağlamaktır. İkinci mekanizması ise membranlarda bulunan lipid II molekülünün peptidoglikan zinciri ile birleşmesini engelleyerek hücre duvarı sentezinin oluşumunu durdurmaktır (49, 50).

### 1.7.3. Lizozim

Alexander Fleming 1922 yılında lizozimi keşfetmiştir. Lizozim yumurta akı albümininde saptanan antimikrobiyal bir maddedir. Ticari olarak kullanımına izin verilen tek antimikrobiyal enzimdir. Lizozim çeşitli canlıların antibakteriyel savunma sisteminde yer alan birçok vücut sıvısında, dokusunda ve yumurta akında bulunan hayvansal kökenli aminoasit esterlerinden oluşan peptit zinciri oluşumunda yer alan önemli bir enzimdir. Sığır sütündeki miktarının 13 µg/100 mL dolaylarında olduğu belirtilmektedir (51, 52, 53).

Lizozimler yapılarına, kataliz ve immünizasyon özelliklerine göre tavuk tipi (c-tipi) lizozim, kaz tipi (g-tipi) lizozim ve omurgasız (i-tipi) lizozim olarak 3 temel gruba ayrılırlar. Buna ilave olarak faj tipi lizozim, bakteri lizozimi ve bitkisel kaynaklı lizozimler de bulunmaktadır (53, 54). Ancak her lizozim türü endüstriyel üretim için kullanılmamaktadır. Günümüze kadar üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılan ve lizozim içeriği bakımından en önemli kaynağı oluşturan tavuk yumurtası beyazı biyolojik olarak aktif lizozim preparatlarının ana kaynağını oluşturmaktadır. Bunlara tavuk yumurtası beyazı lizozimi (Hen Egg White Lysozyme (HEWL)) ismi verilmektedir (55, 56). Tavuk yumurtası albümininde bulunan ve yumurta ağırlığının yaklaşık olarak % 58 - 64'ünü oluşturan lizozim (muramidaz) albüminin yaklaşık olarak % 3,5'ini oluşturmaktadır (57). Lizozimin 3 temel fonksiyonu bulunmaktadır: 1) Gram Pozitif bakterilerin



hücre peptidoglikanlarını ve polisakkaritlerini parçalamak suretiyle direkt enzimatik etkisi **2) Peptidoglikanların muramildipeptide ayrılarak immun uyarısının yaratıldığı indirekt enzimatik etkisi 3) Pozitif yüklü lizozimin bakteriyel hücre membranlarında bulunan negatif yüklü grupları nötralize etme etkisi (58).**

Chung ve Hancock (59), nisin ve lizozimin gıdalarda bozulmaya neden olan laktobasilere karşı yapmış olduğu etkiyi incelemişlerdir. Nisin ve lizozimin kombine olarak kullanılması durumunda daha etkili bir inhibisyon oluşturduklarını ve mikroorganizmalarda daha çok tahribat yaptıklarını saptamışlardır. Benzer şekilde Galvez ve ark. (60) yapmış oldukları çalışmalarında, lizozim ve nisinin Gram Pozitif bakteriler üzerinde sinerjik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Lizozim süt ve süt ürünlerinde tercih edilen ve etkili bir antimikrobiyal olan formaldehit, nitrat ve hidrojen peroksit gibi katkı maddelerine alternatif olarak kullanılmaktadır (61). Lizozim optimum antibakteriyel aktivitesini pH 5,6 ile pH 6,00 arasında göstermektedir (62).

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, lizozimin olgunlaştırılmış peynirlerde quantum satis (QS) seviyelerinde kullanımına izin vermektedir (32). Keçi sütündeki lizozim miktarı koyun ve inek sütünün yaklaşık iki katı kadardır. İnsan sütünde yaklaşık olarak 400 mg/kg düzeyinde bulunmasına karşın domuz sütünde bulunmaz. Sütteki lizozim konsantrasyonu az olduğu için bakteriler üzerindeki etkisi yumurta akı lizozimi kadar olmamaktadır (63).

## **1.8. Literatür Bilgileri**

### **1.8.1. Potasyum Sorbatın Bütün Peynir Çeşitlerinde Kullanımı**

Ramanauskas, Dutch peynirinde yapmış oldukları bir çalışmasında (64); protein filmle kaplamış oldukları peynirleri tuzladıktan sonra % 4 disodyum hidrojen fosfat, % 2 NaCl ve % 3 sorbik asit içeren salamurada muhafazaya almışlar ve % 3 sorbik asit içeren gruplarda küf gelişiminin daha çok engellendiğini tespit etmişlerdir.

Zaki ve ark. yumuşak peynirlerde yapmış oldukları bir çalışmada (65); % 0,075 dozunda kullanılan sorbik asidin *Clostridium*'lar ve mayaların neden olduğu gaz oluşumunu engellediklerini saptamışlardır.

Başka bir çalışmada sorbata dirençli bazı küflerin % 0,3'lük sorbat ilave edilen peynirlerde mikotoksin üretmediği belirtilmiştir (66).

% 0,02 sodyum sorbat ilave edilen yumuşak taze peynirlerde *E.coli* ve *S. aureus*'un enterotoksinleri üzerinde sorbik asidin etkisinin incelendiği bir çalışmada (67); ilave edilen sorbik asidin bu bakteriler üzerine bakteriyostatik bir etkide bulunduğu tespit edilmiştir.

İspanyol tipi peynirlerde *Salmonella* spp.'lerin gelişiminin kontrol edildiği bir çalışmada (68); % 0,3 oranında potasyum sorbat ilave edilerek hazırlanan ve 6-30 °C'de muhafazaya alınan peynirlerde potasyum sorbatın bakteri gelişimini önemli düzeyde engellediği bildirilmiştir.

Mozzarella peynirlerinin raf ömrünün uzatılmasının amaçlandığı bir çalışmada (69); potasyum sorbat ilave edilerek hazırlanan peynirlerde maya-küf sayısında azalmalar olduğu peynirin kalitesinin daha iyi olduğu belirlenmiştir.

Kaşar peyniri ambalajlarında görülen küf sorununun çözümü üzerine yapılan bir çalışmada (70); potasyum sorbatın % 20'lik konsantrasyonunda 1 dakika püskürtme işleminin küfleri inhibe ettiği saptanmıştır.

Deneyssel olarak yapılan beyaz peynirlerde süte ve salamuraya farklı oranlarda (% 0,15 ve % 0,30) ilave edilen potasyum sorbatın ürünün muhafaza süresince (1, 15, 30 ve 60. gün) kimyasal ve mikrobiyolojik kalitelerine etkisinin olup olmadığının incelendiği bir çalışmada (71); potasyum sorbat uygulamasının peynirin kimyasal kalitesi bakımından rutubet, yağ, tuz ve kül seviyelerine etki etmediği ancak peynirlerin pH değerini yükselterek etki yaptığı ve olgunlaşmayı geciktirdiği belirtilmiştir. Mikrobiyolojik analizler olarak koliform, fekal streptokok ve maya-küf bakterileri üzerine inhibe edici etkilerinin olduğu ancak toplam canlı, *Lactobacillus* ve *Staphylococcus-Micrococcus*'lar üzerine ise inhibe edici etkilerinin olmadığı vurgulanmıştır.

Amerikan Mozzarella peynirlerinde yapılan bir çalışmada (72); potasyum sorbat küf önleyici olarak yüzey uygulamasında kullanılmış ve etkili bir fungistatik olduğu tespit edilmiştir.

Salamuraya ilave edilen sorbik asit ve tuzlarının olgunlaştırma periyodu boyunca beyaz peynirlerde etkilerinin incelendiği bir çalışmada (73); salamuraya eklenen bu maddelerin toplam mezofilik aerob, koliform ve maya küf sayılarında azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Kaşar peynirlerinde yapılan bir çalışmada (74); koruyucu olarak kullanılan potasyum sorbatın koliform, *S. aureus* ve maya küf sayısını azalttığı saptanmıştır.

Yumuşak beyaz peynirlerde bozulma yapan bakterilere karşı potasyum sorbatın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada (75); % 0,02, % 0,05, % 0,1 ve % 0,2 konsantrasyonlarında potasyum sorbat kullanımının *Pseudomonas fluorescens* üzerine inhibe edici etkisinin olduğu belirtilmiştir.

Ricotta peynirlerinde potasyum sorbatın peynirin kalitesi üzerine olan etkinliğinin incelendiği bir çalışmada (76); potasyum sorbat eklenerek vakum paketlenen yapılan peynirlerde toplam mezofilik aerob bakteri sayı-

sında düşüş tespit edilmiştir.

Potasyum sorbat ilaveli deneysel olarak çökelekler üzerinde yapılan bir çalışmada (77); % 0,05 ve % 0,1 düzeyinde potasyum sorbat ilave etmenin *Enterococcus* ve maya küf sayılarını azalttığı bildirilmiştir.

Potasyum sorbat ilaveli vakum paketlenen Şavak tulum peynirleri üzerinde yapılan çalışmada (78); potasyum sorbatın *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerinin sayılarında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir.

Kaşar peynirlerinde yapılan bir çalışmada (79); daldırma yöntemiyle % 5 konsantrasyonunda kullanılan potasyum sorbatın toplam mezofilik aerob, laktik streptokoklar, koliform grubu bakteriler ve küfler üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir.

### 1.8.2. Nisinin Bütün Peynir Çeşitlerinde Kullanımı

Nisin süt endüstrisinde ve özellikle peynir teknolojisinde gaz oluşumuna neden olan *Clostridium tyrobutyricum* ve diğer *Clostridium*'ların gelişmesini ve bütirik asit oluşturmasını engellemek için tercih edilmektedir. Buna ilave olarak nisin *Clostridium* sporlarının gelişimini engellediği için peynir teknolojisinde nitrata alternatif olarak da kullanılmaktadır (80).

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'nde nisinin en fazla olgunlaştırılmış peynirlerde 12,5 mg/kg oranında kullanılmasına izin verilmektedir (32).

Aktürkoğlu ve Erol beyaz peynirlerde yaptıkları bir araştırmalarında (81); 30 µg/mL oranında nisin kullandıklarında *L. monocytogenes*'in muhafazanın 60. gününde ortamdan elimine edildiğini bildirmişlerdir.

Fransa'da yağsız sütlerle ilgili yapılan bir çalışmada (82); 100 ve 200 IU/L nisin oranlarının *L. monocytogenes*'i inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Nisinin Gram Pozitif bakterilerden olan *Listeria spp.* ve özellikle *Listeria monocytogenes* üzerine inhibe edici etkisi bulunmaktadır (83).

Peynir altı suyundan yapılan geleneksel bir Yunan peyniri olan Anthotyros peynirinde yapılan bir çalışmada (84); 45 günlük olgunlaştırma periyodu boyunca nisinin antimikrobiyal etkinliği araştırılmıştır. 100 ve 500 IU/g nisin eklenen gruplarda *L. monocytogenes* üzerinde nisinin 0,7–2,2 log<sub>10</sub> kob/g'lık bir düşüşe neden olduğu belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada (85); çiğ süttten üretilen beyaz peynirler yüksek hidrostatik basınç altında koruyucu ajan olarak nisin ve lizozim kombinasyonu kullanılarak vakum paketlenmiş ve ilave edilen katkı maddelerinin *Bacillus cereus* sporlarını inhibe edip etmediği araştırılmıştır. Neticede 0.

günde  $6 \log_{10}$  kob/g olan bu bakteri sayısının 15. günde  $2,4 \log_{10}$  kob/g seviyesine düştüğü saptanmıştır.

Olgunlaştırılmış ve dilimlenmiş emmental peynirinde yapılan bir çalışmada (86); nisin antimikrobiyal etkinliği incelenmiş sonuçta *L. monocytogenes* 'i ve *S. aureus* 'u inhibe ettiği saptanmıştır.

Pinto ve ark. (87); Serro peynirleri üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında olgunlaşmanın 7. gününde 100 IU/mL ve 500 IU/mL nisin bulunan peynir grupları ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve başlangıçta  $4,3 \log_{10}$  kob/g olan *Staph. aureus* sayısında 1,2 ve 2,0 log oranında düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir.

Nisin ve lizozim kombinasyonunun *S. aureus* suşları üzerine antibakteriyel etkinliğinin incelendiği bir çalışmada (88); 0,5 ve 25 mg/mL dozlarında nisin ilave edilerek peynir örnekleri oluşturulmuş ve nisin kullanılan suşların biyofilm oluşturma kapasitesinde önemli bir azalma yapıldığı belirtilmiştir.

Salamura beyaz peynirde nisin sadece ve ısı ile birlikte kombinasyon halinde kullanılarak *L. innocua* üzerinde inhibe edici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (89); süt pastörize edildikten sonra (63 °C 5 dak.) mayalanma aşamasında değişik oranlarda (500, 1000, ve 1500 IU/mL) nisin eklenmiştir. Süte 1000 ve 1500 IU/mL oranında nisin eklenerek yapılan peynir örneklerinde  $2 \log_{10}$  kob/g seviyesinde *L. innocua* sayısında düşüş olduğu görülmüştür.

Olgunlaştırılarak tüketime sunulan İtalyan salamura peynirler üzerinde yapılan bir çalışmada (90); nisin *L. monocytogenes* ve *S. aureus* bakterileri üzerine antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. 60 günlük olgunlaştırma periyodunun sonunda nisin *S. aureus* sayısında  $3,54 \log_{10}$  kob/g oranında düşüş sağladığı ancak *L. monocytogenes* üzerinde ise antibakteriyel bir etkisinin olmadığı vurgulanmıştır.

*S. aureus*'un üreme ve enterotoksin oluşturma yeteneğinin araştırıldığı bir çalışmada (91); farklı nisin konsantrasyonları (1 ve 2 µg/g) kullanılarak ultra-süzülmüş süt ile peynirler yapılmıştır. 8 °C ve 25 °C'de muhafaza edilen peynirlerin 0, 1, 8, 15, 30, 45 ve 60. günlerinde analizleri yapılmıştır. 1 µg/g gibi düşük bir nisin konsantrasyonunun *S. aureus*'un üreme ve enterotoksin oluşturma yeteneği üzerinde inhibitör etkisinin olduğu ve bu etkinin 8 °C'de muhafaza edilen peynir örneklerinde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Brezilya Minis peynirlerinde yapılan bir çalışmada (92); in vitro ortamda peynir yapılacak süte  $5 \log_{10}$  kob/g *Staph. aureus* inokule edilmiştir. Sonrasında 100, 200, 400 ve 500 IU/mL dozlarında nisin eklenerek analizler yapılmış ve kontrol grubuna göre 500 IU/mL nisin eklenen grupta *Staph.*

*aureus* sayısında yaklaşık olarak 1,5 log<sub>10</sub> kob/kg düşüş tespit edilmiştir.

Kitosan kaplı enkapsülasyon yapılan Cheddar peynirlerinde yapılan bir çalışmada (93), nisin-silika lipozomunun *L. monocytogenes* üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir.

*S. aureus* suşlarının peynirlerde gelişimi üzerine nisin'in inhibe edici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (94); deneysel olarak hazırlanan peynirlere 100, 200, 400 IU/mL dozlarında nisin eklenmiştir. 4 °C'de muhafazanın 5, 10, 20, 30 ve 40. günlerinde analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak nisin'in *S. aureus* bakterisi üzerinde inhibe edici etkisi saptanmıştır.

Deneysel olarak salamura peynirlerde yapılan bir çalışmada (95); salamura suyuna 100 IU/mL nisin eklenmiş ve *E.coli* O157:H7 üzerinde antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiştir. Başlangıçta 6,14 log<sub>10</sub> kob/g olan bakteri sayısının 4,38 log<sub>10</sub> kob/g'a düştüğü tespit edilmiştir.

### 1.8.3. Lizozimin Bütün Peynir Çeşitlerinde Kullanımı

Gouda peynirlerinde yapılan bir çalışmada (96); *Clostridium tyrobutyricum* üzerine lizozimin etkisi araştırılmıştır. 250 mg/kg dozundaki lizozimin *C. tyrobutyricum*'un üremesi üzerine inhibe edici etkisinin olduğu saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada (63); Avrupa'da Edam ve Gouda peynirlerinde *C. tyrobutyricum*'un gelişimini önlemek için 25-30 mg/L oranında kullanılmasının etkili olduğu ve bu oranın sütte bulunan starter kültürlerin gelişimine de olumsuz yönde etkilemediği ancak 20-200 mg/L oranlarında kullanımının ise *L. monocytogenes*'in gelişimini önlediği ifade edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada (97); beyaz peynirlerin olgunlaşması sırasında şekillenen geç şişme sorununa sebep olan *C. tyrobutyricum* DSM 663 suşuna karşı lizozim kullanımının etkisi in vitro koşullarda ve beyaz peynir üzerinde incelenmiştir. Bunun için ilk önce 10<sup>6</sup> kob/mL *C. tyrobutyricum* DSM 663 üzerine 25, 250, 500, 1000, 2500 U/mL lizozim dozlarının etkisi spektrofotometrik metod kullanılarak incelenmiştir. İkinci basamakta ise bulunan lizozim konsantrasyonu üründe kullanılmış ve ürünlerdeki etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak; 500 U/mL ve üzeri lizozim konsantrasyonunun *C. tyrobutyricum* DSM 663'ün vejetatif hücrelerinin gelişimi üzerine etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ürün yapımında ise saptanan 500 U/mL lizozim konsantrasyonunun % 90 etkisini muhafazanın ilk gününde (6 saatte) gösterdiği olgunlaşmanın 60. gününden sonra ise etkili olmadığı belirtilmiştir.

Kitosan ve lizozim içerikli film kaplama yapılan mozzarella peynirleri üzerinde yapılan bir çalışmada (98); 10<sup>4</sup> kob/g dozunda *L. monocy-*

*togenes*, *E. coli* ve *Pseudomonas fluorescens* peynirlere inoküle edilmiştir. Vakum paketlenme yapılan ve 10 °C’de muhafaza edilen peynirlerde 1, 7 ve 14. günlerde analizler yapılmıştır. Kontrolde ve % 60 lizozim içeren gruplar karşılaştırıldığında % 60 lizozim içeren film kaplı peynir gruplarında *L. monocytogenes* sayısında 0,43- 1,25 log<sub>10</sub> kob/g, *E. coli* sayısında 0,40- 1,40 log<sub>10</sub> kob/g ve *Pseudomonas fluorescens* sayısında ise 0,32- 1,35 log<sub>10</sub> kob/g seviyesinde azalmalar olduğu tespit edilmiştir.

Mozzarella ve kaymaktan yapılan geleneksel bir İtalyan taze peyniri olan Burrata peynirinde yapılan bir çalışmada (99); disodyum EDTA (Na<sub>2</sub>EDTA) ile kombine edilmiş lizozim farklı kombinasyonlarda kullanılmış ve modifiye atmosfer paketlenme yapılan peynirin raf ömrüne etkisi araştırılmıştır. 500 mg/kg lizozim + modifiye atmosfer paketlenmenin *Pseudomonas spp.* ve koliform grubu bakteriler üzerine inhibe edici etkisi saptanmıştır.

Bir araştırmada (100); Kuzey İtalya’daki Po Ovası’nda yarım yağlı çiğ inek sütünden yapılan sert ve kolayca ufalanabilen bir dokuya sahip olan Grana Padano isimli peynirlerin kalitelerini düzeltmek için lizozim (25 g/1000 ton çiğ süt) kullanılmış ve raf ömrü üzerine olumlu etkiler yaptığı bulunmuştur.

## 2. SONUÇ

Şavak taze ve salamura beyaz peynirler genellikle çiğ süttten ve geleneksel yöntemlerle üretilmektedir. Yapımında ısı işlem uygulanmadığı için ya da üreticiler ısı işlem uygulama imkanları bulamadıkları için halk sağlığı bakımından önem arz eden bazı patojen mikroorganizmaları içerebilmektedir. Bu nedenle bu tür ürünlerin gıda güvenliğini sağlamak için ısı işlem alternatif olarak GRAS statüsünde olan bazı gıda katkı maddelerinin kullanılıp kullanılmayacağı sorusu gündem gelmektedir. Bu bağlamda potasyum sorbat, nisin ve lizozimin öncelikle Şavak taze ve salamura beyaz peynirlerin hem mikrobiyolojik hem fiziko-kimyasal hem de duyu-sal parametreleri üzerine etkilerinin olup olmadığını araştırılması büyük önem arz etmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar neticesinde ise kullanılabilirliği belirlenen potasyum sorbat, nisin ve lizozimin bazı patojen bakteriler üzerinde de inhibe edici etkilerinin olup olmadığını belirleyen bilimsel çalışmalar planlanmalıdır.

### 3. KAYNAKLAR

1. Tekinşen C, Tekinşen K. Süt Ürünleri Teknolojisi. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Konya, 2005.
2. McSweeney PL, Sousa MJ. Biochemical pathways for the production of flavour compounds in cheeses during ripening: A review. *Lait* 2000; 80 (3): 293-324.
3. Anonim, 2015. Türk Gıda Kodeksi Peynir Tebliği, Tebliğ No. 2015/6, RG: 08.02.2015, Sayı: 29261, Başbakanlık Basımevi, Ankara.
4. Farnworth E. Handbook of Fermented Functional Foods. Food Research and Development Centre Agriculture and Agri-Food Canada. CRC Press, New York Washington DC 2003: 2-17.
5. Bilir Ormancı FS. Süt Hijyeni ve Teknolojisi. 1. Baskı, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2020.
6. Eralp M. Peynir Teknolojisi. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları No: 533 Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1974.
7. Adam RC. Peynir. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Matbaası No: 176, İzmir, 1974.
8. Bilgehan G, Alan S, Akgöl M, İncili GK, Öksüztepe G. Şavak taze beyaz peynirlerde *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp. varlığının araştırılması. *FÜ Sağlık Bil Vet Derg* 2021; 35 (3): 131-135.
9. Baran A. Beyaz Peynirde Salamura Konsantrasyonu ve Olgunlaşma Sıcaklığının *Staphylococcus Aureus*'un Gelişimi ve Toksin Üretimine Etkisi. Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 2015.
10. Bernard N, Rance P, Botkine F, Dieterlen J. Cheeses of the World. Rizzoli (Editors), 2002.
11. Hayaloğlu AA. Türkiye'nin Peynirleri-Genel Bir Perspektif. 10. Gıda Kongresi. Erzurum, 21-23 Mayıs 2008.
12. Çakmakçı, S. Türkiye Peynirleri. Peynir Biliminin Temelleri. Hayaloğlu AA, Özer B (Editörler) 1. Baskı, 2011: 585-614.
13. Çetinkaya A. Yöresel Peynirlerimiz. 1. Baskı, Academic Book Production, Kars, 2005: 212.
14. Swan S. Türkiye'nin Peynir Hazinesi. Boyut Grup, İstanbul, 2005.
15. Hayaloğlu AA, Güven M, Fox PF. Microbiological, biochemical and technological properties of turkish white cheese. *Int J Dairy Sci* 2002; 12: 635-648.
16. Tuncay RM. Otlu Peynirlerde *Listeria monocytogenes*'in Olgunlaşma Süresince Canlılığı ve Antibiyotik Dirençliliklerinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 2018.

17. Üçüncü M. A'dan Z'ye Peynir Teknolojisi. Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, Cilt 1, İzmir, 2004.
18. Flaim E, Ferreri LF, Thye FW, Hill JE, Ritchey SJ. Plasma lipid and lipoprotein cholesterol concentrations in adult males consuming normal and high cholesterol diets under controlled conditions. J Clin Nutr 1981; 34: 1103-1108.
19. Renner E. Nutritional aspects of cheese. In: Fox PF. (Editor) Cheese, Chemistry, Physics and Microbiology 2nd Edition, London: Chapman and Hall 1993: 557-579.
20. İnal T. Süt ve Süt Ürünleri Hijyen ve Teknolojisi. Final Ofset A.Ş. İstanbul, 1990.
21. Kamber U. Traditional Turkey cheeses and their classification. Van Veterinary Journal 2015; 26(3): 161-171.
22. Tüik. "Süt ve Süt Ürünleri Üretimi, Ağustos 2022"  
<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Sut-ve-Sut-Urunleri-Uretimi-Agustos-2022-45756/01.05.2023>
23. Ünsal A. Süt Uyuyunca Türkiye Peynirleri. Yapı Kredi Bankası Yayınları, İstanbul, 1997.
24. Adam RC. Peynir. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Matbaası No: 176, İzmir, 1974.
25. Patır B, Arslan A, Güven A. Şavak salamura beyaz peynirlerinin mikrobiyolojik kalitesi. Atatürk Univ Vet Bilim Derg 1995; 11 (1): 51- 56.
26. Temelli S, Anar Ş, Sen C, Akyuva P. Determination of microbiological contamination sources during Turkish white cheese production. Food Control 2006; 17: 856-861.
27. Tekinşen OC, Çelik C. Şavak peynirinde *Staphylococcus* 'lar ve *Micrococcus* 'lar. Ankara Univ Vet Fak Derg 1979; 26 (3-4): 47-63.
28. Tekinşen OC, Patır B, Alkan M. Şavak peynirinde koliform grubu mikroorganizmalar üzerine araştırmalar. Eurasian J Vet Sci 1993; 9 (2): 8-12.
29. Patır B, Arslan A, Güven A. Şavak salamura beyaz peynirlerinde bazı patojen mikroorganizmaların varlığı üzerine araştırmalar. Istanbul Univ Vet Fak Derg 1998; 24(1): 45-54.
30. Güven M, Arslan A, Patır B. Şavak salamura beyaz peynirde koliform grubu mikroorganizmaların araştırılması. Kafkas Univ Vet Fak Derg 1996; 2(2): 167-172.
31. Arslan A, Güven A, Patır B. Şavak salamura beyaz peynirlerinde psikrotrof mikroorganizmaların araştırılması. Kafkas Univ Vet Fak Derg 1995; 1(1-2): 82-85.
32. Anonim, 2013. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği.



RG:30.06.2013, Sayı: 28693, Başbakanlık Basımevi, Ankara.

33. Öztürkcan A, Acar S. Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal gıda katkı maddeleri ile ilgili genel bir değerlendirme. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2017; (1): 1-17.
34. Altuğ T. Gıda Katkı Maddeleri. 3. Baskı, Sidas Yayınevi, İzmir, 2009.
35. Kıvanç M. Gıda koruyucusu olarak sorbik asit ve tuzları: Genel özellikleri. Gıda 1989; 14(5): 315-320.
36. Dinçoğlu A. Sorbik asit ve tuzlarının süt ve süt ürünlerinde kullanımı. Fırat Univ Doğu Araş Derg 2005; 4(1): 77-83.
37. Sofos JN, Busta FF. Antimicrobial activity of sorbate. J Food Protect 1981; 44 (8): 614-622.
38. Marin S, Abellana M, Rubinat M, Sanchis V, Ramos AJ. Efficacy of sorbates on the control of the growth of eurotium species in bakery products with near neutral pH. Int J Food Microbiol 2003; 87(3): 251-258.
39. Çakmakçı S. Gıda Katkı Maddeleri. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları: Erzurum, 1995.
40. Dzieczek JD. Antimicrobial agents. J Food Technol 1986; 40: 104-111.
41. Öztekin L. Peynirlerin muhafazasında sorbik asit ve tuzlarının kullanılması. Ankara Univ Zir Fak Derg 1983; 14 (1-2): 119.
42. Adams M, Smid E. Nisin in Multifactorial Food Preservation. 1st Edition, Guildford, 2003.
43. Chen H, Hoover DG. Bacteriosins and their food applications. Comprehensive Reviews In Food Science and Food Safety 2003; 2: 82-100.
44. Millette M, Tien CL, Smoragiewicz W, Lacroix M. Inhibition of Staphylococcus aureus on beef by nisin-containing modified alginate films and beads. Food Control 2007; 18(7): 878-884.
45. Nel S, Lues JFR, Buys EM, et al. Bacterial populations associated with meat from the deboning room of a high throughput red meat abattoir. Meat Science 2004; 66: 667-674.
46. Koponen O. Studies of Producer Self-Protection and Nisin Biosynthesis of *Lactococcus lactis*. Institute of Bio technology and Department of Applied Chemistry and Microbiology, 2004.
47. Breukink E, Kruijff B. The lantibiotic nisin, a special case or not? Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes 1999; 1462 (1-2): 223-234.
48. Hampikyan H, Çolak H. Nisin ve gıdalardaki antimikrobiyal etkisi. Kor Hek 2007; 6(2).
49. Bruno ME, Kaiser A, Montville TJ. Depletion of proton motive force by nisin in *Listeria monocytogenes* cells. Appl Environ Microbiol 1992; 58(7):

2255-2259.

50. Gönül Ö, Bostan K. Kremaların mikrobiyolojik kalitesi üzerine nisin ve lizozimin etkisi. *Aydın Gastronomy* 2018; 2(1): 1-13.
51. Güzel Aİ, Özcan N, Kasap H. Cloning and expression of bacteriophage T4 lysozyme gene (gene e) in *Escherichia coli* via PCR amplification. *Turkish J of Vet Anim Sci* 2002; 26(1): 133-138.
52. Yılmaz B, Tosun H. Sütte bulunan doğal antimikrobiyal sistemler ve bunların gıda sanayiinde kullanımı. *Celal Bayar Üniv Fen Bil Derg* 2012; 8(1): 11-20.
53. Erkan Şahin H, Yavaş A, Yıldız Akgül F, Gürsoy A. Lizozim enzim preparatlarının antibakteriyal ve antifungal özellikleri. *ADÜ Zir Derg* 2022; 19 (2): 267-274.
54. Wu T, Jiang Q, Wu D, Hu Y, Chen S, Ding T, Ye X, Liu D, Chen J. What Is new in lysozyme research and its application in food industry? A review. *Food Chemistry* 2019; 274: 698-709.
55. Le'snierowski G, Yang T. Lysozyme and its modified forms: A critical appraisal of selected properties and potential. *Trends in Food Sci and Techn* 2021; 107: 333-342.
56. Wang S, Ye X, Rao P. Isolation of a novel leguminous lysozyme and study on the antifungal activity. *Food Res Int* 2012; 47: 341-347.
57. Lewko L, Krawczyk J, Calik J. Effect of genotype and some shell quality traits on lysozyme content and activity in the albumen of eggs from hens under the biodiversity conservation program. *Poultry Sci* 2021; 100 (3), 100863.
58. Vasavada P, Cousin M. *Dairy Science and Technology. Handbook, Volumes 13.* John Wiley and Sons, Edited by: Hui, YH, 2005.
59. Chung W, Hancock RE. Action of lysozyme and nisin mixtures against lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol* 2000; 60 (1): 25-32.
60. Gálvez A, Abriouel H, López RL, Omar NB. Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *Int J Food Microbiol* 2007; 120 (1-2): 51-70.
61. Pellegrino L, Tirelli A. A sensitive HPLC method to detect hen's egg white lysozyme in milk and dairy products. *Int Dairy J* 2000; 10 (7): 435-442.
62. Schneider N, Werkmeister K, Becker CM, Pischetsrieder M. Prevalence and stability of lysozyme in cheese. *Food Chemistry* 2011; 128: 145-151.
63. Davidson PM, Juneja VK, Branen JK. Antimicrobial agents. In: Branen AL, Davidson PM, Salminen S, Thorngate III JH. (Editors). *Food Additives 2nd Edition*, New York 2002: Chapter 20.
64. Ramanauskas R. Care of hard cheese during ripening using sorbic acid. *Trudy-Litovskogo-Filiala-Vsesayuznogo-Nauch No-Issledovatel' Skogo- Instituta-Masloidel'no I-I Syrodel'noi-Promyshlennostij Abstr* 1971; 6: 73-89.

65. Zaki MH, SAZ Mahmoud, AM Mousa. The effect of some inhibitors on the activities of some organisms responsible for gassiness in soft cheese. *Zentralblatt-Fuer-Bakteriologie-Parasitenkunde-Infektionskrankheiten-Und-Hygiene-Ii-Abteilung Abstr* 1972; 127 (1): 52-60.
66. Liewen MB, Marth EH. Growth and inhibition of microorganisms in the presence of sorbic acid. A review. *J Food Protect* 1985; 48, 364-375.
67. El-Zayat AT. Toxic bacteria in soft cheese. *Egyptian J Food Sci* 1988; 16: 127- 134.
68. Kasrazadeh M, Genigeorgis C. Potential growth and control of Salmonella in Hispanic type soft cheese. *Int J Food Microbiol* 1994; 22: 127-140.
69. Aly ME. Prolongation of the keeping quality of mozzarella cheese by treatment with sorbate. *Nahrung* 1996; 4: 194-200.
70. Topal S. Kaşar Ambalajlarında Küflenme ve ambalajlamanın önemi. Her yönüyle peynir. II. Milli Süt ve Ürünleri Sempozyumu. Tekirdağ, 1996: 122-133.
71. Doğruer Y, Gürbüz Ü, Nizamlıoğlu M. Potasyum sorbatın beyaz peynirin kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesine etkisi. *Eurasian J Vet Sci* 1996; 12: 109-116.
72. Han JH, Floros JD. Potassium sorbate diffusivity in American processed and Mozzarella cheeses. *J Food Sci* 1998; 63 (3): 435-437.
73. Yılmaz L, Kurdal E. Effect of sorbic acid and potassium sorbate addition to the brine on microbiological and chemical properties of Turkish white cheese during ripening. *Food Sci Technol Res* 2008; 14 (5): 437-444.
74. Özdemir C, Demirci M. Selected microbiological properties of kashar cheese samples preserved with potassium sorbate, *Int J Food Prop* 2006; 9 (3): 515-521.
75. Deeb AM, Ahmed HF. Effect of potassium sorbate and/or probiotic bacteria on spoilage bacteria during cold storage of soft cheese. *Global Veterinaria* 2010; 4 (5): 483-488.
76. Gomaa M, El-Sokkary E, Refaey M. The effect of potassium sorbate and packing conditions on the quality of ricotta cheese. *J Dairy Sci* 2010; 1 (5): 287-300.
77. Öksüztepe G, İlhak Oİ, Dikici A, Çalıcıoğlu M, Patır B: Effect of potassium sorbate on some microbiological properties of çökelek stored at different temperatures. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2010; 16: 99-105.
78. Demir P, Öksüztepe G, İncili GK, İlhak Oİ. Vakum paketli Şavak tulum peynirlerinde potasyum sorbatın kullanımı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2017; 23 (1): 23-30.
79. Babacan A, Özdemir S. The effect of sorbate on microbiological, sensory properties and ripening parameters of kashar cheese. *Food and Health* 2018; 4 (3): 147-158.

80. Şimşek B, Sağdıç O, Gül Karahan A. Süt starter kültürleri tarafından üretilen bakteriosinlerin süt teknolojisindeki önemleri. *Müh Bil Derg* 2002; 8 (3): 335-341.
81. Aktürkoğlu E, Erol İ. Beyaz peynir üretiminde nisin kullanımını ile *L. monocytogenes*'in inhibisyonu. *Turkish J Vet Anim Sci* 1999; 23: 785-792.
82. Boussouel N, Mathieu F, Junelles RAM, Miliere JB. Effects of combinations of lactoperoxidase system and nisin on the behaviour of *L. monocytogenes* ATCC 15313 in skim milk. *Int J Food Microbiol* 2000; 61: 169-175.
83. Singh B, Falahee M, Adams MR. Synergistic inhibition of *L. monocytogenes* by nisin and garlic extract. *Food Microbiology* 2001; 18: 133-139.
84. Samelis J, Kakouri A, Rogga KJ, Savvaidis IN, Kontominas MG. Nisin treatments to control *Listeria monocytogenes* post-processing contamination on Anthotyros, a traditional Greek whey cheese, stored at 4°C in vacuum packages. *Food Microbiology* 2003; 20 (6): 661-669.
85. López-Pedemonte T, Roig-Sagués AX, Trujillo AJ, Capellas M, Guamis B. Inactivation of spores of *Bacillus cereus* in cheese by high hydrostatic pressure with the addition of nisin or lysozyme. *J Dairy Sci* 2003; 86 (10): 3075-81.
86. Chollet E, Sebti I, Martial-Gros A, Degraeve P. Nisin preliminary study as a potential preservative for sliced ripened cheese: NaCl, fat and enzymes influence on nisin concentration and its antimicrobial activity, *Food Control* 2008; 19 (10): 982-989.
87. Pinto MS, Carvalho AF, Dos Santos Pires AC, Souza AAC, Da Silva PHF, Sobral D, De Lima Santos A. The effects of nisin on *Staphylococcus aureus* count and the physicochemical properties of Traditional Minas Serro cheese. *Int Dairy J* 2011; 21 (2): 90-96.
88. Sudagidan M, Yemenicioğlu A. Effects of nisin and lysozyme on growth inhibition and biofilm formation capacity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw milk and cheese samples. *J Food Prot* 2012; 75 (9): 1627-1633.
89. Al-Holy MA, Al-Nabulsi A, Osaili TM, Ayyash MM, Shaker RR. Inactivation of *Listeria innocua* in brined white cheese by a combination of nisin and heat. *Food Control* 2012; 23 (1): 48-53.
90. Dal Bello B, Zeppa G, Bianchi DM, Decastelli L, Traversa A, Gallina S, Coisson J, Locatelli M, Travaglia F. Effect of nisin-producing *Lactococcus lactis* starter cultures on the inhibition of two pathogens in ripened cheeses. *Int J Dairy Techn* 2013; 66 (4): 468-477.
91. Mohammadi K, Jodeiri H. Effects of nisin and temperature on behavior of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in model cheeses. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2014; 20 (3): 461-464.

92. Felicio BA, Pinto MS, Oliveira FS, Lempk MW, Pires AC, Lelis CA. Effects of nisin on *Staphylococcus aureus* count and physicochemical properties of Minas Frescal cheese. *J Dairy Sci* 2015; 98 (7): 4364-9.
93. Cui HY, Wu J, Li CZ, Lin L. Anti-listeria effects of chitosan-coated nisin-silica liposome on Cheddar cheese. *J Dairy Sci* 2016; 99 (11): 8598-8606.
94. Can ÖP, Hastaoğlu E. The effects of nisin on the growth of milk derived *Staphylococcus aureus* strains in the cheese. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi* 2020; 24 (3): 310-316.
95. Khudhir ZS. Evaluation the antibacterial activity of the brine, nisin solution, and ozonated water against *E. coli* O157: H7 in the experimentally local produced soft cheese. *The Iraqi J of Vet Med* 2021; 45 (1): 17-21.
96. Bester BH, Lombard SH. Influence of lysozyme on selected bacteria associated with Gouda cheese. *J of Food Prot* 1990; 53 (4): 306-311.
97. Özkul N. Lizozimin *Clostridium tyrobutyricum* Üzerine Etkisinin Laboratuvar Koşullarında ve Üründe Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2003.
98. Duan J, Park SI, Daeschel MA, Zhao Y. Antimicrobial chitosan-lysozyme (CL) films and coatings for enhancing microbial safety of mozzarella cheese. *J of Food Sci* 2007; 72 (9): 355-362.
99. Conte A, Brescia I, Del Nobile MA. Lysozyme/EDTA disodium salt and modified-atmosphere packaging to prolong the shelf life of burrata cheese. *J of Dairy Sci* 2011; 94 (11): 5289-5297.
100. Anonymus. Lysozyme and Grana Padano PDO. <https://www.granapadano.it/en-ww/lysozyme-grana-padano-pdo.aspx>. 01.05.2023





## BÖLÜM 16

### TESTİS KANSERLERİ, TANI VE TEDAVİSİ

*Resul ÇİÇEK<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. , Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ORCID ID: 0000-0003-2622-681X

Testis kanserleri çok sık görülen kanserler olamamakla birlikte erişkin bireylerdeki kanserlerin %1'ini ve ürolojik kanserlerin ise %5'ini oluşturmaktadır (Park, Kim ve Elghiaty, 2018, e12390). Daha çok genç erkeklerde görülen ve erken teşhis sonucu tedavinin yüksek oranda başarılı olduğu bu kanser türü 25-35'li yaşlarda daha sık görülmektedir. Testis kanserlerinin histopatolojik subtiplerin insidanslarının en yüksek olduğu dönemler non-seminom ve mikst germ hücreli tümörler için 3.dekat iken, seminomlar için ise 4.dekattır (Oosterhuis , Looijenga, 2005, 210).

### **Testis Kanserlerinin Gelişiminde Rol Alan Risk Faktörleri:**

Testis kanserleri genetik, çevresel faktörlerle birlikte birçok risk faktörünün rol oynadığı hastalıklardır. Bunlardan önemli olan bazıları:

- Kriptorşidizmi kapsayan testiküler disgenezi sendromu
- Hipospadias
- Azalmış spermatogenez ve infertilite
- Cinsiyet gelişimi bozuklukları (Klinefelter Sendromu gibi)
- Ailede testis kanseri öyküsü
- Karşı testiste testis tümörü veya germ hücreli neoplazi in situ bulunması
  - Çevresel maruziyetler
  - Sigara...vs.

Özellikle Kriptorşidizm (inmemiş testis) testis kanseri risk faktörleri arasında en önemli olanıdır. Öyle ki testis kanseri olan hastaların %10'unda görülür (Lip, Murchison, Cullis, Govan, Carachi,2013, 20-6), (Slowikowska-Hilczer ve diğerleri, 2020,20), (Bosl , Motzer,1997, 242-53).

### **Testis Kanserlerinin Histolojik Sınıflandırılması:**

Germ hücreli tümörler testis tümörlerinin %90-95'ini oluştururken, seks kord stromal tümörler daha nadir görülür. Germ hücreli tümörler de seminom ve nonseminom olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Seminomlar daha yavaş büyüyen ve daha iyi prognoza sahip olan tümörlerdir. Seminomlar genellikle tek bir testiste tek bir kitle olarak ortaya çıkarlar ve lenf yolu ile yayılırlar. Nonseminomlar ise daha agresif seyreden ve çeşitli histolojik tipleri (embriyonel karsinom, yolk sak tümörü, koriyokarsinom, teratom) içeren tümörlerdir. Nonseminomlar genellikle tek bir testiste birden fazla kitle olarak ortaya çıkarlar ve hem lenf hem de kan yolu ile yayılırlar (Yücetaş, Faydacı,2016, s.1-7)



Testis tümörlerinin histopatolojik tipleri Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016'ya göre şöyle sınıflanmıştır (Laguna ve diğerleri, 2022):

1. Germ hücreli tümörler
  - Germ hücre neoplazisi in situ (GHNIS)
2. GHNIS'den türeyen testis tümörleri
  - Seminom
  - Embriyonal karsinom
  - Puberte sonrası yolk sac tümörü
  - Trofoblastik tümörler
  - Puberteden sonra oluşan teratom,
  - Somatik malign komponentli teratom
  - Mikst germ hücreli tümörler
3. GHNIS ile ilişkili olmayan germ hücreli tümörler
  - Spermatositik tümör
  - Puberte öncesi gelişen yolk sac tümörü
  - Puberte öncesi gelişen Mikst germ hücreli tümör
4. Stromal/Seks kord/tümörler
  - Leydig hücreli tümör
  - Sertoli hücreli tümör
  - Granüloza hücreli tümör
  - Tekoma ve fibromalar
  - Diğer stromal ve seks kordu kaynaklı tümörler
  - Hem seks kordu/gonadal stromal hem de germ hücre içeren tümörler
    - Gonadoblastom
5. Özellikli olmayan stromal tümörler
  - Ovariyan epitel kaynaklı tümörleri
  - Rete testis ve toplayıcı kanl tümörleri
  - Paratestiküler yapılardan kaynaklı tümörleri
  - Epididim kistadenom
  - Papiller kistadenom
  - Epididimin adenokarsinomu
    - Testiküler adnekslerin mezenkimal ve Spermatik kord tümörleri

### Testis Kanserlerinin Evrelemesi:

Testis tümörünün evrelemesi için ise toraks radyografisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler ile tümörün vücudun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığı ve hangi organları etkilediği saptanır. Testis tümörleri genellikle retroperitoneal lenf nodlarına, akciğerlere, karaciğere, beyne ve kemiklere metastaz yaparlar. Testis tümörlerinin evrelemesi TNM sistemi ile yapılır (Brierley , Gospodarowicz , Wittekind, 2016, s.272 ) (Şekil1). T tümörün boyutunu, N lenf nodu tutulumunu, M metastaz varlığını gösterir. Evreleme sonucuna göre testis tümörleri I, II, III ve IV olmak üzere dört evreye ayrılır (Yücetaş, Faydacı,2016, s.1-7).

#### Şekil 1:

**Tablo 4.1: Testis kanseri için TNM sınıflandırması (UICC, 2016, 8. baskıdan uyarlanmıştır.) [27]**

|   |   |
|---|---|
| <b>pT – Primer Tümör<sup>1</sup></b>          |   |
| pTX   | Primer tümör değerlendirilemiyor (bkz: not <sup>1</sup> )   |
| pT0   | Primer tümöre ait kanıt yok (örn.: testiste histolojik skar)  |
| pTis  | Intratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ) <sup>+</sup>   |
| pT1   | Tümör vasküler/lenfovasküler invazyon olmaksızın testis ve epididimde sınırlı; tümör tunika albugineaı invaze edebilir fakat tunika vajinalisi invaze etmez*    |
| pT2   | Tümörün vasküler/lenfovasküler invazyonu mevcut ancak epididim ve testiste sınırlı veya tümör tunika albuginea ve tunika vajinalis boyunca uzanım gösteriyor.** |
| pT3   | Tümör lenfovasküler invazyon olsun veya olmasın spermatik korda invaze**  |
| pT4   | Tümör lenfovasküler invazyon olsun veya olmasın skrotuma invaze   |
| <b>N – Bölgesel Lenf Nodları – Klinik</b>     |   |
| NX  | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor   |
| N0  | Bölgesel lenf nodu metastazı yok  |
| N1  | En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan bir lenf nodu veya en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan birden fazla lenf nodu metastazı                               |
| N2  | Boyutu 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük lenf nodu metastazı, veya 5den fazla 5 cm'den küçük ektranodal uzanım göstermeyen lenf nodu metastazı                      |
| N3  | En büyük boyutu 5 cm'den fazla olan lenf nodu metastazı   |
| <b>Pn – Bölgesel Lenf Nodları – Patolojik</b> |   |
| pNX   | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor   |
| pN0   | Bölgesel lenf nodu metastazı yok  |
| pN1   | En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan bir lenf nodu veya en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan birden fazla lenf nodu metastazı                               |
| pN2   | Boyutu 2 cm'den büyük 5 cm'den küçük lenf nodu metastazı, veya 5den fazla 5 cm'den küçük ektranodal uzanım göstermeyen lenf nodu metastazı                      |
| pN3   | En büyük boyutu 5 cm'den fazla olan lenf nodu metastazı   |
| <b>M – Uzak Metastaz</b>                      |   |
| MX  | Uzak metastaz değerlendirilemiyor   |
| M0  | Uzak metastaz yok   |
| M1  | Uzak metastazlar **<br>M1a Bölgesel olmayan lenf nodu veya akciğer metastazı<br>M1b Bölgesel olmayan lenf nodu ve akciğer dışındaki uzak metastazlar            |

| <b>S - Serum Tümör Belirteçleri (Kemoterapi Öncesi)</b> |  |                     |                    |
|---|--|---------------------|--------------------|
| SX  | Serum belirteçleri uygun değil veya çalışılmamış |                     |                    |
| S0  | Serum belirteçleri normal sınırlar içerisinde    |                     |                    |
|   | <b>LDH (U/l)</b>                                 | <b>hCG (mIU/mL)</b> | <b>AFP (ng/mL)</b> |
| S1  | < 1.5 x N ve                                     | < 5,000 ve          | < 1,000            |
| S2  | 1.5-10 x N veya                                  | 5,000-50,000 veya   | 1,000-10,000       |
| S3  | > 10 x N veya                                    | > 50,000 veya       | > 10,000           |

N, normalin üst sınırını gösterir.

LDH = laktat dehidrogenaz; hCG = insan koryonik gonadotropini; AFP = alfa-fetoprotein.

<sup>†</sup> Sınıflandırma amacıyla pTis ve pT4 dışında radikal orşiektominin her zaman gerekli olmadığı, primer tümörün kapsamı radikal orşiektomiden sonra sınıflandırılır (bkz.pT). Diğer durumlarda, radikal orşiektomi yapılmamışsa TX kullanılır.

\* Mevcut "Karsinoma in situ" terminolojisinin yerini GHNIS almıştır.

\* AJCC sekizinci baskı, en büyük boyutu 3 cm'den büyük olmayan veya 3 cm'den büyük olmayan boyuta bağlı olarak T1 Pure Seminoma'yı T1a ve T1b'ye böler [ 28 ].

\*\* AJCC sekizinci baskı hiler yumuşak doku invazyonunu pT2 olarak kabul ederken, spermatik kordun süreksiz tutulumu pM1 olarak kabul edilir [ 28 ].

## Testis Tümöründe Evreler

Testis kanserlerinin sıklığı diğer kanserlere göre daha az olmasına rağmen tedaviye iyi yanıt vermesinden dolayı evrelerine göre farklı tedavi protokollerini uygulanabilmesi için evreleme ve prognostik faktörlerin belirlenmesi önem arz etmektedir Testis tümöründe evreler, hastalığın yaygınlığı ve prognozu açısından önemli bir kriterdir. Testis tümörleri, genellikle iyi huylu olmalarına rağmen, bazen kötü huylu hale gelebilir ve lenf yolları veya kan yoluyla diğer organlara yayılabilir. Testis tümörlerinin evreleri, tümörün büyüklüğü, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığına göre belirlenir. Testis tümörlerinin evreleri şöyledir:

- Evre 0: Tümör sadece testiste bulunur ve lenf nodlarına veya diğer organlara yayılmamıştır. Bu evredeki hastaların tedavisi genellikle testisin alınması (orşiektomi) ile sınırlıdır.
- Evre 1: Tümör testisi aşmış ancak lenf nodlarına yayılmamıştır. Bu evredeki hastaların tedavisi orşiektomi ile birlikte kemoterapi veya radyoterapi de içerebilir.
- Evre 2: Tümör testisi aşmış ve karın bölgesindeki lenf nodlarını tutmuştur. Bu evredeki hastaların tedavisi orşiektomi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunu gerektirebilir.
- Evre3: Tümör testisi aşmış ve karın bölgesinin dışındaki lenf nodlarını veya diğer organları tutmuştur. Bu evredeki hastaların tedavisi orşiektomi, kemoterapi, radyoterapi ve bazen cerrahi olarak metastazların alınmasını içerebilir. (Yüçetaş, Faydacı,2016, s.1-7)

## Testis kanseri için prognostik gruplar (Tablo 2)

Testis kanserlerinde evrelemenin yapılabilmesi için:

- Patolojik evrenin belirlenmesi,
- Tümör markerlarının seviyelerinin ölçümü
- Lenf nodlarının durumunun belirlenmesi (retroperitoneal, supraklavikular, mediastina)
- Akciğer ve karaciğer tutulumunun bilinmesi gerekmektedir.

Şekil 2: (Brierley ve diğerleri,2016, s.272)

**Tablo 4.2: Testis kanseri için prognostik gruplar (UICC, 2016, 8. baskı) [ 28 ]**

| Evre grupları | T                  | N              | M   | S              |
|---------------|--------------------|----------------|-----|----------------|
| Evre 0        | pTis               | N0             | M0  | S0             |
| Evre I        | pT1-T4             | N0             | M0  | SX             |
| Evre IA       | pT1                | N0             | M0  | S0             |
| Evre IB       | pT2 - pT4          | N0             | M0  | S0             |
| Evre IS       | Herhangi bir pT/TX | N0             | M0  | S1-3           |
| Evre II       | Herhangi bir pT/TX | N1-N3          | M0  | SX             |
| Evre IIA      | Herhangi bir pT/TX | N1             | M0  | S0             |
|               | Herhangi bir pT/TX | N1             | M0  | S1             |
| Evre IIB      | Herhangi bir pT/TX | N2             | M0  | S0             |
|               | Herhangi bir pT/TX | N2             | M0  | S1             |
| Evre IIC      | Herhangi bir pT/TX | N3             | M0  | S0             |
|               | Herhangi bir pT/TX | N3             | M0  | S1             |
| Evre III      | Herhangi bir pT/TX | Herhangi bir N | M1a | SX             |
| Evre IIIA     | Herhangi bir pT/TX | Herhangi bir N | M1a | S0             |
|               | Herhangi bir pT/TX | Herhangi bir N | M1a | S1             |
| Evre IIIB     | Herhangi bir pT/TX | N1-N3          | M0  | S2             |
|               | Herhangi bir pT/TX | Herhangi bir N | M1a | S2             |
| Evre IIIC     | Herhangi bir pT/TX | N1-N3          | M0  | S3             |
|               | Herhangi bir pT/TX | Herhangi bir N | M1a | S3             |
|               | Herhangi bir pT/TX | Herhangi bir N | M1b | Herhangi bir S |

Evre IA: Hastalar testis ve epididimle sınırlı, mikroskopide tümör hücreleri tarafından mikroskobik vasküler veya lenfatik invazyon kanıtı olmayan, klinik muayene veya görüntülemeye metastaz belirtisi olmayan ve orşiektomi sonrası serum tümör belirteç seviyeleri normal sınırlar içinde olan primer tümörlere sahiptir. KE I hastalığı olan hastalarda belirteç düşüşü normalleşene kadar değerlendirilmelidir.

Evre IB: Hastalarda daha lokal invaziv bir primer tümör vardır, ancak metastatik hastalık belirtisi yoktur.

Evre IS: Orşiektomiden sonra hastalarda serum tümör belirteç seviyeleri ısrarlı olarak yükselmiş (ve genellikle yükselen), bu da subklinik metastatik hastalığı (veya muhtemelen kalan testiste ikincil bir GHT'yi) gösterir.

Sanayileşmiş toplumlarda yapılmış çalışmalarda, tanı anında seminomu olan hastaların yaklaşık %80'i ve non-seminom germ hücreli tümör hastalarının yaklaşık %60'ı evre I dir. Seminom dışı %5 evre IS dir (Klepp ve diğerleri,1990,281-8).

## Metastatik Testis Kanserinin Prognostik Risk Grupları

İyi ve orta riskli Seminomu olan hastalarda beş yıllık progresyonsuz sağ kalım yaklaşık %90 lara, buna istinaden genel sağkalım oranları yaklaşık %95 'lere yükseldi. Laktat dehidrogenaz (LDH) testis kanserleri açısından kötü bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır.

Metastatik testis kanserli hastalarının risk gruplarına göre prognostik gruplarının belirlenmesi takip ve tedavi sürecinde yol gösterici olmaktadır (Şekil 3).

**Şekil 3:** (Beyer, ve diğerleri ,2021, 1553)

**Tablo 4.3: Metastatik germ hücreli kanser için prognostik tabanlı evreleme sistemi (IGCCCG) [31 , 32]\***

| <b>İyi prognoz grubu</b>                                      |  |
|---|--|
| Non-seminom<br>5-yıllık PSS 90%<br>5-yıllık hayatta kalma 96% | Aşağıdaki kriterlerin tümü:<br>• Primer Testis/retroperitoneal<br>• Pulmoner olmayan viseral metastaz yok<br>• AFP < 1,000 ng/mL<br>• hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL)<br>• LDH < 1.5 x ULN                        |
| Seminom<br>5-yıllık PSS 89%<br>5-yıllık hayatta kalma 95%     | Aşağıdaki kriterlerin tümü:<br>• Herhangi bir primer bölge<br>• Pulmoner olmayan viseral metastaz yok<br>• Normal AFP<br>• Herhangi bir hCG<br>• Herhangi bir LDH  |
| <b>Orta prognoz grubu</b>                                     |  |
| Non-seminom<br>5-yıllık PSS 78%<br>5-yıllık hayatta kalma 89% | Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri:<br>• Primer Testis/retroperitoneal<br>• Pulmoner olmayan viseral metastaz yok<br>• AFP 1,000 - 10,000 ng/mL veya<br>• hCG 5,000 - 50,000 IU/L veya<br>• LDH 1.5 - 10 x ULN |
| Seminom<br>5-yıllık PSS 79%<br>5-yıllık hayatta kalma 88%     | Aşağıdaki kriterlerin tümü:<br>• Herhangi bir primer bölge<br>• Pulmoner olmayan viseral metastazlar<br>• Normal AFP<br>• Herhangi bir hCG<br>• Herhangi bir LDH   |
| <b>Kötü prognoz grubu</b>                                     |  |
| Non-seminom<br>5-yıllık PSS 54%<br>5-yıllık hayatta kalma 67% | Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri:<br>• Primer mediastinal<br>• Pulmoner olmayan viseral metastazlar<br>• AFP > 10,000 ng/mL veya<br>• hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) veya<br>• LDH > 10 x ULN              |
| Seminom   | *Kötü prognoz" olarak sınıflandırılan hasta yok  |

\* Kemoterapi öncesi serum tümör belirteçleri, kemoterapi uygulanmadan hemen önce (aynı gün) değerlendirilmelidir.

AFP = alfa-fetoprotein; hCG = insan koryonik gonadotropin; LDH = laktat dehidrojenaz; PSS = progresyonsuz sağ kalım.

## Testis Kanserinde Tanısal Değerlendirme

### 1.Fizik Muayene

Testis kanseri özellikle hasta ya da doktorun muayenede ele gelen ağrısız sert kitle olarak ele gelmesi ile anlaşılır. Bununla birlikte %27 hastada (Moul, 2007, 109) skrotal ağrı olabileceği bilinmelidir. Ayrıca muayenede Jinekomiastisi olan hastaların %1'inde germ hücreli veya seks kord/gonadal tümör varlığı söz konusudur (Mieritz ve diğerleri ,2017, 555). Bundan dolayı testis kanseri için yapılan fizik muayenede; karın, göğüs ve supraklaviküler bölgeyi mutlaka muayene edilmelidir.

### 2. Testis Ultrasonografisi

Kitlenin yerleşimi, intratestiküler mi ekstraparatestiküler mi ayırımını yapmak ve karşı testisin durumunu değerlendirmek açısından faydalıdır.

### 3.Bilgisayarlı Tomografi

Testis kanserinin evrelemesi için toraks, karın ve pelvisi değerlendirmenin en duyarlı yolu Kontrastlı bilgisayarlı tomografidir (Pierorazio ve diğerleri, 2020, 894).

### 4.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Testis kanseri tanısında skrotumun manyetik rezonans görüntülemesi skrotal ultrasondan daha duyarlılıkta ve özgüllüktedir. Ancak yüksek maliyeti rutin olarak kullanılmasını sınırlamaktadır (Kim ve diğerleri, 2007, 1239).

MR görüntüleme:

- Testis koruyucu cerrahi planlandığı zaman için lokal evreleme amaçlı,
- paratestiküler ve intratestiküler lezyonları ayırt etmek amaçlı
- intratestiküler kitleleri karakterize etmek amaçlı (örneğin, Leydig tümörlerinin ayırt edici özellikleri)
- US'nin yetersiz olduğu durumlarda yapılabilir (Tsili ve diğerleri, 2021, 1239).

### 5.Florodeoksiglukoz-pozitron Emisyon Tomografisi

Florodeoksiglukoz-pozitron Emisyon Tomografisi Seminom hastalarında kemoterapi sonrası rezidüel kitleleri > 3 cm olan tümörleri değerlendirmek için önerilir (Beyer, 2013, 878).

## **Testis Kanserinde Serum Tümör Belirteçleri**

Testis kanserinde kullanılan serum tümör markırları:

1. Alfafetoprotein,
2. İnsan Koryonik Gonadotropinin beta ( $\beta$  -hCG)
3. Laktat Dehidrojenaz (LDH)'dır.

Testis kanserlerinde serum tümör markırlarının orşiektomiden önce ve sonra belirlenmesinin birtakım faydaları olmaktadır:

- Tanı amaçlı
- Germ hücreli tümör varlığını olabileceğini göstermesi
- Evrenme ve risk sınıflamasının yapılması açısından
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nüksünün saptanması için önemlidir (Gilligan, 2010, 3388).

No-seminom germ hücreli tümör'lü hastaların %39'unda alfafetoprotein ve  $\beta$ -hCG artışı birlikte saptanır. Saf seminom vakalarının %30 kadarında (%9-32), tanı anında orta derecede yüksek  $\beta$  -hCG düzeyleri görülebilir (Dieckmann ve diğerleri, 2019, 5030349).

## **Testis Kanserlerinin Tedavisi:**

### **Radikal Orşiektomi:**

Testis kanserinde radikal inguinal orşiektomi Spermatik kordun internal inguinal halkadan ayrılmasını içeren bir cerrahi yöntem olup tedavinin altın standarttır (Laguna ve diğerleri, 2022). Testis kanserinden şüphelenildiğinde, daha yüksek lokal nüks oranlarından dolayı skrotal yaklaşımdan kaçınılmalıdır (Patel ve diğerleri, 2020, 344).

### **Testis Koruyucu Cerrahi**

Testis koruyucu cerrahinin endikasyon durumları:

- İnterstisyel hücreli veya benign testis tümörleri küratif bir tedavi seçeneği
- Genç erkeklerde hipogonadizmi, ömür boyu testosteron takviyesini önleme
- Radikal cerrahi sonrası oluşabilecek infertiliteyi önleme
- Senkron bilateral tümörlerde
- Genel durum değerlendirmesine sonucunda karşılaştırılan soliter testis tümörlerinde endikedir (Nason ve diğerleri, 2020, 605).

Bu durumlarda testis koruyucu cerrahi endike olduğunda, testis lezyonunun enükleasyonunun yanı sıra GHNIS'i dışlamak için en az iki ek testis biyopsisi de alınmalıdır (Dieckmann, Kulejewski, Pichlmeier, Loy, 2007, 175). Radikal inguinal orşiektomide kontralateral Biyopsi GHNIS varlığını dışlamak için kontralateral biyopsi önerilmektedir (Dieckmann, Loy,1996,3126).

Orşiektomi yapılan hastalara cerrahi sonrası testis protezi takma işlemi önerilmelidir (Laguna ve diğerleri, 2022).

### **Testis Kanserinde Tarama:**

Genel popülasyonda kendi kendine muayeneyi destekleyen veya reddeden klinik veriler elde edileceye kadar testis kanseri hastaları ve aile üyeleri, özellikle de ailede testis kanseri öyküsü gibi klinik risk faktörlerinin varlığında kendi kendine fiziksel muayenenin önemi hakkında bilgilendirilmelidir (Thornton, 2015,518).

### **Testis Kanselerinde Fertilitte:**

Testis koruyucu cerrahi de dahil testis kanseri tedavisinin fertilitte üzerine olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir (Petersen, Skakkebaek, Rørth, Giwercman, 1999,822). Testis kanseri nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda fertilitte bozuklukları görülebilir. Bununla birlikte uzun süreli infertilite radyasyon tedavisinden sonra nadirdir ve kemoterapi sonrası doz bağımlıdır (Petersen ve diğerleri, 2002,1537). Spermatogenez genellikle kemoterapiden bir ile dört yıl sonra düzelir (Lampe, Horwich, Norman, Nicholls, Dearnaley, 1997, 239). Eğer tüm riskleri düşünerek daha garanti bir yol izlenmek istenir ise hastalarda orşiektomiden önce sperm bankası aracılığıyla sperm dondurulması önerilmez. Bu sayede fertilizasyon şansı yükseltilir ve cerrahi sonrası kalan testiste fonksiyon kaybı gelişmesi riskinden kaçınılır (Laguna ve diğerleri, 2022).

Özet olarak testis kanserinin altın standart tedavisi inguinal bölgeden yapılan spermatik kord ve testisin bütün halinde çıkarıldığı radikal orşiektomi operasyonudur. Ancak hastanın kronik hayati hastalıklarının bulunması durumunda orşiektomi öncesi neo-adjuvan kemoterapi başlanabilir. Özellikle sisplatin bazlı kemoteropatlere yüksek duyarlılığı olan testis kanserlerinde tedavi başarı oranını yüksek kılmaktadır.



## Testis Kanseri Tedavinde Önerileri:

**Tablo 1:** (Laguna ve diğerleri, 2022) (Yücetaş, Faydacı, 2016, s.1-7)

|   |   |
|---|---|
| Evre I Seminom  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İzlem ya da</li> <li>• Tek doz adjuvan karboplatin</li> </ul>  |
| Evre I Non-Seminom  |   |
| Aşağıdaki kriterlerin tümü: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer Testis/retroperitonda</li> <li>• Pulmoner olmayan viseral metastaz yok</li> <li>• AFP &lt; 1,000 ng/mL</li> <li>• hCG &lt; 5,000 IU/L (1,000 ng/mL)</li> <li>• LDH &lt; 1.5 x</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İzlem önerilebilir.</li> <li>• İzlem yapılamayacak hastaya tek doz BEP protokolü verilir.</li> </ul>   |
| Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer mediastinal</li> <li>• Pulmoner olmayan viseral metastazlar</li> <li>• AFP&gt;10,000 ng/mL veya</li> <li>• hCG &gt; 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) veya</li> <li>• LDH &gt; 10 x</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek doz BEP protokolü standart tedavidir.</li> <li>• Hastanın durumuna göre izlem alternatif olabilir.</li> <li>• Kemoterapinin kontrendike olduğu durumlarda RPLND</li> <li>• Somatik tip teratomlu hastalarda RPLND olan hastalara önerilir</li> </ul> |
| Evre IIA/B Seminom  |   |
| IIA Seminom   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemoterapi (3 kür BEP/ 4 kür EP) önerilebilir ya da Radyoterapi</li> </ul>   |
| IIB Seminom   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radyoterapiye alternatif: 3 kür BEP ve ya 4 kür EP kemoterapisi</li> </ul>   |
| Evre IIA/B Seminom Dışı Germ Hücreli Tümör  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümör markırı yüksek olan iyi-orta prognozlu hastalarda 3 ya da 4 kür BEP</li> <li>• Tümör markırlarının yüksek olamaması durumunda embriyonel karsinomu dışlamak gerekir.</li> </ul>  |
| Metastatik Non –seminom GHT   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İyi prognoz grubuna 3 kür BEP</li> <li>• Orta/Kötü prognoz risk grubuna 4 kür BEP</li> </ul>   |

\*: BEP: Bleomisin, etoposid ve isplatin ;

\*\* : RPLND: Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyon

**Kaynakçalar:**

1. Park, J.S., et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e12390.
2. Oosterhuis, J.W., et al. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer*, 2005. 5: 210.
3. Lip, S.Z., et al. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child*, 2013. 98: 20.
4. Slowikowska-Hilczer, J., et al. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol*, 2020. 69: 101800. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905884/>
5. Bosl, G.J., et al. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*, 1997. 337: 242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227931/>
6. Yücetaş U, Faydacı G, Testis kanseri epidemiyolojisi, Testis Kanseri Güncelleme, 2016, s: 1-7
7. M.P. Laguna et al. Guidelines on Testicular cancer. EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands
8. Brierley, J.E., et al., *The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition*. 2016.
9. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 1990. 1: 281.
10. Beyer, J., et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 1553.
11. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 109.
12. Mieritz, M.G., et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176: 555
13. Pierorazio, P.M., et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*, 2020. 203: 894.
14. Kim, W., et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics*, 2007. 27: 1239.
15. Tsili, A.C., et al. When to ask for an MRI of the scrotum. *Andrology*, 2021. 9: 1395.

16. Beyer, J., et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 2013. 24: 878
17. Gilligan, T.D., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3388.
18. Dieckmann, K.P., et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: 5030349
19. Patel, H.D., et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2020. 38: 344.
20. Nason, G.J., et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol*, 2020. 38: 605 e19
21. Dieckmann, K.P., et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol*, 2007. 51: 175.,
22. Dieckmann, K.P., et al. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 3126
23. Thornton, C.P. Best Practice in Teaching Male Adolescents and Young Men to Perform Testicular Self-Examinations: A Review. *J Pediatr Health Care*, 2016. 30: 518.
24. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol*, 1999. 161: 822.
25. Petersen, P.M., et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 1537.
26. Lampe, H., et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 239





## BÖLÜM 17

### KADIN İNFERTİLİTESİNDE GELENEKSEL VE ALTERNATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN KULLANILMASI

*Ezgi TUNA<sup>1</sup>, Şükran YEDİEL ARAS<sup>2</sup>*

---

1 Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars, Türkiye.

2 Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kars, Türkiye.

## 1.GİRİŞ

### 1.1. Amaç ve Kapsam

İnfertilite, bir yıl içinde herhangi bir korunma yöntemi kullanılmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması durumudur ve küresel olarak eşlerin %10-15'inin infertil olduğu bilinmektedir. Kliniğe başvuran kadının infertilite riski olduğu bilinen bir nedeni varsa bu durum jinekolog tarafından detaylı değerlendirilmelidir ve tıbbi ve obstetrik öykü detaylı sorgulanmalıdır. Kadında infertilite tanısı için kullanılan testlerde yumurtalık rezervine, yumurtlama fonksiyonuna ve yapısal anormalliklere bakılmalıdır. Üreme organlarının sağlıklı gebeliğin oluşumu için yeterli koşullarda olduğunun belirlenmesi için görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri tubal açıklığı ve pelvik patolojiyi gösterir ve yumurtalık rezervini belirler (Breitkopf ve Hill 2019).

Kadınlar infertilite ile baş ederken çareyi modern tedavi dışında veya ek olarak geleneksel yöntemlerde ve alternatif tıpta aramaktadır. Modern tıp ile geleneksel-tamamlayıcı/alternatif tıp uygulamalarının birbirinden ayrılmasının nedeni; modern tıpta nedene bağlı kalınarak ve kesin bilimsel bilgidan faydalanılması, geleneksel yöntemlerde inançlar ve deneyimlere bağlı yöntemler uygulanmasıdır. Tamamlayıcı tıpta ise modern tıp uygulanırken ek olarak alternatif tıptan yararlanır. Geleneksel uygulamalar bir toplumun maruz kaldığı hastalık için uyguladıkları yöntemlerdir ve geçmişten günümüze kadar uzanan yöntemlerdir (Kaplan 2008). Derlememizde kadın infertilitesinde geçmişten günümüze gelmiş geleneksel/alternatif tedavi yaklaşımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.İnfertilite Tanımı ve Epidemiyolojisi

İnfertilite; bir yıl içinde sürekli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumudur ve infertilite tanısı için geçerli süre 35 yaş üzerindeki kadınlarda 6 ay olduğu belirtilmektedir (Breitkopf ve Hill 2019). Eğer kadında belirtilen süre içerisinde gebelik oluşmamış ise bu durum primer inferilite olarak adlandırılır. Kadının daha önce bir çocuğu olmasına rağmen ikinci bir gebeliğin olmaması ise sekonder infertilite olarak adlandırılmaktadır (Soto ve Copperman 2011). Açıklanamayan infertilite ise klinik testlerle nedeni belirlenemeyen durum olarak tanımlanmaktadır (Mutlu ve ark. 2013). Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin %30 kadarını kapsamaktadır (Breitkopf ve Hill 2019). Dünyada 80 milyondan fazla kadının infertil olduğu belirtilmektedir (Seymenler ve Siyez 2018). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018) verilerine göre doğurgan çağdaki kadınların infertilite tanısı alma oranı %4 olarak bildirilmiştir (TNSA 2018).

## 2.2.İnfertilitenin Tarihçesi

Doğurganlığa ait ilk referanslardan biri İncil'in emri olan 'üretken olun ve çoğalın' şeklindedir. Antik çağda infertiliteye Tanrı'nın sebep olduğuna inanılmıştır. Kadın, çocuk sahibi olmanın asıl kaynağı olarak görülmüş ve gebeliğin olmama nedeni ise yapılan bir yanlışın cezası olduğu düşünülmüştür (Morice ve ark. 1995).

Arkeolojik kazılarda Antik döneme ait üremenin erkek varlığı ile sembolize edildiği bilinmektedir. Uygarlık döneminde infertilite için çarenin dini ritüellerde arandığı belirtilmektedir (Lunenfeld ve ark. 2007).

İnfertiliteye dair ilk yazılı kaynaklara Mısır toplumunda rastlanmaktadır. Mısır'da infertilite tanısı konabilen ve tedavi edilebilen bir hastalık olarak görülmüştür. M.Ö. 1900 yıllarında kadın üreme organları ve sperm hakkında bilgilere rastlanmıştır. İnfertilitenin ilk kez Hipokrat ile bilimsel gerçeğe dayalı tıbbi bir problem olduğu ve sadece kadınların sorumlu tutulmasının yanlış olduğu savunulmuştur (Sezgin ve Hocaoglu 2014). İbni-Sina'nın metinlerinde infertilitenin hem erkek hem de kadın kaynaklı olduğu ve kadın üreme organlarındaki bozukluktan veya ruhsal sıkıntılardan dolayı olduğu belirtilmiştir (Lunenfeld ve ark. 2007). Soranus fertilizasyonu açıklayan ilk isimlerdendir. Graff gamet üretimini detaylı bir şekilde anlatan ilk isim ise Regnier'dir. 1668 ve 1672 yılları arasında Regnier'in kaynaklarında kadın-erkek üreme sistemlerini açıkladığı bildirilmiştir (Uğur 2014).

Orta çağ ve Rönesans döneminde de üreme sorunun kadından kaynaklı olduğu düşünüldüğü ve çözüm olarak Hipokrat temelli tedavi uygulandığı ifade edilmektedir. 1900'lü yıllardan itibaren infertilite tedavisinde bilime dayalı ilk klinik yöntemlerin bulunduğu bilinmektedir. Huhner'in 1937'de cinsel birleşmeden sonra vajinadan alınan kültürün mikroskop altında incelenmesini ve tubal obstrüksiyonların (bozukluk) tanısında tubal açıklığı saptamak için tuba içerisine bir sıvının verilmesini öneren ilk bilim insanı olduğu bildirilmiştir (Lunenfeld ve ark. 2007).

## 2.3.Temel İnfertilite Araştırması Yapılması Gereken Durumlar

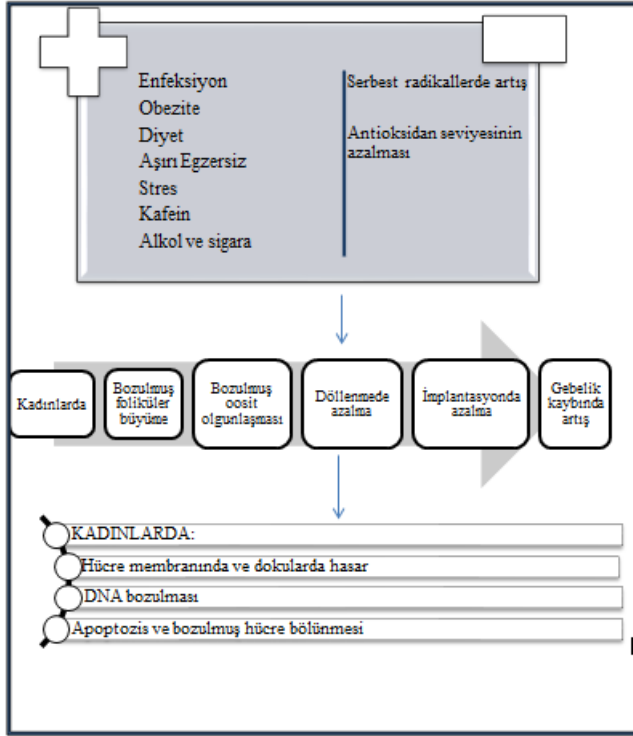
İnfertilite için yüksek riskli kadınların (35 yaşından büyük kadınlar, 6 aylık sürede gebe kalma girişimleri başarısız kadınlar, klinik olarak risk taşıyan kadınlar) oldukça hızlı bir şekilde değerlendirmesi ve tedavi başlanması önerilmektedir. 40 yaşından büyük kadınlarda riskin arttığı teşhis ve tedavinin en erken sürede başlanması gerektiği ifade edilmektedir (Breitkopf ve Hill 2019).

## 2.4.Genel İnfertilite Nedenleri

Kadınlarda genel infertilite nedenleri; overler ile ilgili sorunlar (polikistik over, luteal fazda yetersizlik,anovulasyon), doğuştan gelen gelişim kusurları, serviks ve uterus ile ilgili faktörler, tuba uterinaller ve peritoneal faktörler, vulva ve vajene ait faktörler olarak sıralanmıştır (Duvan ve ark. 2003).Çabuş ve ark. 2021 yılında 283 infertil hasta ile yaptığı çalışmada kadın kaynaklı genel infertilite nedenlerini; zayıf over yanıtı, tubal faktör, açıklanamayan infertilite, anovulatuvar siklus olarak bildirmiştir. Aynı zamanda %2.8 (8 kişi) oranında zayıf over yanıtı + erkek faktörü, % 24.7 (70 kişi) oranında sadece erkek kaynaklı infertilite olduğu ifade edilmiştir (Tablo 1) (Çabuş ve ark. 2021). İnfertiliteye neden olan yaşam tarzı ile ilgili faktörleri kaitus sıklığı, diyet ve aşırı egzersiz, stres, sigara kullanımı, esrar kullanımı, obezite, alkol alımı, kafein kullanımı, metil civa maruziyeti, oksidatif stres şeklinde olduğu vurgulanmaktadır (Şekil 1.) (Anderson ve Rosenthal 2013).

| <b>Tablo 1: Genel İnfertilite Nedenleri (Çabuş ve ark. 2021)</b> |                 |
|--|-----------------|
| Zayıf Over Yanıtı  | %21.6 (61 kişi) |
| Tubal Faktör   | %3.9 (11 kişi)  |
| Açıklanamayan İnfertilite  | %32.5 (92 kişi) |
| Anovulatuvar Siklus  | %14.5 (41 kişi) |
| Zayıf over yanıtı + erkek faktörü                                | %2.8 (8 kişi)   |
| Sadece erkek kaynaklı infertilite                                | %24.7 (70 kişi) |





Şekil 1. İnfertiliteye neden olan yaşam tarzı faktörleri (Anderson ve Rosenthal 2013)

## 2.5. Kadın İnfertilitesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri

| Tablo 2: Kadın İnfertilisinde Tanı Yöntemleri   |  |
|---|--|
| Yöntem  | Yazar  |
| Bazal Vücut Isısı (BBT) Analizi                 | (Taşkın 2016)  |
| Endometrial Biopsi                              |  |
| Luteal Fazın Değerlendirmesi                    |  |
| Hormanal Değerlendirme                          |  |
| Konjenital Uterin Anomalileri Teşhis Yöntemleri | 1. (Yıldırım 1991)<br>2. (Saravolos ve ark. 2008)<br>3. (Raga ve ark.1997)<br>4. (Soderstrom 1992)<br>5. (Saravolos ve ark. 2008)<br>6. (Monnet ve David 2003) |
| 1. Histerosalpingografi (HSG)                   |  |
| 2. İki Boyutlu Ultrason                         |  |
| 3. Üç Boyutlu Ultrason (3D US)                  |  |
| 4. Histeroskopi                                 |  |
| 5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)          |  |
| 6. Laparoskopi                                  |  |

### 3.İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN GELENEKSEL UYGULAMALARI

Geleneksel tıp, hastalık ile iligli deneyimlerin nesilden nesile aktarılmasıyla oluşan, her aktarımla bilgilerin değişime uğrayan sözlü sağlık bilgisidir. Geleneksel tıp; “yerel tıp” (ethnomedicine) veya “halk tababeti/sağaltmacılığı” (folk medicine) olarak da isimlendirilir (Avcıbay ve Beji 2013).

#### 3.1.Türkiye’de İnfertilite Tedavisinde Kullanılan Geleneksel Uygulamalar

Gaziantep ,Mersin, Bartın ve Sinop’ta infertil kadınların çocuk sahibi olmak için başvurdukları geleneksel uygulamalar araştırıldığında; bitki karışımlarını/macunları tüketme, şifalı otları içme, otların buharında bekleme ya da sıcak taşa (tuğla, kiremit, mermer gibi) oturma ve kaplıcalara gitmek gibi yöntemlerin sıkça uygulandığı bildirilmiştir. Ebelik yapan yaşlı kadınların “zahm-hıldan” (rahimi elle yukarı çektirme)’ uygulamasında sık başvurulan bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Coşkun 2011; Bali 2017; Güven 2020; Çalışkan, 2021).

Şırnak’ta çocuk sahibi olmak isteyen kadınların; vajene sülük atırma, tavana asma (kadını tavana asma), çiğ yumurta yemek, soğan maydanoz suyu kaynatıp içmek, keçi boynuzu tüketmek, çaput bağlamak, adak adamak, muska yazdırmak ve türbe ziyareti gibi yöntemleri tercih ettiği ifade edilmektedir (Elçi 2022).

Anadolu’da infertil kadınların infertiliteye karşı yaptıkları geleneksel uygulamalar değerlendirilmiş ve sonuç olarak; ısırgan otu ve buğday tohumu yağının tüketilmesi, karaçam özütünün gebe kalmak isteyen kadının göbek bölgesine sürülerek uygulanması, yabancı nergis ve hercai menekşenin ezilerek hap halinde vajinaya koyulması, kadının ısıtılmış kül veya tuğlanın üzerine oturulması, tavşan rahminin pişirilip kadına yedirilmesi, muska ve dua uygulamaların yaygın olduğu gösterilmiştir (Engin ve Pasiñoğlu 2002).

Sivas ilinde lohusa bir kadın plasentasına oturulması ve doğum sancısı olan kadına elma ısırtılarak bu elmanın gebelik isteyen kadına yedirilmesi gibi uygulamalar tespit edilmiştir (Örnek 1966). Kara üzüm yakısının çocuk sahibi olmak isteyen kadının beline uygulanması, infertil kadının rahmine ip bağlı narın yerleştirilmesi de başka geleneksel uygulamalardandır (Sever 2004). Isparta’da infertilite tedavisi için başvurulan yöntemler Tablo 3’te gösterilmiştir (İpekoğlu ve Oral 2019).

| <b>Tablo 3: Isparta bölgesinde infertilite tedavisindeki geleneksel yöntemler (İpekoğlu ve Oral 2019)</b> |  |
|---|--|
| <b>Uygulama</b>   | <b>Yapılışı</b>  |
| Kasık Çekme   | Çocuğu olmayan kadının alt karın bölgesine sıcak kum dolu bir torba ya da sabunla baskı uygulanarak kasıktan göbeğe doğru yavaşça çekilir ve karın sıkıca bağlanır. Kadın bu haldeyken ilişkiye girmesinin söylenir.   |
| Bardak Çekme (Cupping Therapy)  | Yumurtalık tüplerini açacağı düşünülen bu uygulama; içi ısıtılan bardağın karın alt bölgesine konması ve göbeğin bardak içine çekilmesi sağlanır.  |
| Rahimiçi Uygulamalar  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnfertil kadın süt, maydanoz, su teresi ve ebegümeçi gibi bitkilerden oluşan buhara oturtulur.</li> <li>• Vajen içinde yer alan ve kesilcek diye tabir edilenin parçasının halk ebesi tarafından kesilerek bir ağaca asılıp kurutulması ve kesilcek kurduğundainfertil kadının gebe kalacağına inanılır.</li> <li>• Yüne sarıların şifalı bitkiler rahime yerleştirilir.</li> </ul>   |
| İnanç İle İlgili Uygulamalar  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Türbeye gitmek ve dua etmek, kurban kesmek, muska takmak ve okunmuş su içirmek.</li> <li>• Hacca giden birine yemen verilmesi ve çocuk sahibi olmak isteyen kadının hacdan gelen yemeni gebe kalana kadar üzerinde taşıması.</li> <li>• İnfertil kadının 7 gebe kadının parasıyla Hacca gitmesi ve Hacdayken bir giysi aldırıp gebe olana kadar infertil kadına giydirmek.</li> </ul> |
| Kadınları Tahta Direğe Bağlama  | İnfertil kadını gece farklı bir köyde tahta direğe bağlayıp sabah ezanı okunduğu zaman çözmek.   |
| Geyiklerle Doğurulacağı İnanç   | İkinci kez gebe kalmak isteyen kadın ancak 7 yıl sonra gebe kalabilir. Bu inanışa göre, kadının ilk doğumunda geyiklerin doğumu gerçekleştiği vakitle aynıysa ikinci doğumda geyiklerle birlikte yani 7 yıl sonra olacağına inanmak.   |
| Besin Uygulamaları  | Soğan suyu, Meryem/Fatma ana eli otu ,incir, keçiboynuzu , karanfil, iğde çekirdeği, karanfil, maydanoz suyu, civanperçemi, çiğ soğan, haşlanmış soğan, hurma ve farklı baharatlardan oluşan macunlar tüketmek.  |

### 3.2.Dünya Ülkelerinde Geleneksel Uygulamalar ve İnanışlar

Dünya ülkeleri olan Nijerya, Mozambik, Hindistan'ın Chenchu kabilesi, Bangladeş, Kuveyt, Gambia ve Rwanda 'da kullanılan geleneksel yöntemler; dini inanışlar, şifalı bitkilerle tedaviler, göbek bağı yeme, yumurtalıklara masaj yaptırma ve vajen içine uygulamalar olarak saptanmış-

tır. Uygulanan bu yöntemler ve uygulamayı kullanan ülkeler Tablo 4’te gösterilmiştir. Ülkelerin uyguladığı yöntemler (\*) işareti ile gösterilmiştir.

| <b>Tablo 4: Dünya Ülkelerinde Geleneksel Uygulamalar ve İnanışlar</b>   |                             |                         |  |                                  |                              |                      |                             |
|---|-----------------------------|-------------------------|--|----------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>Uygulamalar</b>  | <b>Dünya Ülkeleri</b>       |                         |  |                                  |                              |                      |                             |
|   | Nijerya (Hols ve ark. 2009) | Mozambik (Gerrits 1997) | Hindistan’ın Chenchu kabilesi (Guntupalli ve Chenchelgudem 2004) | Bangladeş (Papreen ve ark. 2000) | Kuveyt (Fido and Zahid 2004) | Gambia (Sundby 1997) | Rwanda (Dhont ve ark. 2010) |
| Tanrı böyle istedi inancı   | *                           |                         |  |                                  |                              |                      | *                           |
| Muska yazdırma-<br>Türbe ziyareti-<br>Okunmuş su içme<br>veya dua okuma |                             | *                       |  |                                  | *                            | *                    |                             |
| Kutsal varlıklara<br>kurban kesme                                       | *                           |                         |  |                                  |                              |                      |                             |
| Şifalı otlarla tedavi   |                             | *                       | *  | *                                | *                            |                      |                             |
| Göbek bağı yeme   |                             |                         | *  |                                  |                              |                      |                             |
| Yumurtalıklarına<br>masaj yaptırmak                                     | *                           |                         |  |                                  |                              |                      |                             |
| Şifalı karışımı<br>vajen içine<br>yerleştirme                           | *                           |                         |  |                                  |                              |                      |                             |

#### **4. İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN ALTERNATİF/TAMAMLAYICI TIP YÖNTEMLERİ**

Amerikan Ulusal Tamamlayıcı/Alternatif Tıp Merkezi (NCCAM) tarafından Tamamlayıcı/Alternatif Tıp; “klasik tıbbın tam olarak bir parçası olarak kabul edilmeyen, medikal ve sağlık bakım sistemleri, yöntemler ve ürünler gibi çeşitliliğe sahip bir grup uygulama” olarak tanımlanmaktadır (Avcıbay ve Beji 2003).

Alternatif/Tamamlayıcı tedavi yöntemleri NCCAM tarafından beş ana başlıkta incelemiştir (Corless ve ark. 2000):

I- Zihin-beden uygulamaları (Spiritüeller vb.)

II- Alternatif tıp uygulamaları (Akupunktur, Ayurvedik vb.)

III- Biyolojiye dayalı tedaviler (Fitoterapi vb.)

IV- Manipülatif ve bedene dayalı uygulamalar (Masaj, Osteopati vb.)

V- Enerji terapileri (Refleksoloji vb.)

#### **4.1.İnfertil Kadınlarda Biyolojik Temelli Uygulamaların Etkisi**

##### **4.1.1.Fitoöstrojenler**

Bitkiler tarafından sentezlenen östrojenik etkiye sahip bileşikler fitoöstrojen olarak adlandırılmaktadır (Kocaadam ve Akdevelioğlu 2018). Fitoöstrojenlerin; açıklanamayan infertilite ve endometrium sorunlarının tedavisine ve üreme sağlığına etkisi olduğu öne sürülmüştür. Üreme sağlığına etkisi olduğu vurgulanmaktadır. Kararılan otunun fitoöstrojen içerdiği ve LH seviyesinde artışa neden olduğu söylenmektedir (Özcan ve Beji 2016).

##### **4.1.2.D Vitamini**

Merhi ve ark. (2014) ovaryum yetmezliği üzerinde D vitaminin etkisi olduğunu belirtmiştir. Foliküllerdeki sıvılarda D vitamini düzeylerinin antimülerian hormonun düzeyleri ile paralel olduğu, D vitamininin, human granüloza hücrelerini etkileyerek fertilizasyonda rol alabileceğini bildirmiştir (Merhi ve ark. 2014). Literatüre göre D vitamini eksikliğinin obeziteye neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek beden kitle indeksi, düzensiz ve yetersiz beslenme ve D vitamini eksikliğinin infertiliteye neden olabileceği öngörülmektedir (Bulut ve Şahin 2021).

##### **4.1.3.C Vitamini**

C vitamini, kollajen sentezinde ve hormon üretiminden sorumludur. Ayrıca hücreleri oksidatif stresten korumaktadır (Prieto ve ark. 2012). Luteal faz defektlerinde C vitamini kullanımının progesteron düzeyinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. C vitamininin gereğinden fazla alınması durumunda istenmeyen sonuçlar oluşturacağı bildirilmiştir. Foliküler fazda kullanılması şartıyla IVF tedavisi alan hastalarda olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (Avcıbay ve Beji 2013).

##### **4.1.4.Selenyum**

Selenyumun büyüme ve üreme üzerinde rolleri olduğu belirtilmiştir (Mistry ve ark. 2012). IVF tedavisi alan 30 kadın ile yapılan bir çalışmada, IVF tedavisi alan kadınların aynı yaşta gebe olmayan kontrol grubuna (13 kadın) göre serum ve foliküler sıvı selenyum seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Özkaya ve ark. 2011).

##### **4.1.5.Folik Asit**

Üreme sağlığı için yeterli derecede mineral ve vitaminlere ihtiyaç

vardır. Yapılan bir çalışmada tüketilen besinlerin gebe kalmaya etkisi incelendiğinde gebe kalamayan kadınların gebe kalabilen kadınlara oranla daha az folik asit kullandığı tespit edilmiştir (Başar 2019).

## **4.2.Zihin-Beden-Enerji Uygulamaları ve Aroma Terapi**

### **4.2.1.Homeopati:**

Homeopati tedavisi, eğer bir etken sağlıklı bir kişiyi hasta ediyorsa o etken, hasta bir kişiyi de sağlığına kavuşturacaktır mantığındadır (Zollman ve Vickers 1999). Bu uygulamanın amacı, vücudun kendi kendisini tedavi etmesini sağlamaktır (İlhan 2018). Homeopatik ürünlerde genellikle bitkisel veya hayvansal içerikler kullanılmaktadır. Homeopatik ürünler genellikle dilaltına yerleştirilerek, merhem, jel, damla, krem ve tablet halinde bulunmaktadır. (NCCIH 2021).

Homeopatik bir ajan olan Phyto Hypophyson L'nin infertil kadınlardaki etkileri araştırılmış ve bunun için 37 seyrek adet gören, 30 hiç adet görmeyen kadın olmak üzere 67 kadın incelenmiştir. Bu kadınlara 90 gün boyunca 3 günde bir olacak şekilde günde 3 kez şeklinde 50 damla Phyto-Hypophyson L uygulanmış ve sonuç olarak 67 kadının 38'inde kendiliğinden regl kanaması, luteal fazda yükseliş, siklus aralığının azalması, erken yumurtlama ve fertilizasyon olduğu saptanmıştır (Bergman ve ark. 2000).

### **4.2.2.Yoga:**

İnfertilite tanısı alan kadınlarda stresi azaltmak amacıyla gevşeme uygulamaları olarak bilinen nefes teknikleri, meditasyon ve egzersizleri içeren aerobik bir yöntemdir. (West ve ark. 2004).

Gebe kalamayan 110 kadın 3 gruba ayrılarak izlenmiştir. Birinci gruba rahatlatıcı etkisi olan meditasyon ve yoga, 2. gruba sadece terapötik tedavi, üçüncü gruba hem rahatlatıcı etkisi olan yoga ve meditasyon hemde terapötik tedavi yöntemi denenmiştir. Oniki ay sonra infertil kadınlar değerlendirildiğinde, sadece terapötik tedavi uygulanan grupta gebelik oranı %20, iki tedavinin uygulandığı grupta (üçüncü grup) ise %50 olarak saptanmıştır (Barbieri ve ark. 2000).

### **4.2.3.Hipnoz**

Hipnoz ağrı ve anksiyete tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Anestezi uygulamalarından önce geçmişten günümüze ağrı yönetiminde uygulanmaktadır. Tamamlayıcı tedavi olarak kullanılan bu uygulama yardımcı üreme tekniklerinin bazı aşamalarında da etkili bir yöntem olduğu belirtilmektedir. İnfertilite bir hastanın in-vitro fertilizasyon (IVF) işlemi öncesinde infertilite tedavisine ek olarak uygulanan hipnoz terapileri sonucunda spontan gebelik oluşumunu araştırılmış ve sonuç olarak hastada bilinçli farkındalık oto hipnoz oluşturduğu saptanmıştır (Şahin ve ark. 2016).

#### 4.2.4.Uyku ve Melatonin

Melatonin uykuda salgılanan bir hormondur ve güçlü bir antioksidandır. Oositlerin oksidatif stresten korunmasında ve oositlerin gelişiminde rol oynar (Reiter ve ark. 2014).

Eryılmaz ve ark. (2011) yılında uyku bozukluğu olan ve melatonin uygulanan hastaların tüp bebek-embriyo transferi (IVF-ET) sonuçlarını incelemiştir. Çalışmaya uyku düzeni bozuk olan 60 kadın katılmış ve 30 kadına melatonin tedavisi verilmiştir. Kontrol grubunda olan 30 kadına ise hiçbir ek uygulama yapılmamıştır. Bu 60 kadının sağlıklı uyku düzeni ve IVF sonuçları incelenmiştir. Yapılan çalışmaya göre kadınların 'uyku düzeninde ve fertilizasyon gerçekleşme oranlarında anlamlı ilişki ve değişiklik gözlenmemiş ama melatonin tedavisi uygulanan 30 kadının oosit sayılarında artış olduğu bildirilmiştir (Eryılmaz ve ark. 2011).

#### 4.2.5.Aromaterapi

Uçucu yağlar ile uygulanan bu uygulama kaliteli hayat ve ruhsal sıkıntıyı gidererek duygu durum değişikliğine yol açmaktadır. İnfertil çiftlerde, gevşeme etkisi olduğu ve diğer tedaviler ile beraber uygulanabileceği belirtilmiştir (Fellowes ve ark. 2008).

### 4.3.Alternatif Tıp

#### 4.3.1.Akupunktur

Akupunktur uygulamasının amacı vücudun kendi kendini iyileştirme yetisini uyarmaktır. Akupunkturun, IVF hastalarında sağlıklı embriyo oluşumunu sağlayan tamamlayıcı bir tedavi uygulaması olduğu öne sürülmektedir (Çayır ve Gürsoy 2018).

#### 4.3.2.Fitoterapi

Phyton=bitki ve therapeia=hizmet etmek, iyileştirmek, tedavi etmek kelimelerinin birleştirilmesinden meydana gelen fitoterapi, bitkilerin iyileştirme özelliğini araştıran bir yöntemdir (Çubukçu ve ark. 2002). Kurt ve Arslan (2019) infertilite tedavisi alan çiftlerin tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerini kullanma durumları ve etkileyen faktörlerini belirlemek amacıyla 150 infertil kadın ile yaptıkları çalışmada; eşlerin %47.3'ünün infertilite tedavileri dışında tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin kullanıldığını belirlemişlerdir. Bunlardan en sık kullanılan yöntemin bitkisel tedaviler ve spirüel uygulamalar olduğu vurgulanmıştır (Kurt ve Arslan 2019).

Cumhur (2020) yaptığı çalışmada infertilite polikliniğine tedavi almak için başvuran 108 infertil kadın ile infertilite tedavisinde bitki kullanımını değerlendirilmiş ve sonuç olarak %63,89'unun infertilite nedeniyle 62 farklı türde bitki kullandıkları saptanmıştır. En sık kullanılan 5 bitkinin sırasıyla; soğan, incir, keçiboynuzu, civanperçemi ve ceviz olduğu ifade

edilmiştir (Cumhur 2020). Fırat ve ark. (2021) Kayseri’de infertil kadınlarda bitkisel ürün kullanım oranını değerlendirmek amacıyla 77 infertil kadınlara yaptıkları çalışmada kadınların (%62.3) bitkisel ürün kullandığı saptanmıştır. Kullanılan bitkiler sırasıyla; soğan suyu (%75.0), aslan pençesi (%31.2), civanperçemi (%27.1), çörek otu (%20.8) ve ısırgan otunun (%10.4) tercih edildiği saptanmıştır (Fırat ve ark. 2021).

Avcıbay ve Beji (2013) yaptıkları çalışmada kadınların fertilité için kullandıkları bitkiler araştırılmıştır ve sonuç olarak sırasıyla; su otu, melek otu, tek boynuzlu at kökü, mavi kohoş, çin yüksük otu, ısırgan otu, papaz külâhı, çuha çiçeği yağı, sarı kantron ve melek otunu tükettikleri belirtilmiştir (Avcıbay ve Beji 2013).

### 4.3.3. Apiterapi

Apiterapi, Latince ‘apis’ yani “arı” anlamına gelen bir sözcükten köken alır. Apiterapi veya arı terapisi, bal arısının ürünlerinin terapötik etkisinin araştırıldığı bir bilim dalıdır. Yapılan çalışmalarda arı sütünün üreme ve fertilitéyi artırdığı saptanmıştır (Pavel ve ark. 2011). Arı sütünün, kadınlarda hormonal dengeyi sağlayarak doğurganlığı olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (Lewis 2008). Özellikle 15-49 yaşta büyük çiftlerde ‘düşük libido ve iktidarsızlık’ durumlarında kişiyi olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Destrem 1956). Arı sütünün düşük düzeyde östrojen hormonu etkisi olduğu bildirilmiştir (Mishima ve ark. 2005).

## 5. SONUÇ

Derlememizde kadın infertilitesinde geçmişten günümüze gelmiş geleneksel/alternatif tedavi yaklaşımlarının incelenmesi amaçlanmıştır ve sonuç olarak Türkiye ve Dünya Ülkelerinde geleneksel uygulamalar arasında en sık başvural yöntemin şifalı otların olduğu ve bu otların demleme veya macun şeklinde tüketildiği saptanmıştır. İnanç temelli yaklaşımlarında uygulandığı Türkiye ve Dünya ülkelerinde Türbe ziyaretleri ve dua okunması sık başvurulan yöntemler olarak bulunmuştur. Buna ek olarak Türkiye’de inanç temelli yaklaşımlarda hac uygulamalarına da başvuruldu belirlenmiştir. Türkiyede geleneksel uygulamalar arasında en sık başvurulan diğer yöntemler ise; otların buharında bekleme ya da sıcak taşa (tuğla, kiremit, mermer gibi) oturma ve kaplıcalara gitmek olduğu saptanmıştır. Dünya’da infertilite yaklaşımları incelendiğinde tamamlayıcı tıp uygulamalarının yaygın olduğu ve bunların; Biyolojik Temelli Uygulamalar ve Zihin Beden Uygulamaları olarak iki başlık altında toplandığı belirlenmiştir. Günümüzde alternatif tıp uygulamalarının da başvurulan yöntemler arasında önemli yeri olup yine en sık kullanılan uygulama bitkiler ile olan fitoterapi olarak bulunmuştur. Alternatif tıp uygulamaları arasında stresi azaltacak uygulamalar sıralanmıştır fakat ülkemizde bu uygulamalar hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.



## 6.KAYNAKLAR

- Anderson B, Rosenthal L: Acupuncture and in vitro fertilization: critique of the evidence and application to clinical practice. *Complementary therapies in clinical practice*.p. 1-5, 2013.
- Avcıbay B, Beji KN: İnfertilite tedavisinde tamamlayıcı/alternatif tıp uygulamaları, *Androloji Bülteni*, 15(52):71-74, 2013.
- Bali A: Gaziantep yöresi doğum geleneklerinde anne ve çocuk sağaltımı. *Electronic Turkish Studies*, 12(5), 2017.
- Barbieri RL, Domar AD, Loughlin KR: Six steps to increased fertility: An integrated medical and mind/body program to promote conception. *Simon and Schuster*, 2000.
- Başar ÖÜF: İnfertilitede tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları.In 4th International Scientific Research Congress. p. 97, 2019.
- Bates D: 21. yüzyılda kültürel antropoloji. *İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları*, İstanbul.p. 339, 2009.
- Bergmann J, Luft B, Boehmann S , Runnebaum B, Gerhard I: The efficacy of the complex medication Phyto-Hypophyson L in female, hormone-related sterility. A randomized, placebo-controlled clinical double-blind study. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde= Research in Complementary and Natural Classical Medicine*, 7(4):190-199, 2000.
- Breitkopf DM, Hill M. ÜÜ: Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstetrics and Gynecology*, 133(6):377-384, 2019.
- Bulut ÖÜ, Şahin S: Obezite ve D vitamini düzeylerinin infertilite üzerine etkisi. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(2): 29-33, 2021.
- Corless IB, Abrams D, Nicholas PK, McGibbon CA: The use of complementary and alternative therapies. *AACN Advanced Critical Care*, 11(1):4-6, 2000.
- Coşkun NÇ: Mersin'de doğumla ilgili âdetlerin halk hekimliği yönünden incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 1(3):1-12, 2011.
- Çabuş Ü, Nazlı ÇİL, Kabukçu C: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan infertil kadınlarda gebelik başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 14(3):748-759, 2021.
- Çalışkan Erol ŞS: Bartın ili doğum ritüelleri. *Çeşm-i Cihan: Tarih Kültür ve Sanat Araştırmaları Dergisi E-Dergisi*,8(2): 63-81, 2021.
- Çayır Y, Gürsoy PG: İn Vitro Fertilizasyon ve Akupunktur. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tıp Dergisi*, 10(3): 420-423, 2018.
- Çetin I, Berti C, Calabrese S: Role of micronutrients in the periconceptional period. *Human reproduction update*, 16(1): 80-95, 2021.
- Çubukçu B, Sarıyar G, Meriçli A, Sütlüpinar N, Mat A, Meriçli F: Fitoterapi yar-

dımcı ders kitabı. İÜ Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, 2002.

Destrem H: Expérimentation de la gelée royale d'abeilles en pratique gériatrique, Revue Française de Gérontologie.p.3, 1956.

Dhont N, Luchters S, Ombelet W, Vyankandondera J, Gasarabwe A, Van de Wijgert J, Temmerman M: Gender differences and factors associated with treatment-seeking behaviour for infertility in Rwanda. Human Reproduction, 25(8):2024-2030, 2010.

Duvan Cİ, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya E, Kahraman K: Yardımla üreme tekniklerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology, 13(6): 466-475, 2003.

Elçi DÖ:Kısırlığa Çare Arayışları Olarak Dinsel-Büyüsel İnanışlar ve Geleneksel Tedaviler: Şırnak Örneği. Şarkiyat, 14(2):693-711, 2022.

Engin R, Pasinlioğlu T: Erzurum ve yöresinde infertil kadınların infertilite ile ilgili geleneksel ve uygulamaları. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(1):6-9, 2002.

Eryılmaz OG, Devran A, Sarıkaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoğlu L, Cicek N: Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. Journal of assisted reproduction and genetics, 28(9): 815-820, 2011.

Fellowes D, Barnes K, Wilkinson SS: Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3), 2004.

Fırat YY, Didem K, İnanç N: İnfertil Kadınların Bitkisel Ürün Kullanım Durumları. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 6(2): 7-13, 2021.

Fido A, Zahid MA: Coping with infertility among Kuwaiti women: Cultural perspectives. International Journal of social psychiatry, 50(4):294-300, 2004.

Gerrits, T: Social and cultural aspects of infertility in Mozambique. Patient education and counseling, 31(1):39-48, 1997.

Guntupalli A, Chenchelgudem P: Perceptions, causes and consequences of infertility among the Chenchu tribe of India. Journal of Reproductive and Infant Psychology, 22(4):249-259, 2004.

Güven F: Sinop halk kültüründe doğum etrafında gelişen uygulamalar. Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi, 8(25):302-316, 2020.

Hollos M, Larsen U, Obono O, Whitehouse B: The problem of infertility in high fertility populations: meanings, consequences and coping mechanisms in two Nigerian communities. Social science & medicine, 68(11):2061-2068, 2009.

İlhan F: Stay healthy with homeopathy. J Tradit Complem Med. 1(1):29-34, 2018.

İpekoğlu HY, Oral HB: İnfertilitede kullanılan geleneksel tedavi yöntemleri ve

çeşitli uygulamalar: Isparta bölgesi. Motif Akademi Halkbilimi Dergisi, 12(25): 105-119, 2019.

Kaplan M: Geleneksel tıbbın yeniden üretim sürecinde kadın. Ankara, 2010.

Kocaadam B, Akdevelioğlu Y: Fitoöstrojenler ve üreme sağlığı. Beslenme ve Diyet Dergisi, 46(1): 84-89, 2018.

Kurt G, Arslan H: İnfertilite tedavisi alan çiftlerin kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. Cukurova Medical Journal, 44:329-338, 2019.

Lewis R: The infertility cure: The ancient Chinese wellness program for getting pregnant and having healthy babies. Hachette UK, 2008.

Lunenfeld B, Gooren LJ, Morales A, Morley J. (Eds.): Textbook of Men's Health and Aging. CRC Press, 2007.

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA: National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. Plos medicine, 9(12):1001-1356, 2012.

Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M: Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99(6):1137-1145, 2014.

Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M, Miyata T: Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. Journal of ethnopharmacology, 101(1-3):215-220, 2005.

Mistry HD, Pipkin FB, Redman CW, Poston L: Selenium in reproductive health. American journal of obstetrics and gynecology, 206(1): 21-30, 2012.

Monnet E, Twedt DC: Laparoscopy. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 33(5):1147-1163, 2003.

Morice P, Josset P, Dubuisson JB: History of sterility in ancient times. II. Sterility in Hippocrates treatise, Contraception, fertilité, sexualité (1992)., 23(10): 605- 610, 1995.

Mutlu MF, Baştu E, Öktem M: Açıklanamayan infertiliteye güncel bakış. Gazi Medical Journal, 24(1), 2013.

NCCIH (2021) Homeopathy: What you need to know, <https://www.nccih.nih.gov/health/homeopathy> Erişim tarihi:01.12.2022.

Örnek SV: Sivas ve çevresinde hayatın çeşitli safhalarıyla ilgili batıl inançların ve büyüsel işlemlerin etnolojik tetkiki. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih Coğrafya Fakültesi Yayınları, 1966.

Özcan H, Beji NK: İnfertilitede tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. Okmeydanı Tıp Dergisi, 32(1): 36-44, 2016.

Özkaya MO, Nazıroğlu M, Barak C, Berkkanoglu M: Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). Biological trace element

- research, 139(1): 1-9, 2011.
- Papreen N, Sharma A, Sabin K, Begum L, Ahsan SK., Baqui AH: Living with infertility: experiences among urban slum populations in Bangladesh. *Reproductive health matters*, 8(15): 33-44, 2000.
- Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A: Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 12(10):2277-2281, 1997.
- Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY: Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and sterility*, 102(2): 321-328, 2014.
- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC: Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human reproduction update*, 14(5): 415-429, 2008.
- Sever M: Türk halk inançlarında ve halk hekimliği uygulamalarında meyve. *Türk-lük Bilimi Araştırmaları*, (16), 2004.
- Seymenler S, Siye DM: İnfertilite psikolojik danışmanlığı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 10(2); 186-197, 2018.
- Sezgin H, Hocoğlu Ç: İnfertilitenin psikiyatrik yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(2):165-184, 2014.
- Soderstrom RM: Distending the uterus: what medium is best. *Clinical obstetrics and gynecology*, 35(2): 225-228, 1992.
- Soto E, Copperman AB: Factors affecting fertility. *Infertility*.p. 1-7, 2011.
- Sundby J: Infertility in the Gambia: Traditional and modern health care. *Patient Education and counseling*, 31(1):29-37, 1997.
- Şahin A, Şahin H, Yüksel B: Bir infertilite olgusunda hipnoz terapileri sonrasında spontan gebelik eldesi, vaka sunumu. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*.s. 13, 2016.
- Taşkın L : Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Akademisyen Kitabevi, 2016.
- Tekçi A: Araştırma görevlisi hekimlerin geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları ile ilgili bilgi ve tutumları, *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Dicle Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2017.
- Topal E, Yücel B, Kösoğlu M: Arı Ürünlerinin Hayvancılık Sektöründe Kullanımı, 2015.
- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 2018. Erişim adresi: [http://http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA\\_2018\\_anarapor.pdf](http://http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA_2018_anarapor.pdf), Erişim tarihi: 02.12.2022.
- Uğur AS: İnfertilite tedavisi alan kadınlarda üreme problemlerinin fiziksel, duygusal, sosyal ve ilişkisel yaşam alanlarına etkisi .Master's thesis, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.

- Yıldırım M: Histerosalpingografi ve İnfertilite. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 1(1): 2-13, 1991.
- Zeren F: İnfertilite tedavisi alan çiftlerde, çift uyumunun yaşam kalitesi üzerine etkisi .Master's thesis, ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
- Zollman C, Vickers A: Users and practitioners of complementary medicine, 319(7213): 836-838, 1999.





## BÖLÜM 18

### İNTRAKRANYAL PATOLOJİLERDE SUSEPTİBİLİTE AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMENİN TANIYA KATKISI

*Süheyl POÇAN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID ID: 0000-0002-3932-2272

## GİRİŞ

Manyetik rezonans (MR) ekipmanındaki donanım ve yazılım gelişmeleri, nöroradyolojide devrim yaratmıştır. Nöroradyoloji bu gelişmeden en çok fayda sağlayan radyoloji alanlarından biridir. Çok da uzak olmayan geçmişe göre bugünle karşılaştırıldığında nörogörüntüleme yapabileceklerimiz lezyon saptama düzeyinden neredeyse patolojik tanı koymaya kadar uzanıyor. Gelişmiş MR uygulamaları sayesinde artık kafa içi hastalıkları çok daha iyi tespit edebiliyoruz.

Kafa içi hastalıkların tanımlanması, gerekirse evrelerinin belirlenmesi, tedavilerinin planlanması ve prognozunun tespiti çok önemli hale gelmiştir. Konvansiyonel sekanslara ek olarak kullanılan ileri MR uygulamaları bize bu konuda önemli bilgiler vermektedir. Kafa içi tümör süreçleri için, perfüzyon MR ve rCBV haritaları (regional cerebral blood volume, bölgesel serebral kan hacmi), tümör evresini artıran ana faktörlerden biri olan intratümöral neoanjyogenez hakkında fikir verebilir ve rCBV’de bir artışın kanıtı gösterge olabilir. Takibi yapılmakta olan düşük evreli tümörlerde malign transformasyon olup olmadığı gösterilebilir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), önemli ak madde yollarının tümör infiltrasyonu veya deplasmanı gösterebilirken, fonksiyonel MR görüntüleme (fMRI) motor korteks veya Broca alanı ile çevre dokulardaki invazyonu belirleyebilir. MR spektroskopisi (MRS) ile bazı tümör içi metabolitlerin miktarı ölçülerek, tümör evresi hakkında bir fikir edinilebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) lezyonun selülaritesini gösterebilir ve ayırıcı tanıya yardımcı olabilir.

Yukarıda belirtilen gelişmiş MR uygulamalarına ek olarak, gradyan eko manyetik duyarlılığa dayalı bir teknik olan suseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SWI) sekansı son yıllarda giderek daha popüler hale gelmiştir.

Bu yazıda SWI sekansının kısmi teknik ayrıntılarını gözden geçirerek, intraakranyal patolojilerin SWI sekansındaki görüntüleme özelliklerini ve bulgularını açıklamak amaçlanmıştır.

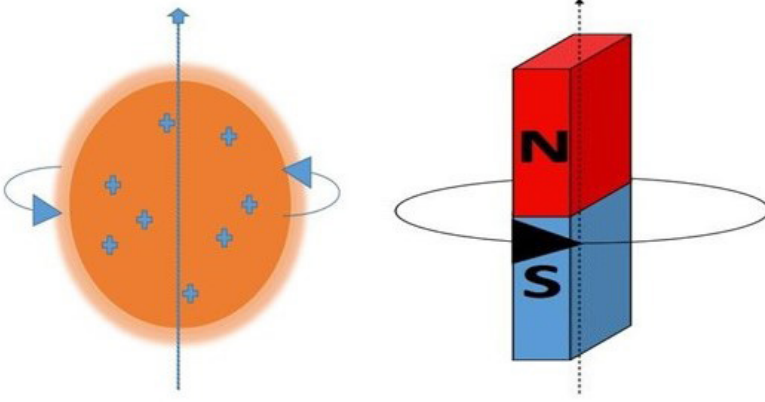
## MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MR, çeşitli gradientler yardımıyla farklı dokuların çok yüksek bir manyetik alan içerisindeki davranış değişimlerinin dedektörler aracılığıyla kaydedildiği ve özel yazılımlar yoluyla dokulardan gelen sinyallerin gri tonlamalı görüntülere dönüştürüldüğü bir süreçtir. MR görüntüleri, dokuların nükleer manyetik özellikleri kullanılarak elde edilir. Hidrojen insan vücudunda en çok bulunan elementtir, dolayısıyla dokularda bol miktarda bulunan bu hidrojen protonları, MR görüntüleri oluşturmak için kullanılan doku sinyallerinin ana hedefidir. Bu atomların nükleer manyetizması, MR görüntüleri oluşturmak için kullanılır. Bu manyetizma, tek kütle numaralı



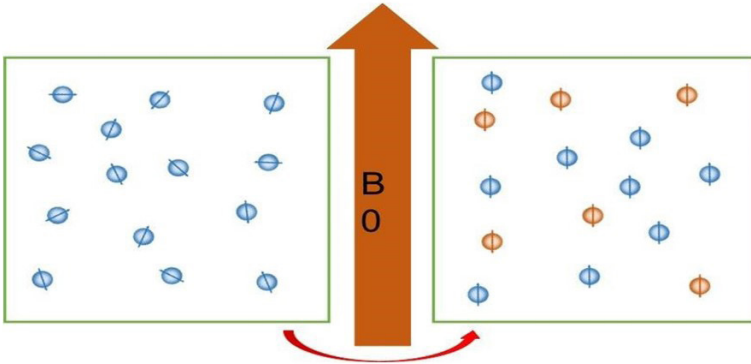
elementlerin atom çekirdeğindeki protonların dönme hareketinden kaynaklanmaktadır.

Protonların bu hareketine spin hareketi denir. Dönüş nedeniyle protonlar, kuzey ve güney kutupları olan küçük mıknatıslar gibi etraflarında bir manyetik alan oluştururlar (Şekil 1).



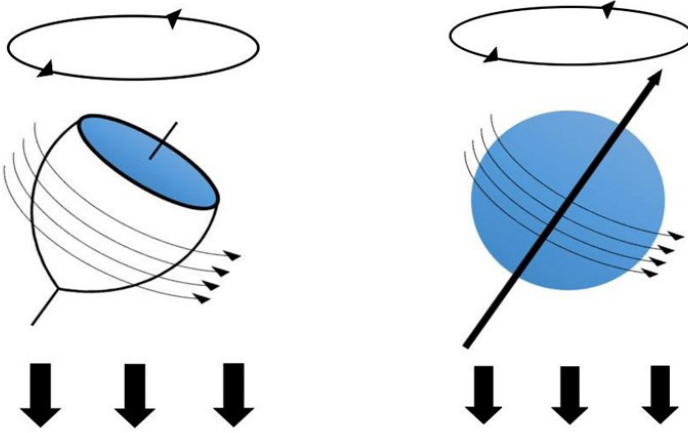
Şekil 1: Protonlar, tıpkı mıknatıslar gibi etraflarında manyetik alan oluştururlar.

Bu manyetik alan, yönü ve büyüklüğü olan vektörel bir değerdir. Günümüzde çoğu MR makinesinde gördüğümüz 1.5 Tesla gücündeki manyetik alanda, normalde vücudumuzdaki her protonun farklı yönlerde birbirini nötralize ettiği manyetizma, ana mıknatısın yönüne paralel tek bir vektör haline gelir (Şekil 2). Bu durum longitudinal (uzunlamasına) manyetizasyon olarak adlandırılır ve doku T1 kontrastının temelidir.



Şekil 2: Manyetik alan içindeki protonların davranışı.

Ek olarak, dönüşü sırasında her proton, devinim (presesyon) adı verilen ve ana eksen etrafında dönen bir çarkın salınım hareketine benzeyen başka bir hareket yapar (Şekil 3). Ana eksen, ana mıknatısın yönünü temsil; topaç dönme ve devinim yapan protonu temsil eder. Faz içi konum, ayarlanabilir cihaz tarafından yayılan protonlarla tam olarak aynı frekansta radyo frekansı RF darbeleri kullanılarak proton devinimlerinin rezonans konumuna hareket ettirilmesiyle oluşturulur; yani, uyarılmış tüm protonların aynı anda ilerlemesine izin verilerek, uzunlamasına mıknatıslanma yönü tersine çevrilir ve transvers (enine) mıknatıslanma meydana gelir. Enine manyetizasyon zayıflaması, çeşitli dokularda T2 kontrast oluşumunu sağlar.



Şekil 3: Spin ve devinim (presesyon)

Transvers manyetizasyon zayıflaması, iki ana nedenden dolayı serbest indüksiyon zayıflaması (free induction decay, FID) olarak da adlandırılır.

1. Görüntüyü oluşturmak için kullanılan gradyan bobinleri nedeniyle cihazın güçlü ana mıknatısının homojen olmaması.

2. Dokulardaki manyetik mikroortam farklılıkları (1)

Bu şekilde elde edilen T2 verileri, magnet inhomojenitesi ve doku farklılıklarına bağlı olduğu için T2\* olarak adlandırılır. Gerçek T2 görüntülerinde, spin-eko sekanslar kullanılarak ana mıknatısın inhomojenitesi en aza indirilerek veriler işlenir. Gradyan eko sekansı ile elde edilen T2\* ağırlıklı görüntüler, manyetik inhomojeniteye duyarlı oldukları için suseptibilite ağırlıklı görüntülemenin temelini oluşturur.

## MANYETİK SUSEPTİBİLİTE

Manyetik suseptibilite manyetik duyarlılık demek olup, harici manyetik alanların bir atomun çekirdeğini etkileme yeteneğidir. Bu aynı zamanda bir maddenin “manyetize edilebilirliği” veya bir maddenin harici bir manyetik alana yerleştirildiğinde ne kadar manyetize olduğu anlamına da gelir (2).

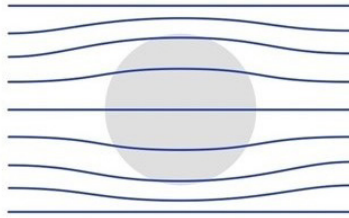
Manyetik suseptibilite, bir atomun elektron konfigürasyonları ile ilgilidir. Elektron çiftleriyle çevrili bir çekirdek, dış manyetik alanlardan etkilenmez. Çift olmayan elektronlarla çevrili bir çekirdek, manyetik alanlardan etkilenir. Manyetik suseptibilite, bir maddenin belirli bir manyetik alana çekilip çekilmeyeceğini belirleyecektir (2).

Manyetik maddeler duyarlılıklarına bağlı olarak üç türden biri olarak sınıflandırılabilir; diyamanyetik, paramanyetik veya ferromanyetik. Diyamanyetik maddeler dış manyetik alanı kısmen dışarı atacaktır, paramanyetik maddeler küçük pozitif çekime ve manyetik alanla hizalanmaya sahiptir ve ferromanyetik maddeler çok güçlü çekime ve hizalanmaya sahip olabilir (2).

### Diamanyetizma

Diyamanyetizma, içsel atomik manyetik momenti olmayan, ancak manyetik alana yerleştirildiğinde alanı zayıf bir şekilde iten ve küçük bir negatif manyetik duyarlılığa neden olan maddelerin özelliğidir. Su, bakır, azot, baryum sülfat gibi malzemeler ve pek çok doku diyamanyetiktir (3, 4).

Kalsiyum atomlarının, çift dış kabuk elektronlarına sahip olduklarından, izolasyon halinde paramanyetik olduklarına dikkat edilmelidir. Ancak fizyolojik kalsifikasyonlarda olduğu gibi kalsiyum diğer birçok atomla karıştırıldığında ortaya diyamanyetik bir madde çıkar ve bu da kalsifikasyonların duyarlılık ağırlıklı görüntülemeye paramanyetik olan kan ürünlerinden ayırt edilmesini sağlar. Şekil, diyamanyetik bir maddenin manyetik alan akış çizgileri üzerindeki etkisini göstermektedir. Zayıf negatif manyetik suseptibilite, baryum sülfat süspansiyonlarının uygulanmasından sonra MRG’de bağırsakta görülen sinyal kaybına katkıda bulunur (3, 4).

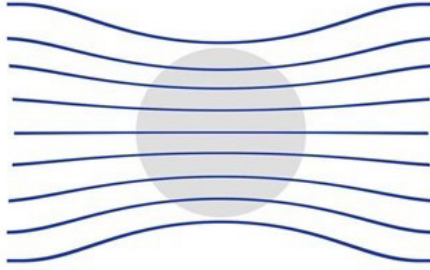


Şekil 4: Diyamanyetik bir maddenin (gri daire) manyetik alan akış çizgileri (mavi) üzerindeki etkisi.

### Paramanyetizma

Paramanyetik maddeler, oksijen ve demir, magnezyum ve gadolinyum gibi çeşitli metallerin iyonlarını içerir. Bu iyonların elektron çiftleri vardır ve bu da pozitif bir manyetik suseptibiliteye neden olur. Bu duyarlılığın büyüklüğü, ferromanyetik maddelerin %0,1'inden daha azdır.

MRG üzerindeki etkisi, T1 ve T2 relaksasyon hızlarında artış (T1 ve T2 sürelerinde azalma) şeklindedir (4). Şekil 5, paramanyetik bir maddenin manyetik alan akış çizgileri üzerindeki etkisini göstermektedir.



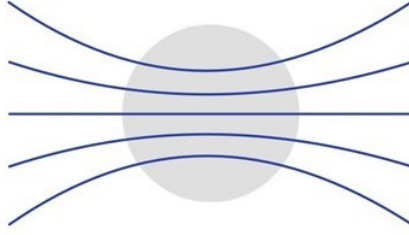
Şekil 5: Paramanyetik bir maddenin (gri daire) manyetik alan akış çizgileri (mavi) üzerindeki etkisi.

Gadolinyum, MRI kontrast maddesi olarak kullanılır. Uygun konsantrasyonda, gadolinyum kontrast maddeleri T1 relaksasyon artışına neden olarak T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışına neden olur. Yüksek konsantrasyonlarda, bazen mesanede görüldüğü gibi, bunun yerine T2 relaksasyon etkilerinin baskın olmasının bir sonucu olarak sinyal kaybı görülür (4, 5).

### Ferromanyetizma

Ferromanyetik maddeler genellikle demir, nikel veya kobalt içerir. Bu maddeler mıknatısları ve bir hastada bulunabilecek anevrizma klipsleri, kalp pillerinin parçaları, şarapnel ve benzeri çeşitli maddeleri içerir.

Bu maddeler büyük bir pozitif manyetik duyarlılığa sahiptir, yani bir manyetik alana yerleştirildiğinde, maddenin içindeki alan kuvveti dışarıdakinden çok daha güçlüdür. Ferromanyetik maddeler aynı zamanda manyetik alanlar olarak adlandırılan  $10^{17}$  ila  $10^{21}$  atomluk kümelerden oluşmasıyla da karakterize edilir ve hepsinin manyetik momentleri aynı yönü gösterir. Etki alanlarının momentleri, manyetize olmayan maddelerde rastgeledir ve manyetize maddelerde aynı yönü gösterir (6). Şekil 6, ferromanyetik bir maddenin manyetik alan akış çizgileri üzerindeki etkisini göstermektedir.



Şekil 6: Ferromanyetik bir maddenin (gri daire) manyetik alan akış çizgileri (mavi) üzerindeki etkisi.

Harici manyetik alan kaldırıldığında manyetize kalma yeteneği, paramanyetik, süperparamanyetik ve diyamanyetik maddelerle karşılaştırıldığında ayırt edici bir faktördür.

MR görüntülerinde, bu maddeler sinyal kaybı ve uzamsal (spatial) distorsiyon ile karakterize edilen suseptibilite artefaktlarına neden olur. Bu, düz röntgende görülemeyecek kadar küçük parçalarda bile meydana gelebilir. Bu, anterior füzyon sonrası servikal omurga MRG'sinde veya artroskopisi sonrası diz MRG'sinde yaygın bir bulgudur (6).

## SUSEPTİBİLİTE AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME

Suseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SWI), yerel manyetik alanı bozan bileşiklere karşı özellikle duyarlı olan ve bu nedenle kan ürünleri, kalsiyum ve benzerlerini saptamada faydalı olan bir MR sekansıdır.

SWI, 3B yüksek uzamsal çözünürlüklü, tam hız düzeltilmiş gradyan-eko MR sekansıdır (7, 8). Diğer geleneksel sekansların çoğundan farklı olarak, SWI büyüklük kadar faz üzerindeki etkiden de yararlanır (9). Paramanyetik, diyamanyetik ve ferromanyetik özelliklere sahip bileşiklerin tümü, lokal manyetik alanla etkileşime girerek onu bozar ve böylece lokal dokunun fazını değiştirir ve bu da bir sinyal değişikliğine neden olur (10).

Paramanyetik bileşikler arasında deoksihemoglobin, ferritin ve hemosiderin bulunur. Diyamanyetik bileşikler, kemik minerallerini ve distrofik kalsifikasyonları içerir (7).

Akuzisyonun ardından, manyetik alanın arka plan homojenliğini ortadan kaldırmak için bir yüksek geçiş filtresi ve doğrudan gözlemlenen sinyal kaybını vurgulamak için bir faz haritasının uygulanmasını içeren bir post-proses gerçekleştirilir (9, 10).

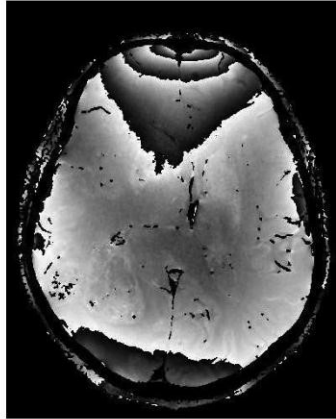
Tipik olarak sunulan görüntüler şunlardır:

- büyüklük
- filtrelenmiş faz
- SWI (birleşik post-proses magnitüd ve faz)

Genellikle, venöz anatomiye daha iyi gösterebilen ve geleneksel SWI görüntülerinden sağlanan kalın slab minimum yoğunluklu projeksiyon (minIP) görüntülerle dördüncü bir görüntü seti sağlanır.

### Faz Filtreme

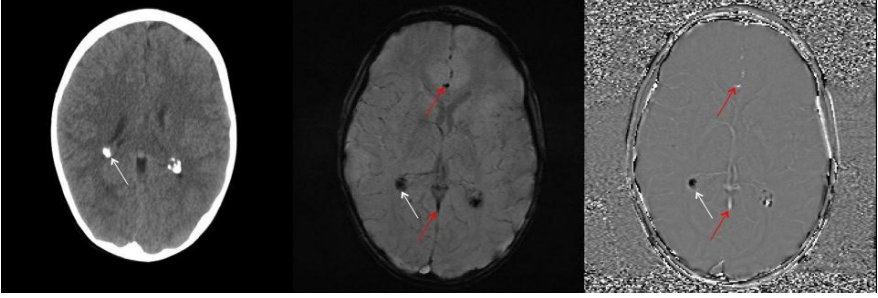
Bir MR görüntüsünde piksellerin faz değeri belirli bir aralıkta değişir ancak gerçek faz değeri bu aralığın çok üzerinde olabileceğinden görüntüde istenmeyen bir etki olarak aliasing oluşumuna yol açar (Resim 1). Bu olay aynı incelenecek alandan düşük FOV seçildiğinde ortaya çıkan aliasing artefaktına benzer. Çalışılan alandaki faz farklı  $-180^{\circ}$ ,  $+180^{\circ}$  aralığında değilse alising oluşur.



*Resim 1: Aliasing artefaktı.*

Kemik-hava arayüzü, parankim-hava arayüzü gibi makroskopik olarak gözlenen faz değişiklikleri yararlı faz bilgisi içermez ve yararlı faz bilgisini gizler. Bu durumu önlemek için faz filtreleme kullanılır. Faz filtreleme, orijinal K-uzayı faz görüntülerinin makroskopik faz farklarının düşük geçişli faz görüntüleri ile Hann fonksiyonuna bölünmesiyle elde edilir (11). Filtrelenmiş faz görüntüleri nedeniyle büyütülmüş görüntülerden ayırt edilemeyen kireçlenme ve kan gibi; diyamanyetik ve paramanyetik maddeleri birbirinden ayırt edebilir.

Filtrelenmiş faz görüntülerinin bilgisayarlı tomografiye göre çok daha küçük miktarlarda da olsa kalsiyum göstermeye daha duyarlı olabildiği de literatürde bildirilmiştir (8). Sadeghi N ve arkadaşlarına göre SWI, tümör içi kalsiyumu göstermede BT'den tamamen üstün değildir (12). Kalsifikasyon ve kan magnitud görüntülerde hipointenstir, ancak filtrelenmiş faz görüntülerinde negatif kalır, çünkü kireçlenme negatif bir faz kayması (diyamanyetizma) üretir. Kanama pozitif bir faz kayması ürettiği için filtrelenmiş görüntüde hiperintenstir (13) (Resim 2). Sağ el kuralına göre çalışan sistemlerde bu durum tersine çevrilir, kan hipointens olarak saptanırken kireçlenme hiperintens sinyal yoğunluğuna sahiptir. Bu nedenle kullanıcılar hangi SWI protokolü ile çalıştıklarını bilmelidirler (14, 15).



*Resim 2: SWI kan kalsifikasyon ayrımı: Koroid pleksus kalsifikasyonu (beyaz ok) ve vasküler yapılar (kırmızı ok), SWI görüntüde hipointens olarak izlenirken; kalsifikasyon fazda hipointens, kan hiperintens izlenir.*

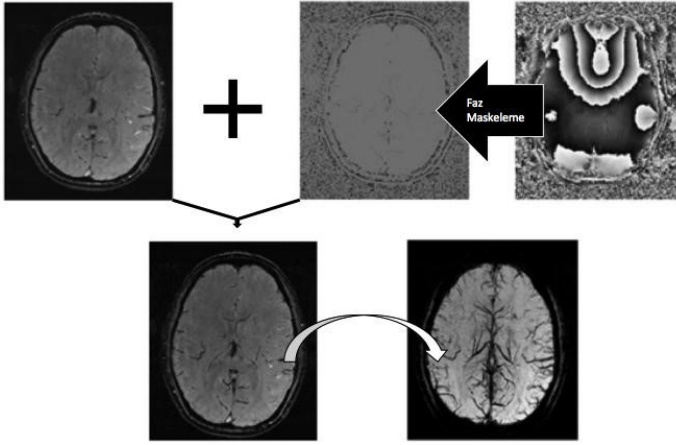
Kantitatif Duyarlılık Haritalaması (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM) adı verilen yeni bir post-proses tekniği ile SWI hipointensitesinin kalsifikasyona mı yoksa kana mı ait olduğunun ayırt edebildiği, Deistung A. ve arkadaşları tarafından glioblastoma multiforme (GBM) hastalarında yapılan bir çalışmada doğrulanmıştır (16).

### Faz Maskeleme

Faz maskeleme, orijinal boyutlu görüntüdeki kontrastı artırmak için filtrelenmiş fazlı görüntülere uygulanan ek bir post-proses işlemidir. Piksellerdeki faz bilgisi baskılanarak oluşturulur. Faz maskeleme, yeterli kontrast-gürültü oranı (SNR) elde edilene kadar tekrarlanır (14, 17).

Faz maskeleme hem pozitif hem de negatif yönlerde kullanılabilir. SWI görüntülerinde venöz yapıların daha iyi görüntülenmesi için negatif faz maskesinin daha uygun olduğu bulunmuştur (18). Maskeleme işlemi,

görüntülenen dokudaki piksellerinin faz bilgisini ortadan kaldırır ve büyüklük görüntüsünün kontrast gürültü oranını artırır. Büyütme görüntüleri, yüksek çözünürlük nedeniyle büyük bir blooming etkisine sahip değildir (14). Büyüklük görüntüleri ile maskelenmiş faz görüntüleri birleştirilerek SWI görüntüleri elde edilir ve bu görüntülerden MinIP görüntüleri oluşturulur. SWI sekansındaki görüntü elde etme algoritması Resim 3'te açıklanmıştır.

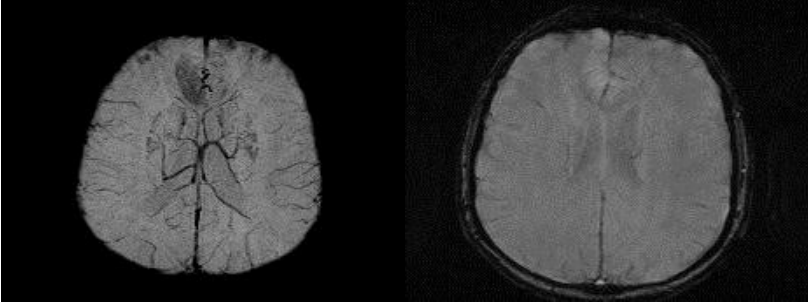


*Resim 3: SWI'da görüntü oluşumu: Filtrelenmiş faz görüntüleri yeterli SNR seviyesine gelene kadar maskeleme işlemine devam edilir ve büyüklük görüntüleri ile birleştirilerek SWI görüntüleri elde edilir. Son adımda ise kullanıcı istasyonunda istenilen kesit kalınlığına sahip MiniIP görüntüleri oluşturulur.*

MinIP tekniğinde kesitlerin kalınlığı artırılarak ve tüm seyri boyunca venöz yapılar görülerek vasküler patolojiler daha görünür hale getirilebilir (15). MinIP tekniği, Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu (Maksimum Intensity Projection, MIP) tekniğine benzer bir algoritmaya sahiptir. MIP ile farkı Z ekseninde en düşük yoğunluğa sahip dokuların X-Y düzleminde vokselde görünür hale gelmesidir. SWI, T2\* ağırlıklı bir sekans olarak yapılandırıldığından, MiniIP teknolojisi, T2\* kısılmasına ve ilişkili sinyal kaybına neden olan dokuları ve yapıları daha net bir şekilde görselleştirmek için kullanılabilir (Resim 4).

SWI sekansı, kan damarlarında T2 süresini uzatan doğal kontrastlar olarak esasen deoksihemoglobin ve intravenöz deoksijenize venöz kanın paramanyetik özelliğini kullanır. Çevreleyen beyin parankimi ile aradaki duyarlılık farklılığı intrinsik kontrast olarak kullanılır ve diğer MR anjiyografi yöntemleri ile gösterilemeyecek küçüklükteki vasküler yapıların görülmesi mümkün olur. Bu sayede yavaş akımlı telenjektazi veya venöz anjiyom gibi lezyonlar görüntülenebilir (19, 20).

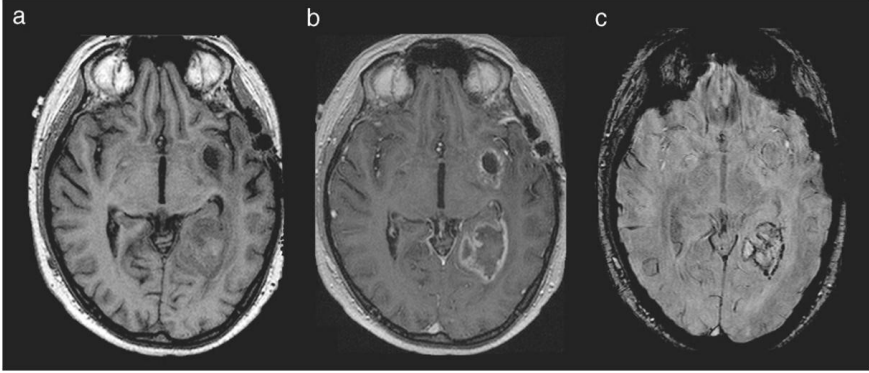




*Resim 4: MiniIP tekniği*

Kontrastlı SWI'nin konvansiyonel sekanslarda olması dışında kontrastsız SWI'ye göre anlamlı bir avantajı olmadığı düşünülmektedir (21). Ancak bazı yazarlar gadolinyum kullanımıyla T1 süresindeki azalma ve kontrast çalışmanın ek faz kayması nedeniyle sekans süresinin kısaltılabileceğini ve lezyon çevresindeki kontrast boyanmanın kan-beyin bariyerine (BBB) özgü olduğunu öne sürmektedir. (22, 23). Literatürde kontrastlı SWI'nin GBM ve lenfoma ayırımında çok yararlı olduğu bildirilmiştir (24). Benzer paramanyetik etkilerle karmaşık olmasına rağmen kontrast öncesi ve sonrası SWI çalışmaları intratümöral predispozan lezyonların hemorajiden mi yoksa vasküler yapılardan mı kaynaklandığını kolayca ayırt edebilir (25). Reichenbach ve arkadaşlarına göre kontrast sonrası SWI görüntüleri bazı olgularda lezyonları kontrast sonrası T1A sekanslarından daha iyi gösterebilmekte ve intratümöral yapıyı göstermede kontrast sonrası T1A sekanslarından daha başarılı olabilmektedir (Resim 5) (26).

Ana mıknatis gücünün artırılması, SWI sekansının sinyal gürültü oranını artırır. SNR'deki artış nedeniyle çok daha küçük ve daha yavaş akımlı küçük venler görüntülenebilir; 3T ve 7T MR cihazları ile yaptıkları çalışmada Y. Ge ve ark. sinyal kaybı olmadan çok daha ince kesitler ve yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilebileceğini, faz ve mIP görüntülerde gri ve beyaz cevher ayırımının çok daha net olduğunu göstermiştir. (27). Mevcut standarda göre 1.5T cihazlarının kullanımı zaman kısıtlamaları nedeniyle sınırlandırılmakta ve paralel görüntüleme yöntemleri geliştikçe 3T ve daha yeni cihazların kullanımı yaygınlaşmaktadır (28). Uygulanan GRAPPA tekniği sayesinde vasküler yapıların ve beyin parankiminin kontrast çözünürlüğü azalmadan SNR düşürülerek süre kısaltılmıştır (29).



*Resim 5: Sol temporal-okcipital yüksek gradeli glioma; tümör parankimi, kontrastlı SWI'de, kontrastlı ve kontrastsız T1W sekanslarından daha net bir şekilde ayırt edilebilir.*

SWI sekansının tüm bu katkılarına rağmen bazı sınırlamaları ve zorlukları olduğunu belirtmek gerekir. Sinüslerin ve temporal kemiğin bitişik alanlarının değerlendirilmesi, özellikle hava-kemik arayüzünde gözlenen aliasing artefaktları nedeniyle zorlaşır. Filtrelenmiş faz görüntülemenin BT'ye kıyasla çok daha küçük miktarlardaki kalsiyuma karşı daha duyarlı olabileceği öne sürülse de (8), büyük miktarda kalsiyum varlığında etkinliği azalır ve kafa karışıklığına neden olabilir. Görüntüleme aralığı faz  $\pi$ -radyanlarını aşamayacak kadar büyükse, negatif  $\pi$ -radyan değerleri allisin ve kalsiyumun siyah yerine parlak görünmesine neden olabilir. Bu durum geniş kalsifiye alanlarda kanama ile karışabilen sinyal heterojenitesi ile sonuçlanır (30).

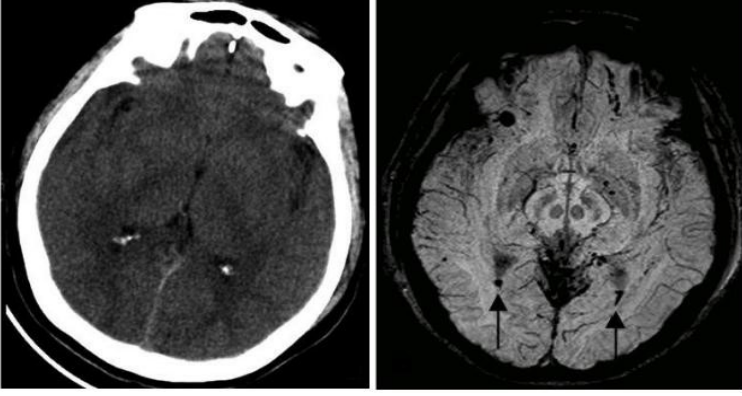
## **SWI'İN İNTRAKRANYAL PATOLOJİLERDE KLİNİK KULLANIMI**

Suseptibilite ağırlıklı görüntülemenin en sık kullanımı; ne kadar az miktarlarda olursa olsun, diğer MR sekanslarında bazen görünmeyebilen hemoraji-kan ürünleri ve kalsiyumun tanınması ve görüntülenmesidir. SWI imajlarda kalsifikasyon ya da hemoraji ayrımı yapılamamakla birlikte düşük sinyalli blooming alanları olarak her ikisi rahatlıkla gözlemlenebilmektedir. Faz imajlarda ise kalsiyum ve demirin diamanyetizma ve paramanyetizma özelliklerine göre ayrımları ise mümkün olabilmektedir (30).

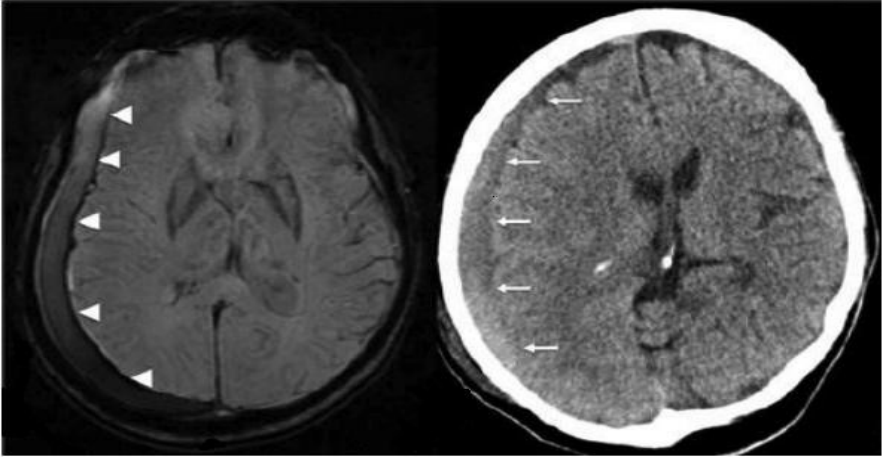
### **I. İntrakranyal Kanama**

Kontrastsız kranial BT intrakranyal kanama tanısında oldukça değerli, çoğu vakada ilk ve tek tanı yöntemi olarak seçilmekle birlikte, yöntemin radyasyon içermesi ve bazı durumlarda duyarlılığın yeterli olmaması nedeniyle suseptibilite ağırlıklı MR görüntüleme alternatif yöntem olarak artık kullanılabilir. Radyasyondan kaçınmak amacıyla çocuk has-

talarda SWI tanı ve takipte yararlı olabilmektedir. SWI erişkin hastalarda subaraknoid kanama vakalarında, özellikle lateral ventriküllerin posterior hornlarında biriken oldukça az miktardaki, BT’de saptanmayan kanı gösterebilir (Resim 6) (31). Kronik subdural hemoraji ve higroma arasındaki ayırımı da BT’ye kıyasla oldukça üstündür (Resim 7) (31).



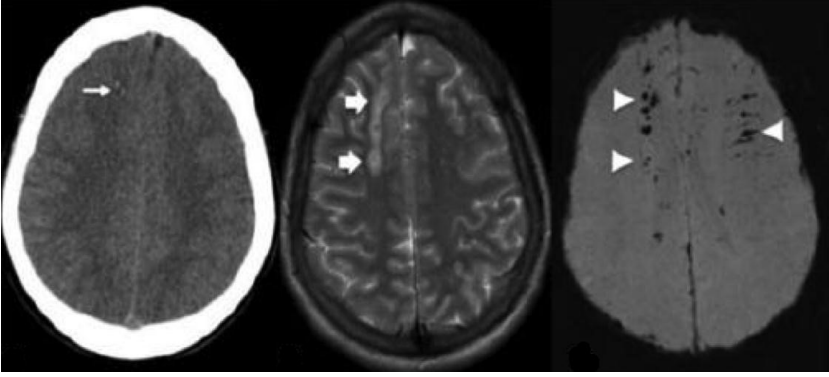
*Resim 6: SWI intraventriküler kanamaları saptamada BT’ye göre daha üstündür.*



*Resim 7: Kronik subdural kanamalı hastaya ait SWI ve BT kesitleri*

## II. Travmatik Beyin Yaralanmaları

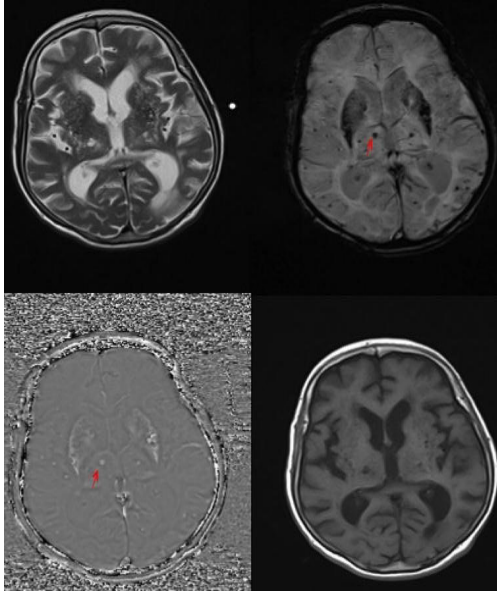
Travmatik beyin hasarının görüntülenmesinde SWI ile BT ve konvansiyonel MR sekanslarında saklı kalabilecek lezyonlar oldukça net olarak gösterilebilmekte olup SWI’ın bu açıdan üstün olduğu belirtilmektedir (32). Lezyonların sayı ve boyutlarının değerlendirilmesi ile prognoza dair öngörü de bulunulabileceği de ayrıca öne sürülmektedir (Resim 8) (31, 33).



Resim 8: SWI ile lezyon sayı ve boyutları daha gerçekçi tespit edilebilir.

### III. Serebral Mikrohemorajik Lezyonlar

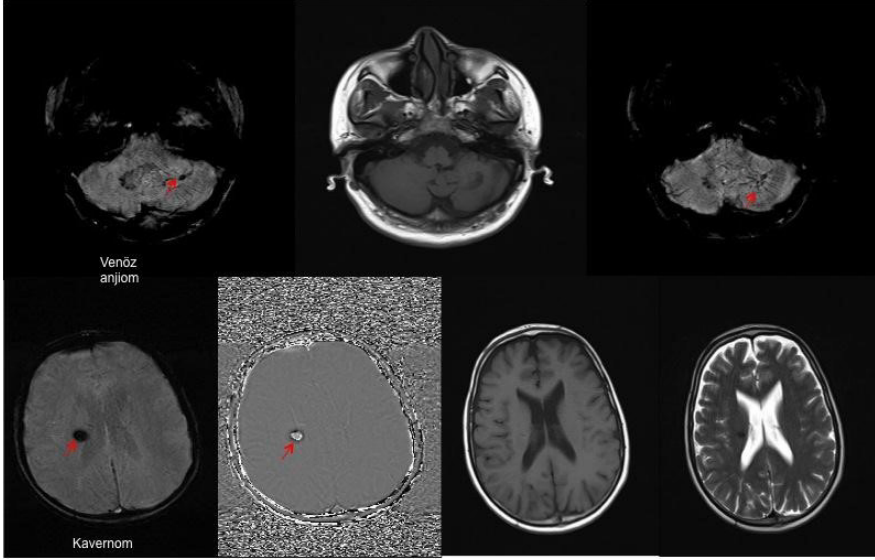
Beyin parankiminde mikrohemorajik odaklar ile giden birçok hastalığın tanısında SWI, diğer tüm görüntüleme yöntemlerinden ve MR sekanslarından çok daha fazla duyarlılığa sahiptir. Konvansiyonel gradient eko T2\* sekansında serebral amiloid anjiyopatili (SAA) hastaların %25'i tanınabilirken, SWI'da bu oran oldukça yüksektir (34, 35). SWI, SAA haricinde diğer serebral mikrohemoraji izlenen hastalıklar ve durumlar; hipertansiyon, serebral otozomal dominant arteriopati ve subkortikal enfarktlar-lökoensefalopati (CADASIL), vaskülitlerin tanısında da konvansiyonel sekanslara göre belirgin fayda sağlamaktadır (Resim 9).



Resim 9: Serebral amiloid anjiyopatili hastada, yaygın serebral mikrohemorajiler

#### IV. Gelişimsel Venöz Anomaliler

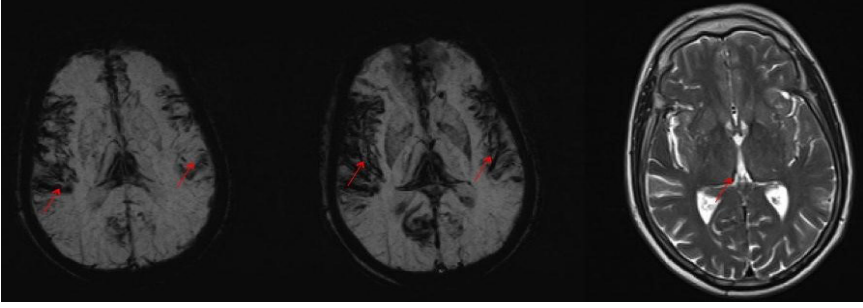
Kavernom, venöz anjiyom, telenjiektazilerde izlenen multi direksiyonel, yavaş akımlı vasküler anomalilerin tespitinde TOF MRA ve kontrastlı T1 incelemeler yetersiz kalabilse de deoksihemoglobine duyarlılığı nedeniyle SWI bu anomalilerin tespitinde oldukça yüksek değere sahiptir (36, 37). Bu patolojiler intrakraniyal kanama, nöbet gibi durumlara neden olabileceğinden SWI etyoloji değerlendirmesinde ayırıcı tanıda ek fayda sağlamaktadır (Resim 10). Bu alanda SWI da yeni keşfedilen bir fayda; özellikle dural arteriovenöz fistüllerin (AVF) değerlendirmesidir. Rutin pratikte AVF'lerde reverse akımın gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi anjiyografi gerektirmekte iken, SWI da ilişkili vende hiperintensitenin gösterilmesi, arterializasyon gelişimini anjiyografiye ihtiyaç duyulmadan saptayabilmektedir (38, 39).



Resim 10: Gelişimsel venöz anomali olgusu

#### V. Serebral venöz tromboz

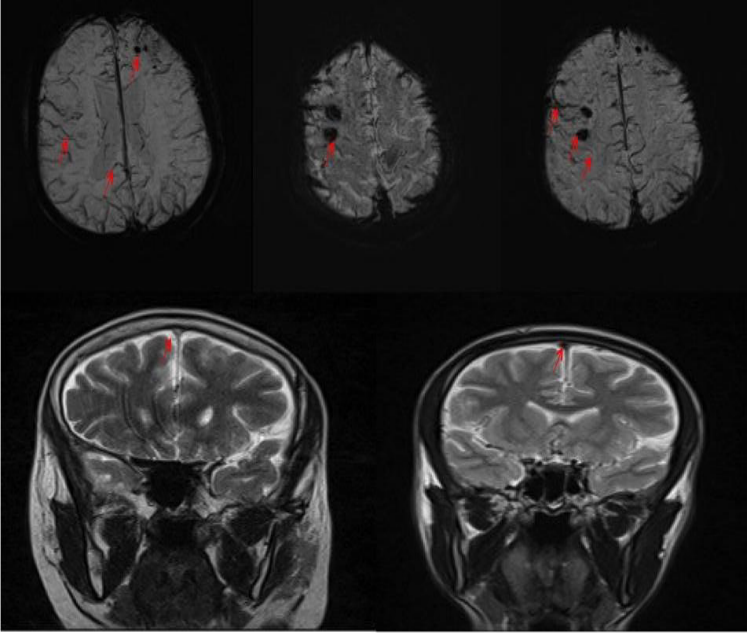
Serebral venöz tromboz nadir ancak özellikle tanısı geciktiğinde oldukça fatal seyirli olabilen bir klinik durumdur. MR venografi ve konvansiyonel sekanslarda, yaygın olduğunda tanısı nisbeten kolay olabilmekle birlikte, kortikal venlere sınırlı olduğu durumlarda tanısı oldukça güç olabilmektedir. SWI ile tromboze vasküler yapının gösterilmesi ve eşlik eden venöz staza bağlı genişlemiş derin ve kortikal venlerin izlenmesi tanıya önemli katkıda bulunur (Resim 11) (15).



*Resim 11: Serebral venöz tromboz olgusu.*

## VI. Süperfisyal siderozis

Subpial hemosiderin birikimleri yaygın olduğunda T2A-FLAIR de BOS komşuluğundaki kortikal bölgelerde lineer hipointensitelerin saptanması ile tam kolay olmakla birlikte, lokalize birikimlerin gösterilmesinde SWI diğer yöntemlerden çok daha fazla duyarlılığa sahiptir (Resim 12) (40).



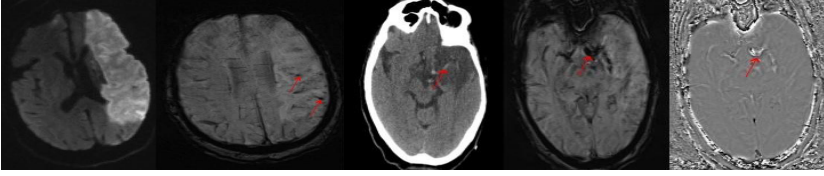
*Resim 12: SWI görüntülerde multipl dağınık hemorajik odaklar ve belirginleşmiş kortikal venler, T2A koronal görüntülerde, solda signal void kaybı (aynı hasta) sağda ise normal bir hastada superior sagittal sinüste signal void korunmuş.*

## VII. Neoplazm evrelendirmesi ve ayrımı

İntrakranial tümörlerin evresi arttıkça neovaskülarizasyon ve BBB yıkımı artmaktadır. Kontrastlı incelemeler; BBB yıkımını gösterebilmekle birlikte neovaskülarizasyon varlığını göstermekte yetersiz kalmaktadır. SWI ile tümör içerisindeki patolojik vaskülatür gösterilebilmekte olup bu bulgu düşük ve yüksek evre tümörlerin ayrımında ek fayda sağlayabilmektedir. Bunun yanısıra bazı tümörler sıklıkla kalsifikasyon içerebilmektedir (oligodendrogliom), ve bazıları ise genellikle kalsifikasyon ya da neovaskülarizasyon göstermemektedir (23).

## VIII. İnme

İnme görüntülemesinde perfüzyon MR ve diffüzyon MR temeli oluştursa da SWI görüntülerde klinik olarak işe yarayabilecek bazı işaretler tanımlanmış olup, temel görüntüleme yöntemlerine ilave olarak; enfarkt alanındaki hemorajik komponentmikrohemorajileri belirleyerek ya da oklüde edici trombüsün yerini direkt olarak vizualize ederek (duyarlılığı artmış damar işareti) tamamlayıcı yöntem olarak SWI'ın değerlendirilebileceği belirtilmektedir (Resim13) (24).



*Resim 13: Sol MCA enfarktli hastada, SWI'da ipsilateral kortikal venlerde belirginleşme, aynı hastada BT'de hiperdens arter işareti ve SWI'da aynı alanda yoğun suseptibilite.*

**KAYNAKLAR**

1. KONEZ, Dr. Orhan. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler. İstanbul: KONEZ, Dr. Orhan, 1995.
2. Jerrold T. Bushberg, John M. Boone. The Essential Physics of Medical Imaging. (2012) ISBN: 9780781780575
3. M A Flower. Webb's Physics of Medical Imaging, Second Edition. (2016) ISBN: 9781466568952
4. Alfred L. Horowitz. MRI Physics for Physicians. (2012) ISBN: 9781468403336
5. Enochs WS, Petherick P, Bogdanova A, Mohr U, Weissleder R. Paramagnetic metal scavenging by melanin: MR imaging. *Radiology*. 1997;204(2):417-423. doi: 10.1148/radiology.204.2.9240529.
6. Heindel W, Friedmann G, Bunke J, Thomas B, Firsching R, Ernestus R. Artifacts in MR Imaging After Surgical Intervention. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(4):596-9. doi:10.1097/00004728-198607000-00009
7. Schweser F, Deistung A, Lehr BW et-al. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys*. 2010;37 (10): 5165-78
8. Wu Z, Mittal S, Kish K et-al. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29 (1): 177-82. doi:10.1002/jmri.21617
9. Barnes S & Haacke E. Susceptibility-Weighted Imaging: Clinical Angiographic Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009;17(1):47-61. doi: 10.1016/j.mric. 2008.12.002
10. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A et-al. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29 (1): 9-17. doi:10.3174/ajnr. A0786
11. Wang Y, Yu Y, Li D, et al. Artery and vein separation using susceptibility-dependent phase in contrast-enhanced MRA. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12: 661-70.
12. Sadeghi N, D'Haene N, Decaestecker C, et al. Apparent diffusion coefficient and cerebral blood volume in brain gliomas: relation to tumor cell density and tumor microvessel density based on stereotactic biopsies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29: 476-482. doi:10.3174/ajnr.A0851. PMID:18079184.
13. Nair JR, Van Hecke W, De Belder F, et al. High-resolution susceptibility-weighted imaging at 3 T with a 32-channel head coil: technique and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195: 1007-14.
14. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibilityweigh-



- ted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30: 19-30.
15. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuro-radiol.* 2009;30: 232-52.
  16. Deistung A, Schweser F, Wiestler B, Abello M, Roethke M, Sahn F, Wick W, Nagel AM, Heiland S, Schlemmer HP, Bendszus M, Reichenbach JR, Radbruch A. Quantitative susceptibility mapping differentiates between blood depositions and calcifications in patients with glioblastoma. *PLoS One.* 2013; 8(3): e57924.
  17. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 2004;52: 612-8.
  18. Xu Y, Haacke EM. The role of voxel aspect ratio in determining apparent vascular phase behavior in susceptibility weighted imaging. *MagnReson Imaging.* 2006;24: 155-60.
  19. Roberto Gasparotti, Lorenzo Pinelli, Roberto Liserre; New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. *A pictorial essay; Insights Imaging* (2011)2: 335–347.
  20. Sehgal V, Delproposito Z, Haddar D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, Barger G, Hu J, Xu Y, Prabhakaran KP, Elangovan IR, Neelavalli J, Reichenbach JR. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. *J Magn Reson Imaging.* 2006 Jul;24(1):41-51. doi: 10.1002/jmri.20598. PMID: 16755540.
  21. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Park SM, Kim SY. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution SWI in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging; *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009Aug;30(7):1402-8.
  22. Hori M, Mori H, Aoki S, et al. Three-dimensional susceptibilityweighted imaging at 3 T using various image analysis methods in the 57 estimation of grading intracranial gliomas. *Magn Reson Imaging.* 2010;28: 594-8.
  23. Noebauer-Huhmann IM, Pinker K, Barth M, et al. Contrast enhanced, high-resolution, susceptibility-weighted magnetic resonance imaging of the brain: dosedependent optimization at 3 tesla and 1.5 tesla in healthy volunteers. *Invest Radiol.* 2006;41: 249-55.
  24. Peters S, Knöb N, Wodarg F, Cnyrim C, Jansen O. *Rofo.*; Glioblastomas vs. lymphomas: more diagnostic certainty by using susceptibility-weighted imaging(SWI); *Rofo*, 2012 Aug;184(8):713-8.
  25. Haacke EM., Reichenbach J. *Susceptibility Weighted Imaging in MRI Basic Concepts and Clinical Applications: Wiley-Blackwell*, 2011.

26. Reichenbach, J.R., Venkatesan, R., Schillinger, D.J., Kido, D.K. ve Haacke, E.M. (1997). Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*, 204(1), 272-7.
27. Y. Ge, S. Barnes, S. Heller, Y. Xu, Q. Chen, E. M. Haacke, and R. I. Grossman: Three-dimensional high resolution venography using susceptibility weighted imaging at 7T; *Chin J Magn Reson Imaging*, 2010, Vol 1, No 2.
28. Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY; Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study; *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Sep;30(8):1574-9.
29. Lupo JM, Banerjee S, Hammond KE, Kelley DA, Xu D, Chang SM, Vigneron DB, Majumdar S, Nelson SJ; GRAPPA-based susceptibility weight imaging of normal volunteers and patients with brain tumor at 7 T; *Magn Reson Imaging*. 2009 May; 27(4):480-8.
30. Dr Yuranga Weerakkody, Dr Frank Gaillard et al. Radiopedia.org. [Alın-tı Tarihi: 06.06.2023] <http://radiopaedia.org/articles/susceptibilityweighted-imaging-1>.
31. Vural A. Akut iskemik inmede manyetik duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (susceptibility weighted imaging, SWI) bulgularının, diğer klinik ve görüntüleme bulgularıyla ilişkisinin incelenmesi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Ankara 2013.
32. Robinson, R.J. ve Bhuta, S. (2011). Susceptibility-weighted imaging of the brain: current utility and potential applications. *J Neuroimaging*,21(4), e189-204.
33. Chastain, C.A., Oyoyo, U.E., Zipperman, M., Joo, E., Ashwal, S., Shutter, L.A.ve diğerleri. (2009). Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *J Neurotrauma*, 26(8), 1183-96.
34. Ghostine, S., Raghavan, R., Khanlou, N., Vinters, H.V., Tong, K. A. Johnson, W.D.ve diğerleri. (2009). Cerebral amyloid angiopathy: micro-haemorrhages demonstrated by magnetic resonance susceptibility-weighted imaging. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 35(1), 116-9.
35. Haacke, E.M., DelProposto, Z.S., Chaturvedi, S., Sehgal, V., Tenzer, M., Neelavalli, J.et al (2007). Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am JNeuroradiol*, 28(2), 316-7
36. Cooper, A.D., Campeau, N.G. ve Meissner, I. (2008). Susceptibilityweighted imaging in familial cerebral cavernous malformations. *Neurology*, 71(5), 382.
37. De Souza, J.M., Domingues, R.C., Cruz, L.C., Jr, Domingues, F.S., Iasbeck, T. ve Gasparetto, E.L. (2008) Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1), 154-8.

38. Nakagawa, I., Taoka, T., Wada, T., Nakagawa, H., Sakamoto, M, Kichikawa, K., et al (2013): The use of susceptibility-weighted imaging as an indicator of retrograde leptomeningeal venous drainage and venous congestion with dural arteriovenous fistula: diagnosis and follow-up after treatment. *Neurosurgery*, 72(1), 47-54; discussion 55.
39. Letourneau-Guillon, L. ve Krings, T. (2012). Simultaneous arteriovenous shunting and venous congestion identification in dural arteriovenous fistulas using susceptibility-weighted imaging: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(2), 301-7
40. Wang, J. ve Gong, X. (2011). Superficial siderosis of the central nervous system: MR findings with susceptibility-weighted imaging. *Clinical Imaging*, 35(3), 217-2





## BÖLÜM 19

### DIŞ HEKİMLİĞİNDE BEYAZLATMA UYGULAMALARINA GENEL BİR BAKIŞ

*Aliye Tuğçe GÜRCAN<sup>1</sup>, Soner ŞİŞMANOĞLU<sup>2</sup>*

---

1 Doçent Doktor, Özel Muayenehane, Çocuk Diş Hekimliği Uzmanı, Orcid: 0000-0002-8444-17

2 Doçent Doktor, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Diş Hastalıkları ve Tedavisi AD. Orcid: 0000-0002-1272-5581

## Giriş

Estetik diş hekimliği uygulamaları, dental restoratif uygulamaların çok önemli bir parçasıdır. Günümüzde bireyler yalnızca sağlıklı dişlere sahip olmakla yetinmeyip aynı zamanda mükemmel bir gülümsemeye sahip olmak istemektedirler (Joiner, 2004). Estetik endişelerin artmasıyla birlikte, bireyler daha beyaz bir gülümseme için diş kliniklerine başvurmaktadır. Daha beyaz dişler hem sağlık hem de güzellikle ilişkilendirilmektedir ve bireyler genellikle diş renklerinden memnun değildir. Diş rengi ile ilgili yapılan bir hasta memnuniyeti çalışmasında, hastaların %50'sinin dişlerinin rengini önemsemediği, %30'unun dişlerinin renginden memnun olmadığı ve %10'unun dişlerinin renginden çok memnun olmadığı bildirilmiştir (Odioso ve ark., 2000). Kompozit reçine veya porselen lamine uygulamaları, kuronlar, kompozit reçine restorasyonlar, mekanik aşındırma ve beyazlatma, diş rengi ile ilgili sorunların giderilmesinde tercih edilen tedaviler arasında yer almaktadır. Yapılan bir ankete göre, diş hekimlerinin %91'i kliniklerinde beyazlatma tedavisi uyguladıklarını ve başarı oranının %79 olduğunu bildirmiştir (Christensen ve Christensen, 1995). Ayrıca, 14-19 yaş arasındaki bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada, katılımcıların dişlerine beyazlatma tedavisi uygulattıkları ve gerekirse bu tedaviyi tekrar yaptırma düşüncesinde oldukları bildirilmiştir (Boeiral ve ark., 2016). Diş renklemelerinin tedavisi için vital beyazlatma prosedürleri, restoratif tedavilere kıyasla daha koruyucu ve maliyet etkin bir yaklaşımdır (Dutra ve ark., 2004; Barghi, 1998). Beyazlatma tedavisi, diş hekimi tarafından ofiste yapılabileceği gibi, hasta tarafından evde diş hekiminin kontrolünde de uygulanabilir (Haywood, 1992; Haywood ve Heymann, 1989; Sulieman ve ark., 2005). Ofiste hızlı, güvenli ve çok etkili bir beyazlatma sağlamak için yüksek konsantrasyonlarda hidrojen peroksit veya karbamid peroksit kullanılmaktadır.

## Dental renklemeler

Dental renklemeler, kökenlerine göre ekstrinsik (dışsal) ve intrinsik (içsel) renklemeler olarak sınıflandırılmaktadır. Ekstrinsik renklemeler, kromojenik gıdaların ve içeceklerin tüketimi, tütün ürünleri, klorheksidin gibi ilaçlar nedeniyle oluşmaktadır (Haywood ve Heymann, 1989; Watts ve Addy, 2001). Diş yüzeyi üzerindeki pelikül, renklemeye yatkın bir oluşumdur (Viscio ve ark., 2000), ve ekstrinsik renklemeler genellikle yetersiz fırçalama ile ulaşılması zor olan dişeti kenarları ve dişler arasındaki interdental papillaların yanındaki bölgelerde gözlenmektedir. Bu nedenle, başlangıç periodontal tedavi ve polisaj çoğu ekstrinsik renklemeyi uzaklaştırırken (Walsh, 2000; Yap ve Wattanapayungkul, 2002), dirençli lekelerin giderilmesi için beyazlatma tedavileri tercih edilmektedir. İntrensik renklemeler, kromojenik maddelerin odontogenez sırasında veya dişin sürmesi sırasında mine ve dentin dokusuna geçişiyle oluşmaktadır

(Watts ve Addy, 2001). Yüksek düzeyde florür maruziyeti nedeniyle oluşan dental florozis, tetrasiklin antibiyotiklerin kullanımı, kalıtsal hastalıklar ve diş gelişimini etkileyen travmalar gibi faktörler bu tip renklemelerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Dişin sürmesinden sonra; pulpa nekrozu, bazı restoratif materyallerden kaynaklanan renklemeler ve iatrojenik faktörler de bu kategoriye dahil edilmektedir. Sonuç olarak, intrinsik renklemelerin birçok farklı nedenle ortaya çıkabildiği ve oluşum süresine göre sürme öncesi (pre-erüptif) ve sürme sonrası (post-erüptif) intrinsik renklemeler olarak iki gruba ayrıldığı söylenebilir.

İntrinsik renklemelerin nedenleri arasında genetik bozukluklar, ilaç kullanımı (özellikle tetrasiklin), florozis, yüksek ateşli çocukluk hastalıkları, dental travmalar, iatrojenik (uygulama sırasında hekimden kaynaklı) etkiler ve endodontik tedavide kullanılan kanal içi medikamentler yer almaktadır (Plotino ve ark., 2008). Kök kanal tedavisi sonrasında dişler; endodontik materyaller, pulpa artıkları ve kök kanal tedavisi sırasında meydana gelen kanama nedeniyle renk değiştirebilmektedir (Watts and Addy, 2001). İntrinsik renklemelerin tedavisi, ekstrinsik renklemelere göre daha karmaşıktır. Renklenmiş diş, intrakoronal beyazlatma (bleaching) ile doğal rengine geri dönebilmekte, ancak beyazlatmanın prognozu endodontik tedaviye ve endodontik tedaviden beyazlatma işlemi yapılana kadar geçen süreye bağlı olarak değişmektedir. Metal iyonları nedeniyle gerçekleşen renklemelerin tedavisi görece zor olabilmektedir. Bu nedenle, intrakoronal beyazlatma prosedürüne başlamadan önce pulpa odasındaki tüm artıklar frez, ultrasonik kazıyıcı veya air-abrazyon ile temizlenmelidir.

### **Dental florozis**

Dental florozis, diş gelişimi sırasında minenin yüksek düzeyde florür maruziyeti sonucunda mine yüzeyinde mineral içeriğinin azalması ve dolayısıyla artan gözeneklerle karakterizedir. Dental florozis, beyaz bulutlu bir görünümünden renk değişikliği ve kavitasyona kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Dental florozisin şiddeti, maruziyet süresine ve florürün yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Bugün, Thylstrup ve Fejerskov (TF) indeksi dental florozisin sınıflandırılması ve tedavi planlamasında kullanılmaktadır (Sherwood, 2010; Thylstrup ve Fejerskov, 1978). Dental florozisin yaygınlığı, TF indeksine göre 1 ile 6 arasında sınıflandırılmaktadır. TF skoru 3 veya daha düşük olan hastalar, çürük olmayan yerel florozisin tebeşirimsi görünümünü maskeleyen için beyazlatma tedavisi ile tedavi edilebilir. Böylece, etrafındaki sağlıklı mine beyazlatılır ve yerel florozisin daha belirsiz hale getirilmesi sağlanır. Bununla birlikte, mine kaybının belirgin olduğu durumlarda, TF skoru 4 ve üzeri olan durumlarda beyazlatma tedavileriyle birlikte reçine infiltrasyonu veya diğer restoratif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (Akpata, 2001).

### **Antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen renklemeler**

En yaygın antibiyotikle ilişkili diş renklemesi tetrasiklin kaynaklıdır. Tetrasiklin, hidroksiapatit kristallerindeki kalsiyumla etkileşime girer ve tetrasiklin-kalsiyum fosfat kompleksi oluşturur. Tetrasiklin moleküllerinin tetrasiklin-kalsiyum fosfat kompleksi içindeki oksidasyonu, tetrasiklin kaynaklı diş renklemesine yol açar (Azer ve ark., 2011). Klinik olarak, tetrasiklin renklemesine sahip dişler hafif sarıdan koyu griye değişen renkli bantlar şeklinde görülebilir (Haywood, 1991). Bu bantlar, tetrasiklin maruziyetine karşılık gelen diş gelişim dönemini göstermektedir. Tetrasiklin türevi olan minosiklinin renklemesinde mavi-morumsu bantlar görülebilir. Şiddetli renklemelerde minosiklin renklemesi, pulpal kanamalarla karışabilir ve yanlış teşhis edilebilir (Sánchez ve ark., 2004).

Tetrasiklin, plasenta bariyerini geçebilir ve dolayısıyla hem sürekli hem de daimî dişler üzerinde etkili olabilir. Kalıcı dişlerde renklemeye daha az yoğunluklu ancak daha yaygın olarak görülür. Tetrasiklin maruziyeti, 3 gün bile olsa, anne karnındaki 4. aydan 9 yaşına kadar diş renklemesine neden olabilmektedir (Sánchez ve ark., 2004). Sarımsı-kahverengi renklemeler, gri-mavimsi renklemelere göre beyazlatma tedavisi açısından daha başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (Freedman ve ark., 2012; Haywood, 1991). Ayrıca, beyazlatmadan önce kahverengi renklemeye bantlarına selektif olarak mikroabrazyon uygulanması beyazlatma tedavisinin etkinliğini artırabilmektedir (Freedman ve ark., 2012). Bazı araştırmacılar, amoksisilin-klavulanik asit ile ilişkili diş renklemesi de bildirmiş ve bu renklemenin doza bağlı olduğunu belirtmiştir (Garcia-Lopez ve ark., 2001).

### **Pulpa nekrozu**

Pulpa nekrozu kaynaklı olan intrinsik renklemeler, dentin tübülündeki hemorajik ürünlerin birikimi nedeniyle oluşmaktadır. Bakteriyel, mekanik veya kimyasal irritasyonlara bağlı olarak oluşan pulpa enflamasyonları nekroza yol açabilmektedir. Nekrotik süreçler sonucunda pulpa kompleksinden dentin tübüllerine doğru nüfuz eden nekrotik ürünler, dentinde renk değişimine neden olmaktadır (Attin ve ark., 2003). Renklemenin doğası, pulpa nekrozundan sonra geçen süreye bağlıdır; yani kromojenik bileşenlerin pulpa odasında ne kadar süre kaldığı, renklemenin yoğunluğunu etkilemektedir. Bu tür renklemeler genellikle intrakoronal beyazlatma yöntemi uygulanarak tedavi edilmektedir (Rostein, 2002).

### **İntrapulpal hemoraji**

Pulpa ekstirpasyonu veya ciddi diş travması, pulpa dokusundaki kan damarlarına zarar vererek hemorajiye neden olabilir. Kan içerisindeki kromojenik bileşenler de dentin tübüllerine nüfuz eder ve renklemeye yol



açar (Arens, 1989; Goldstein and Garber, 1995). İlk olarak pembe renkleşme gözlenir, ancak kan hücrelerinin hemoliziyle birlikte daha koyu hale gelen ve tüm dişi etkileyen bir renkleşmeye dönüşür (Watts and Addy, 2001). Travma sonrası pulpa nekrozu meydana gelmezse, bu pembe renkleşmenin yeniden vaskülarizasyon nedeniyle birkaç ay içinde kaybolabileceği bildirilmektedir (Andreasen, 1986; Watts and Addy, 2001).

### **Pulpa dokusu artıkları**

Endodontik tedavi sonrası meydana gelen renk değişikliği, pulpa ekstirpasyonu sırasında aşırı kanama veya pulpa dokusunun eksiksiz olarak çıkarılamaması sonucunda ortaya çıkabilir. Endodontik giriş kavitesi yeterince iyi hazırlanmadığında, pulpa dokusu kalıntıları pulpa odasında kalabilir (Brown, 1965; Faunce, 1983). Bu kalıntıların renk değişikliği mekanizması, pulpa kanamalarıyla benzerlik göstermektedir. İntrakoronal beyazlatma ile diş, orijinal rengine başarılı bir şekilde geri döndürülebilir, ancak daha dikkatli bir endodontik tedavi yapmak ve pulpa kalıntısı bırakmamak daha doğru olacaktır.

### **Endodontik tedavide kullanılan materyaller**

Endodontik materyallerin neden olduğu renk değişikliği hem klinisyenler hem de hastalar için yaygın bir sorundur ve endodontik olarak tedavi edilen dişlerin estetik görünümünü etkileyebilir (van der Burgt ve ark., 1986a; van der Burgt ve ark., 1986b). Pulpa odasında kalan endodontik dolgu, sealer (kök kanal dolum patı) veya medikament kalıntıları renk değişikliğine neden olur (Kim ve ark., 2000). Bu materyal kalıntıları tarafından oluşturulan renk değişikliği, dentinle temas süresine bağlıdır. Bu nedenle, başlangıçta herhangi bir sorun gözlenmezken, dişin rengi zamanla koyulaşmaktadır (Vogel, 1975). Bu sorunu önlemek için kök kanal dolgusu proksimal kemik seviyesinde tamamlanmalıdır.

Baryum, iyot veya gümüş içeren endodontik medikamentler, güta-perka ve kök kanal sealerları da içsel renk değişikliğine neden olabilir (Bizhang ve ark., 2003). Endodontik medikamentler veya kök kanal sealerları tarafından oluşturulan renk değişiklikleri turuncu-kırmızı, koyu kırmızı, gri veya siyah renkte görülebilir (Bizhang ve ark., 2003). Fenol, penisilin, streptomisin veya kloramfenikol içeren çözeltiler dentinde hafif renk değişikliğine neden olmaktadır. En şiddetli renk değişikliği, terramisin ve özellikle deklomisin içeren N2 patları ve poli-antibiyotik patlar tarafından oluşturulmaktadır (Gutiérrez and Guzmán, 1968). Ayrıca, pulpotomi ve kanal tedavisi işlemlerinde kullanılabilen formokrezol ve iyodoform bazlı ilaçların da diğer ilaçlar gibi koronal renk bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir (Gutiérrez and Guzmán 1968; Kupietzky ve ark., 2003). Formokrezolün, özellikle tekrarlanan uygulamalarda, özellikle genç hastalarda dentin ve semente nüfuz etme yeteneği gösterdiği (Dankert ve ark., 1976),

bu difüzyonun, esas olarak formokrezolün küçük moleküler bileşimine ve genç hastalarda daha geniş dentin tübüllerine atfedilerek renk değiştirme potansiyeline neden olduğu bildirilmiştir (Cambuzzi and Greenfeld 1983).

Kalsiyum silikat içerikli patlardan ilk olarak geliştirilen mineral tri-oksit agregat (MTA) gri renklidir. Bilindiği gibi, gri MTA dişlerde renk değişikliğine neden olmaktadır. Gri MTA kullanılan pulpotomi tedavilerinin %60'ında renk değişikliği görülür (Maroto ve ark., 2006). Bu nedenle, beyaz MTA geliştirilmiş ve beyaz MTA, gri MTA ile karşılaştırıldığında pulpa yanıtında önemli bir fark göstermemiştir (Holland ve ark., 2001). Beyaz MTA ve gri MTA arasındaki kimyasal bileşim farkı, renk değişikliğinin ana nedenleri olarak kabul edilen alüminyum oksit, magnezyum oksit ve demir oksit gibi metal oksitlerin konsantrasyonudur. Bununla birlikte, beyaz MTA'nın vital pulpa tedavisinde kullanımından da sonra dişlerde renkleşme bildirilmiştir (Belobrov and Parashos, 2011; Boutsioukis ve ark., 2008). Ancak, bu renk değişikliği dentinde değil, materyalin kendisinde oluşur. Bu nedenle, MTA'nın çıkarılmasından sonra dentin renginde önemli bir iyileşme sağlanmaktadır (Belobrov and Parashos, 2011).

### **Dental beyazlatmanın kısa tarihi**

Beyaz dişlere sahip olmak, insanlık tarihi boyunca arzu edilen bir durum olmuştur. Diş beyazlatmanın ilk kaydı Asur-Babil (Akkad) çivi yazılı tabletlerine dayanmaktadır (Aschheim, 2014). 19. yüzyılın başından itibaren diş hekimleri, beyazlatma ve diş şekillendirme gibi kozmetik işlemler yapmaya başlamışlardır. Ancak bu dönemlerde, beyazlatma işlemi, teknik hassasiyeti ve beyazlatma etkisinin sınırlı olması nedeniyle diş hekimleri arasında tartışmalı bir konu olmuştur. 19. yüzyılın ikinci yarısında oksalik asit, canlı dişleri beyazlatmak için kullanılmıştır (Haywood, 1992). 20. yüzyılın başından itibaren oksalik asit, eter peroksit (pyrozone) ve oksitleyici madde olarak hidrojen peroksit ile değiştirilmiştir (Atkinson, 1892). İlk olarak hidrojen peroksit, hastalara sıvı formda uygulanmıştır (Fisher, 1911). 1990 yılında hidrojen peroksit, diş hekimlerine jel formunda sunulmuş ve daha güvenli bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde, ofis beyazlatma yöntemi için kullanılan hidrojen peroksit, %25 ile %40 arasında değişen konsantrasyonlarda jel ve toz-sıvı formunda bulunmaktadır.

### **Dental beyazlatmanın çalışma mekaniği**

Son yıllarda, diş beyazlatma ajanı olarak hidrojen peroksit ve karbamid peroksit kullanılmaktadır. Karbamid peroksit farklı konsantrasyonlarda kullanılabilir. Karbamid peroksit ile beyazlatma, hidrojen peroksit ile beyazlatmadan farklıdır. İlk olarak karbamid peroksit; hidrojen peroksit ve üreye ayrışır (Joiner, 2004). %10 konsantrasyonda karbamid peroksit, %6,6 üre ve %3,4 hidrojen peroksit'e ayrışır. Ardından, üre karbondioksit ve amonyağa parçalanır.

Hidrojen peroksit farklı konsantrasyonlarda kullanılabilir. Hidrojen peroksidin daha düşük moleküler ağırlığa sahip olması nedeniyle mine üzerinden kolayca difüze olduğu bilinmesine rağmen, dişleri nasıl beyazlattığı tam olarak bilinmemektedir. Hidrojen peroksit beyazlatma reaksiyonunu açıklayan kimyasal teoriye göre, aktif hidrojen peroksit, su ( $H_2O$ ) ve oksijen ( $O_2$ ) ile perhidroksil radikalleri ( $HO_2$ ) olarak ayrışır. Beyazlatma aynı zamanda bir redoks reaksiyonu olarak bilinir. Peroksitler kararsız serbest radikallere dönüştürülür (Hannig ve ark., 2003; Kashima-Tanaka ve ark., 2003). Hidrojen peroksidin ayrışması sonucunda oluşan serbest radikaller, minenin interprizmatik bölgelerine difüze olarak, büyük organik moleküllerden ayırdığı küçük molekülleri köpürme özellikleri nedeniyle yüzeye taşır. Bu serbest radikaller, dişlerde renklenmeye neden olan organik moleküllerle reaksiyona girer ve daha az ışık yansıtıcı basit moleküllere dönüşür (Sulieman, 2004).

Peroksit reaksiyonunun mekanizması için başka bir teori, kromoforların halka açılmasına ve karbon-karbon bağlarının kırılmasına neden olan karbon-karbon bağı kırılmasıdır. Sarı çift bağı karbon bileşikleri neredeyse renksiz hidroksil bileşiklerine dönüştürülür (Haywood, 2001). Çalışmalar, hidrojen peroksitin bu uzun zincirli kromoforları daha geçirgen moleküllere dönüştürdüğünü ve diş renklemesi durumunda beyazlatma sağladığını göstermiştir. Kromoforlar, çift bağları olan uzun zincirli organik bileşikler ve metal içeren bileşikler olmak üzere ikiye ayrılır. Hidrojen peroksitle organik bileşiklerin beyazlatılması, çift bağların oksidasyonunu içerir. Bu, daha basit moleküllerin daha az ışık yansıtmasına neden olur, böylece daha koyu bölgeler daha açık hale gelir. Metal içeren bileşiklerin beyazlatılması daha zordur, bu nedenle invaziv restoratif tedaviler bu tür dişler için daha iyi bir tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir (Carey, 2014).

Beyazlatma süreci devam ettikçe, sadece hidrofilik renksiz yapıların kaldığı bir noktaya gelinir. Bu noktaya doygunluk noktası denir ve beyazlatma bu noktada yavaşlar. Beyazlatma daha da devam ederse, karbon içeren diş dokuları ve proteinlerin karbon bağları yok edilir. Bu aşamada aşırı beyazlatma, beyazlatma olmaksızın diş mine yapısında geri dönüşü olmayan değişikliklere ve mineral kaybına neden olur (Vilhena ve ark., 2019).

## **Diş hekimliğinde beyazlatma uygulamaları**

### **Vital diş beyazlatma teknikleri**

#### **Ofis tipi beyazlatma**

Ofis tipi beyazlatmada, genellikle %25 ile %40 konsantrasyonlarında hidrojen peroksit kullanılmaktadır. Beyazlatma süreci tamamen diş hekiminin kontrolü altındadır ve istenilen renk tonuna ulaşıldığında durdurulabilir. Hidrojen peroksit yakıcı etkisi olan bir madde olduğundan, uygu-

lama sırasında lastik örtü (rubberdam) veya diş eti bariyeri gibi koruyucu önlemler alınmalıdır (Sulieman, 2008). Hidrojen peroksidin pulpa odasına nüfuz etmesi de mümkündür, ancak uzun dönem etkisi göz önüne alındığında, pulpa üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaz.

Ofis tipi beyazlatma yaklaşımı, evde beyazlatma yöntemi için yeterli zamanı olmayan, kusma refleksi olan veya ev beyazlatma jellerinin tadını sevmeyen hastalarda kullanılabilir. Bir diğer avantajı, ofis tipi beyazlatmanın hemen sonuç vermesi ve hastayı evde beyazlatmaya devam etmeye teşvik etmesidir. Bu nedenle, ofis tipi beyazlatma sıklıkla evde beyazlatma ile birleştirilmektedir.

Beyazlatma süreci, beyazlatma tedavisinin hızını ve etkinliğini artırmak için ısı ve ışık yardımıyla aktive edilebilir. Bu nedenle, ofis tipi beyazlatma yaklaşımı güçlendirilmiş beyazlatma (power bleaching) olarak da adlandırılmaktadır. Günümüzde ısı uygulaması, pulpa üzerinde olası zararlı etkileri nedeniyle terk edilmiştir. Üreticiler, diş beyazlatması için özel olarak üretilen birçok ışık cihazı sunmaktadır. Bu cihazların yardımıyla hidrojen peroksidin ayrışma oranı artmakta ve oksidasyon yoluyla kromofor moleküllerinin parçalanması hızlanmakta, böylece beyazlatma için gereken süre azalmaktadır. Diş hekimliğinde lazerlerin kullanım alanlarından biri de diş beyazlatmadır. Bu alanda en yaygın olarak kullanılan lazerler diyot, karbondioksit ve argon lazerleridir. Beyazlatma ajanının absorpsiyon spektrumuna yakın belirli bir dalga boyundaki fotonları kullanmak kimyasal reaksiyon hızını artırır ve beyazlatma süresini kısaltırlar. Torres ve ark. (2009), lazerin hızlı bir şekilde iyonizasyon sağlayarak yüksek reaktif hidrojen peroksit moleküllerini aktive ettiğini bildirmişlerdir.

En yaygın olarak kullanılan güçlendirilmiş beyazlatma setleri, hidrojen peroksit jel, ışıkla sertleştirilen diş eti bariyer malzemesi, nötralize edici jel ve/veya nötral florür jelini içermektedir. Yumuşak dokuların izolasyonu için rubberdam kullanımı önerilmesine rağmen, uygulama sorunlarına neden olabileceği için ofis tipi beyazlatma sürecinde genellikle diş eti bariyerleri kullanılmaktadır. Diş eti bariyerinin uygulanmasının ardından, üreticinin talimatlarına göre beyazlatma yapılacak yüzeylere hidrojen peroksit jel, yaklaşık 3 mm kalınlığında bir tabaka halinde uygulanır. İşlem markadan markaya değişse de genellikle 10-15 dakika içinde 3 kez tekrarlanır (Joshi, 2016). Her uygulamadan sonra, beyazlatma jeli tükürük emici yardımıyla diş yüzeyinden uzaklaştırılır ve temiz bir gazlı bez kullanılarak dişler temizlenir. Beyazlatma jeli, diş eti bariyerine rağmen sızarsa ve beyazlatma sırasında yumuşak dokularla temas halindeyse yumuşak dokularda beyazlama ve tahrişe neden olabilir. Bu durumda, tahriş olan bölge bol suyla yıkanmalı ve beyazlatma kitiyle birlikte temin edilen nötralize edici ajan uygulanmalıdır. Genellikle bu nötralize edici maddeler, bir antioksidan olan E vitamini içerir. Diş eti bariyerinin yeniden uygulanmasından

sonra beyazlatma işlemine devam edilebilir.

Nötral pH değerinde olmayan tüm beyazlatma ajanları, mine mikro sertliğini azaltırken mine yüzeyinin pürüzlülüğünü artırmaktadır. Bu pürüzlülük artışı, dışsal lekelenme için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Azer ve ark., 2009; Pinto ve ark., 2004). Bu nedenle, beyazlatılmış mine yüzeyleri cilalanmalıdır. Beyazlatmadan sonra, dişlere nötr florür jel uygulanabilir. Beyazlatmanın ardından dişlerin kuruması nedeniyle dişler beklenenden daha açık renkli görünebilir ve tekrar nemlendiklerinde hafif bir geri dönüş olabilir. Bu durumun klinisyen tarafından dikkate alınması ve renk değerlendirmesinin 1-2 gün sonra yapılması önemlidir.

### **Ev tipi beyazlatma**

Karbamid peroksitin beyazlatıcı etkisi, rastlantısal olarak 1960'ların sonlarında ortodontist B. Klusemeir tarafından keşfedilmiştir (Joshi, 2016). Evde gece koruyucu ağızlıklarla yapılan vital beyazlatma yaklaşımı ise ilk kez 1989 yılında Haywood ve Heymann tarafından tanımlanmıştır (Haywood ve Heymann, 1989). Bu yöntem zaman içinde birçok değişikliğe uğramış olmasına rağmen, karbamid peroksit içeren beyazlatıcı ajanların özel yapım plaklar ile günde 6 ile 8 saat süreyle 2-6 hafta kullanılması esastır.

Bu beyazlatma tekniği için genellikle %10 ile %15 karbamid peroksit önerilmektedir. Beyazlatma ajanları şeffaf jel veya beyaz pat formunda bulunmaktadır. Karbopol içeren beyazlatma ajanları tercih edilmektedir çünkü karbopol viskoziteyi artırmakta ve oksidasyon sürecini uzatmaktadır. %10 karbamid peroksit ajanı; %3,5 hidrojen peroksit ve %6,5 üreden oluşmaktadır. Ürenin varlığı, ajanın raf ömrünü uzatmakta ve hidrojen peroksitin salınımını yavaşlatmaktadır. Birçok çalışma, karbamid peroksit içeren beyazlatma maddelerinin diş hekimi önerilerine uygun şekilde uygulanmasının güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (Haywood ve Heymann, 1991). Bununla birlikte, hastaların uzun süreli plak kullanımı konusunda iş birliği genellikle zayıftır.

### **Devital diş beyazlatma teknikleri**

#### **Devital güçlendirilmiş beyazlatma (power bleaching)**

Bu teknik, yüksek sıcaklık kullanımı nedeniyle servikal kök rezorpsiyon riskinin artması nedeniyle en az tercih edilen tekniktir. Hidrojen peroksit jel, genellikle %30-35 konsantrasyonda pulpa odasına uygulanır ve ışık veya ısı ile aktive edilir. Sıcaklık genellikle 50-60°C arasında olup, ısı aktivasyonu 5 dakika boyunca devam ettikten sonra 5 dakika soğumak için kesintiye uğratılmalıdır. Diş, 2 hafta sonra ek tedavi gerekip gerekmediğini belirlemek için yeniden değerlendirilmeli ve gerektiğinde "walking bleach" tekniği uygulanmalıdır (Sulieman, 2008).

## Walking bleach

Bu teknik ilk olarak Spasser (1961) tarafından tanımlanmış olup, sodyum perborat ve su karışımının pulpa odasına yerleştirilmesi olarak tanımlanmıştır. Sonraki randevuda, diş rengi kontrol edilir ve istenilen renge ulaşılan kadar beyazlatıcı ajan yenilenecek işlem tekrarlanır. Bu teknik için uygulama protokolü Tablo 1’de verilmiştir.

*Tablo 1. Walking bleach tekniğinin uygulanması*

1. Renk tonu belirlendikten ve başlangıç fotoğrafı alındıktan sonra, renkleşme olan diş rubber-dam veya gingival bariyer ile izole edilir.
2. Mevcut restorasyon uzaklaştırılır ve endodontik giriş kavitesi, pulpa boynuzları, pulpa kalıntıları veya endodontik materyal kalıntılarının kalmadığından emin olmak için modifiye edilir. Bu kalıntılar nükse neden olur.
3. Dentin yüzeyine ulaşılan kadar tüm restoratif materyalin uzaklaştırıldığından emin olunmalıdır. Ayrıca, yüzeysel lekeler varsa, bunlar da air-abrazyon gibi agresif olmayan yöntemler kullanılarak giderilmelidir.
4. Servikal kök rezorpsiyonunu önlemek için, kök kanal dolgusu Gates-Glidden frez ile proksimal kemik seviyesine kadar kaldırılmalıdır. Bu seviye mine-sement birleşiminin yaklaşık 2-3 mm apikalidir ve periodontal sonda yardımıyla belirlenebilir. Daha sonra kök kanal dolgusunun üstü bariyer oluşturmak amacıyla cam iyonomer siman ile koronal olarak kapatılmalıdır.
5. Kök kanal sistemi kapatıldıktan sonra beyazlatma ajanı pulpa odasına uygulanır. Klasik walking bleach tekniğinde, sodyum perborat beyazlatma ajanı olarak yarı kalın, viskoz bir beyazlatma patı hazırlayabilmek için distile su ile karıştırılır. Kombinasyon tekniğinde (modifiye walking bleach olarak da adlandırılır) distile su yerine %30 hidrojen peroksit kullanılır. Hazırlanan beyazlatma patı pulpa odasına yerleştirildikten sonra fazla su bir pamuk pelet ile uzaklaştırılır. Günümüzde genel olarak beyazlatma ajanı olarak %10'luk karbamid peroksit jeli tercih edilmektedir. Pulpa odası cam iyonomer siman gibi geçici bir restorasyon ile kapatılır.
6. Kullanılan beyazlatma materyaline bağlı olarak hasta geri çağırılır ve istenen renk tonuna ulaşılamazsa tedavi tekrarlanır.

Walking bleach tekniği, sodyum perborat ile birlikte %30 hidrojen peroksit karışımının pulpa odasına yerleştirilmesiyle değiştirilmiştir. Bu teknik modifiye veya kombinasyonlu walking bleach tekniği olarak adlandırılır (Nutting ve Poe, 1963). Hidrojen peroksit, sodyum perborat ile karıştırıldığında etkisini artırır ve daha iyi sonuç sağlar. Bu işlem daha hız-

lıdır ve sonuçlar 1 hafta sonra elde edilebilir. Günümüzdeki walking bleach tekniğinde, sodyum perborat karışımı yerine %10 karbamid peroksit bir enjektör ile pulpa odasına yerleştirilir ve hasta her 3 ile 5 günde bir muayene edilir (Sulieman, 2008).

### **İç/dış (inside/outside) beyazlatma**

Settembrini ve ark. (1997), karbamid peroksit kullanarak intrakoronal ve ekstrakoronal beyazlatma tekniklerinin bir kombinasyonunu içeren bir beyazlatma tekniği olan iç/dış beyazlatma tekniğini önermiştir. Bu teknikte, hastalar günlük olarak evde beyazlatma ajanını kullanmakla sorumludur ve bu nedenle ağartma etkisi doğrudan hasta uyumuna bağlıdır. İç/dış beyazlatma tekniğinde, karbamid peroksitin %5, %16, %22 veya %35 gibi değişen konsantrasyonları kullanılabilir. Bu teknik için uygulama protokollü Tablo 2’de verilmiştir.

*Tablo 2. İç/dış beyazlatma tekniğinin uygulanması*

1. Hasta için özel bir plak hazırlanır ve pulpa odası yalnızca pamuk pelet ile kapatılır. Hasta pamuk peleti bir kürdan ile çıkarır ve beyazlatma seansını başlatmak için beyazlatma jelini kaviteye enjekte eder. Hasta ayrıca beyazlatma plağının ilgili kısmına beyazlatma jelini uygular ve beyazlatma plağını ağızına yerleştirir. Yerleştirme işleminden sonra hasta fazla jeli bir pamuk veya diş fırçası ile temizler.
2. İki saatlik beyazlatma seansından sonra, hasta verilen bir enjektör ile kaviteyi temizler ve kaviteye temiz bir pamuk pelet yerleştirir. Ayrıca her yemekten sonra pamuk pelet aynı şekilde yenilenir.
3. Hasta, kaviteye bir pamuk pelet yerleştirerek kaviteyi gıda gömülmesinden korumalı ve beyazlatma seansı sırasında hiçbir şey yememelidir.
4. Genel olarak 5-8 uygulamadan sonra ve uygulama sıklığına bağlı olarak sonuç alındığı bildirilmektedir. Bu nedenle hasta 3-7 gün sonra değerlendirme için tekrar çağrılır.
5. İstenilen renk tonuna ulaşıldığında pulpa odası geçici restorasyon ile kapatılır ve 2 haftalık bekleme sonrasında diş restore edilir.

Bu teknik basitçe ev tipi beyazlatma tekniği ile intrakoronal beyazlatma tekniğinin bir kombinasyonudur. Bu tekniğin, devital dişlerin ağartılmasında avantajı, ağartma ajanının hem intrakoronal hem de ekstrakoronal olarak uygulanmasıdır (Carrillo ve ark., 1998). Daha düşük bir konsantrasyon olan %10 karbamid peroksit kullanımının servikal kök rezorpsiyon riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu tekniğin başlıca dezavantajı, hastanın uyum göstermesi ve beyazlatma ajanını pulpa odasına yerleştirmek için el becerisinin gerekliliğidir. (Sulieman, 2008).

## **Beyazlatma ajanının nötralizasyonu**

Karbamid peroksit, sodyum perborat veya hidrojen peroksit ile endodontik olarak tedavi edilen dişlerin beyazlatılması, doğal rengin yeniden kazanılması için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bununla birlikte, bu prosedürün servikal kök rezorpsiyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar, beyazlatma ajanlarının periodonsiyuma nüfuz ettiğini ve servikal kök rezorpsiyonunu takiben bir iltihabi sürecin başladığını iddia etmişlerdir (Fuss ve ark., 1989). Bu nedenle, beyazlatma işlemini takiben nötralizasyon sağlanmalıdır.

Günümüzde intrakoronal beyazlatma, devital dişlerin estetiğini düzeltmek için düşük riskli bir tedavi yöntemi olarak rutin olarak uygulanmaktadır. Devital beyazlatmanın başlıca yan etkisi, periodonsiyumda meydana gelen iltihaplanma sonucu oluşan servikal kök rezorpsiyonudur. Servikal kök rezorpsiyonu riski, yeterli servikal sızdırmazlık sağlanarak ve yüksek konsantrasyonlu beyazlatma ajanların kullanımından kaçınılarak azaltılabilir (Zimmerli ve ark., 2010). Harrington ve Natkin (1979), beyazlatma ajanlarının dentin tübüllerinden sızmasıyla periodontal dokulara doğrudan zarar verebileceğini ve servikal bölgede iltihabi bir yanıtın başlatılabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Lado ve ark. (1983) beyazlatma ajanlarının dentin tübüllerine nüfuz edebileceğini ve servikal bölgede dentini denatüre edebileceğini bildirmişlerdir.

Kalsiyum hidroksit, servikal kök rezorpsiyonun tedavisinde kullanılmaktadır (Fuss ve ark., 1989). Kalsiyum hidroksidin etkili olmasını sağlayan mekanizma henüz bilinmemektedir. Kök kanalından iyonların difüzyonunun dental dokuların pH'ını yükselttiği, bu şekilde osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği ve alkalın fosfatazları aktive ettiği öne sürülmüştür (Tronstad ve ark., 1981). Öte yandan, Lambrianidis ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışma, intrakoronal beyazlatma sırasında kalsiyum hidroksidin bir bariyer olarak kullanılmasının, dış kök yüzeyinde asidik pH'ı önlemede önemli bir etkisi olmadığını öne sürmüştür. Kesin mekanizmanın açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **Klinik olarak dikkat edilmesi gerekenler**

### **Vital beyazlatmalarda görülebilecek olumsuz etkiler**

Diş beyazlatmanın en yaygın yan etkileri, renkleşmenin tekrarlaması, aşırı hassasiyet, gingival ve oral dokularda tahriş, mine ve restoratif materyal yüzeylerinde değişikliklerdir. Bunların dışında, diş hekiminin yönlendirmesi olmadan plakla uygulanan diş beyazlatma ürünleri, temporomandibular eklem sorunlarına neden olabilmektedir (Gerlach ve ark., 2009).

Beyazlatma tedavisinin etkisinin geri dönüp dönmediğini değerlendirmek ve anlamak için hastaların diş rengi, beyazlatma işleminden önce ve



sonra kaydedilmelidir. Tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarının sonuçlarına göre, diş beyazlatma, son nesil vital beyazlatma ürünleri ile etkili ve güvenlidir. Ofis tipi beyazlatmadan sonra yılda %41 oranında geri dönüş bildirilmiştir. Ev tipi beyazlatma için ise 18 ayda %26 geri dönüş olduğu ve beyazlatma ajanının ilk konsantrasyonunun geri dönüş oranıyla ilgili olmadığı belirtilmiştir (Meireles ve ark., 2009).

Ofis tipi beyazlatma tamamlandıktan veya ev tipi beyazlatma plağı çıkarıldıktan sonra, hastalar genellikle dehidrasyon etkisi nedeniyle büyük bir beyazlatma etkisi fark ederler. Beyazlatmadan 1-2 gün sonra son renk değerlendirmesi yapılması daha doğru olur. Kalıcılığı artırmak için hastalara beyazlatma etkisi olan diş macunlarının kullanılması ve yıllık ev tipi beyazlatma uygulanması önerilebilir.

Tüm beyazlatma ajanları, beyazlatmadan sonra mine mikro sertliğini azaltır ve yüzey pürüzlülüğüne neden olur. Bu pürüzlülük artışı, ekstrinsik renklenmeye uygun bir ortam oluşturur. Bu nedenle, beyazlatmadan sonra diş yüzeyleri cilalanmalıdır.

Dental hassasiyet, beyazlatmanın en sık bildirilen yan etkisidir. %10 karbamid peroksit kullanan hastalarda gözlenen duyarlılık sıklığı %11 ile %93 arasında değişmektedir (Leonard ve ark., 2002) ve hassasiyetin başlangıcının ortalama rapor edilme süresi 5 gün sonra olmaktadır (Tam, 1999). Bu yan etki genellikle hafif ve geçici bir ağrıdır. Beyazlatmadan sonra oluşan hassasiyetin nedeni, hidrodinamik teori veya mine üzerindeki morfolojik değişiklikler gibi farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bununla birlikte, son çalışmalar, potasyum nitrat gibi nöronal reseptörlerin aktivasyonunu engelleyen ajanların beyazlatma materyallerine eklenmesiyle, bu hassasiyetin şiddetini azaltmanın ve bunu beyazlatma etkinliğinde azalma olmaksızın gerçekleştirmenin mümkün olduğunu göstermiştir (Markowitz, 2010). Potasyum nitrat, sodyum florür veya kazein fosfopetit-amorf kalsiyum fosfat (ACP-CPP), hassasiyet önleyici ajanlar olarak beyazlatma materyallerine dahil edilebilir veya beyazlatmadan önce diş yüzeyine uygulanabilir (Tay ve ark., 2009).

Beyazlatma ajanlarının oral dokularla teması kimyasal yanıklara neden olur. Bu temas kısa süreliyse, doku beyazlaması şeklinde görülür ve bu beyazlık birkaç saat içinde kaybolur. Daha uzun süreli temaslar sonrasında ülserasyon meydana gelebilir. Bu durumlarda, iyileşmeyi hızlandırmak için topikal E vitamini uygulaması önerilmelidir.

### **Devital beyazlatmalarda görülebilecek olumsuz etkiler**

Beyazlatma işleminden sonra geçen süreyle birlikte renkleşmenin tekrarlanma oranları literatürde %10 ile %49 arasında bildirilmiştir. Walking bleach ve iç/dış beyazlatma olmak üzere iki farklı intrakoronal beyazlatma

tekniklerini karşılaştırılmış ve her iki tekniğin de 1 yıllık klinik takip sonucunda tekrarlama olmaksızın etkili olduğunu bildirilmiştir. Deliperi (2008) ise 5 yıllık klinik takip sonucunda 25 dişin 15'inde intrakoronal beyazlatma ile tekrarlama tespit etmiş ancak tekrarlamanın en fazla VITA renk skalasında 6 birimlik bir değişiklik olduğunu belirtmiştir (Tablo 3). Deliperi ve Bardwell (2005) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise 26 beyazlatılmış dişin yaklaşık yarısında 4 birimlik bir değişiklik benzer bir tekrarlama oranı bildirmiştir. Glockner ve ark. (1999) 5 yıllık klinik takip sonucunda %79 klinik başarı oranı bildirmiştir. Ayrıca, sadece endodontik giriş kavitesinin hazırlandığı ve kalan diş dokularının sağlam olduğu durumlarda başarı oranının %91'e yükseldiği belirtilmiştir. Amato ve ark. (2006) çalışmalarına göre, intrakoronal beyazlatmanın 16 yıl sonrasındaki başarı oranı %62,9 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, radyolojik incelemelerde servikal kök rezorpsiyonu tespit edilmemiştir. Tekrarlama (renkte geri dönüş), intrakoronal beyazlatmada nispeten yaygındır. Bu nedenle, bazı araştırmacılar tekrarlama ihtimaline karşılık dişleri gerekenden fazla beyazlatmayı önermektedir (Bersezio ve ark., 2017).

*Tablo 3. Vita renk skalasının değere göre yeniden sıralanması (üreticiye göre açıktan koyuya)*

| Kod  | B1 | A1 | B2 | D2 | A2 | C1 | C2 | D4 | A3 | D3 | B3 | A3.5 | B4 | C3 | A4 | C4 |
|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|
| Sıra | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12   | 13 | 14 | 15 | 16 |

Bersezio ve ark. (2017) farklı beyazlatma ajanları (%35 hidrojen peroksit ve %37 karbamid peroksit) ile walking bleach tekniğinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ayrıca, intrakoronal beyazlatmanın hastaların psikososyal ve estetik algıları üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, intrakoronal beyazlatma sonrasında etkili ve tatmin edici sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Gupta ve Saxena (2014) ise travmaya bağlı olarak 41 hastada gerçekleştirilen intrakoronal beyazlatma sonucunda hastaların %95'inin memnuniyet bildirdiğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda, bir çalışmada diş hekimlerinin hastalara kıyasla beyazlatma sonucunu daha eleştirel değerlendirdiği bildirilmiştir. 5 yıllık klinik takip sonucunda, diş hekimlerine göre başarı oranı %75, hastalara göre ise %98 olarak değerlendirilmiştir (Glockner ve ark., 1999).

Intrakoronal beyazlatmanın en ciddi yan etkisi servikal kök rezorpsiyonudur. Ancak, altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılama-mıştır. İlk servikal kök rezorpsiyon vakaları Harrington ve Natkin (1979) tarafından bildirilmiştir. Heithersay'a (1999a) göre, intrakoronal beyazlatma vakalarının yalnızca %3,9'unda servikal kök rezorpsiyonu görülmüştür. Ayrıca, servikal kök rezorpsiyonunun ortodontik tedavi (%24,1), dental travma (%15,1) ve periodontal veya transplantasyon gibi cerrahi işlemler

(%5,1) kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Ancak, intrakoronal beyazlatma ve dental travma bir arada olduğunda servikal kök rezorpsiyon oranı daha da artmaktadır (Heithersay, 1999b). Birkaç uzun süreli takip çalışması, intrakoronal beyazlatmayı takip eden yıllarda bile servikal kök rezorpsiyonun görülebileceğini bildirmiştir.

İntrakoronal beyazlatmaya bağlı servikal kök rezorpsiyonun, beyazlatma ajanının periodonsiyuma penetrasyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Beyazlatma ajanının penetrasyonunu artıran çeşitli faktörlerin varlığından bahsedilmektedir. Dietschi (2006), ince dentin duvarlarına sahip dişlerde düşük konsantrasyonlu beyazlatma ajanı veya distile su ile karıştırılmış sodyum perborat kullanımını önermektedir. Bu şekilde, beyazlatma ajanının periodonsiyuma penetrasyon olasılığı azaltılmış olur. Ayrıca, intrakoronal beyazlatma yapılan genç yaşta olan hastalarda servikal kök rezorpsiyonu insidansının arttığı bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak nispeten daha geniş dentin tübüllerine sahip olmaları gösterilmektedir.

Isı aktivasyonunun beyazlatma ajanlarının etkinliğini artırdığı bilinmektedir. Hidrojen peroksitin termokatalitik teknikle pulpa odasına uygulanmasıyla dişin dış yüzeyine nüfuz edebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, yüksek risk nedeniyle günümüzde termokatalitik teknik (güçlendirilmiş beyazlatma) tercih edilmemektedir. Aksine, walking bleach tekniği ile sodyum perborat-hidrojen peroksit çözeltisi ile servikal kök rezorpsiyonu gözlenmemiştir. Günümüzde, intrakoronal beyazlatma ajanı olarak sıkça karbamid peroksit tercih edilmektedir. Lee ve ark. (2004)'na göre, %35 karbamid peroksit en az ekstradiküler difüzyona sahip olup, bunu sodyum perborat ve %35 hidrojen peroksit sırasıyla izlemektedir. Ayrıca, karbamid peroksit hidrojen peroksite kıyasla daha biyoyumludur.

İntrakoronal beyazlatmayı takiben görülen servikal kök rezorpsiyonunun önemli bir faktörü de servikal sızdırmazlıktır (Plotino ve ark., 2008). Bununla birlikte, uygun bir servikal sızdırmazlıkla servikal kök rezorpsiyon oranı 16-19 yıllık takipte %1,9'a kadar düşebilir. Dietschi (2006), doğru servikal sızdırmazlık sayesinde %30 hidrojen peroksit ile yapılan intrakoronal beyazlatmadan 20 yıl sonra servikal kök rezorpsiyonunun görülmediğini bildirmektedir. Doğru bir servikal sızdırmazlık sağlamak için, kök kanal dolgusunun mine-sement birleşim yerinden 3 mm apikale kadar indirgenmesi ve ardından kalsiyum hidroksit tabakası ile çinko fosfat veya cam iyonomer gibi bir siman uygulanması gerekmektedir.

Servikal kök rezorpsiyonu genellikle klinik olarak asemptomatiktir (Plotino ve ark., 2008). Bu nedenle, beyazlatılan dişler, intrakoronal beyazlatmayı takiben ilk beş yıl içinde radyografik olarak incelenmelidir. Servikal kök rezorpsiyonunun erken teşhisi tedavi edilebilirken, şiddetli kök rezorpsiyonda çekim tek seçenek olmaktadır.

## **Sonuç**

Diş beyazlatma, diş renginin düzeltilmesi için hem estetik hem de koruyucu yaklaşımları bir araya getirmektedir. Renkleşmenin etiyojisinin tam anlamıyla anlaşılması ve uygun beyazlatma yönteminin seçimi için hekimin bilgisi ve deneyimi son derece önemlidir. Özellikle ön bölgedeki devital dişlerdeki renkleşmeler, hastalar için estetik problemlere neden olabilmekte ve günlük yaşamı etkileyebilmektedir. Dental renkleşmelerin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi, hasta memnuniyetini ve motivasyonunu artırabilir. Bununla birlikte, diş hekimliği mesleği yüksek etik standartları korumalı ve hastanın taleplerine göre kozmetik ayarlamalar önermemelidir.

Devital beyazlatma uygulaması yapılan dişlerde, özellikle dental travma öyküsü varlığında servikal kök rezorpsiyonu gözlemlenebilir. Bu nedenle, öncelikli olarak yeterli servikal sızdırmazlık sağlanmalıdır. Diğer yandan, termokatalitik teknik ve yüksek dozda hidrojen peroksit uygulamalarından kaçınılmalıdır.

## Kaynaklar

- Akpata, E. S. (2001). Occurrence and management of dental fluorosis. *International Dental Journal*, 51(5), 325-333.
- Amato, M., Scaravilli, M. S., Farella, M., Riccitiello, F. (2006). Bleaching teeth treated endodontically: longterm evaluation of a case series. *Journal of Endodontics*, 32(4), 376-378.
- Andreasen, F. M. (1986). Transient apical breakdown and its relation to color and sensibility changes after luxation injuries to teeth. *Dental Traumatology*, 2(1), 9-19.
- Arens, D. (1989). The role of bleaching in esthetics. *Dental Clinics of North America*, 33(2), 319-336.
- Aschheim, K. W. (2014). *Esthetic dentistry: a clinical approach to techniques and materials*, 3rd Edition. Elsevier Health Sciences.
- Atkinson, C. B. (1892). Fancies and some facts. *The Dental Cosmos*, 34(12), 968-972.
- Attin, T., F. Ajam, P. F., Lennon, A. M. (2003). Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. *International Endodontic Journal*, 36(5), 313-329.
- Azer, S. S., Hague, A. L., Johnston, W. M. (2011). Effect of bleaching on tooth discoloration from food colourant in vitro. *Journal of Dentistry*, 39(Suppl 3), 52-56.
- Azer, S. S., Machado, C., Sanchez, E., Rashid, R. (2009). Effect of home bleaching systems on enamel nanohardness and elastic modulus. *Journal of Dentistry*, 37(3), 185-190.
- Barghi, N. (1998). Making a clinical decision for vital tooth bleaching: at-home or in-office? *Compendium Of Continuing Education In Dentistry*, 19(8), 831-838.
- Belobrov, I., Parashos, P. (2011). Treatment of tooth discoloration after the use of white mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 37(7), 1017-1020.
- Bersezio, C., Martin, J., Pena, F., Rubio, M., Estay, J., Vernal, R., Junior, O. O., Fernandez E. (2017). Effectiveness and impact of the walking bleach technique on esthetic self-perception and psychosocial factors: a randomized double-blind clinical trial. *Operative Dentistry*, 42(6), 596-605.
- Bizhang, M., Heiden, A., Blunck, U., Zimmer, S., Seemann, R., Roulet, J. F. (2003). Intracoronal bleaching of discolored non-vital teeth. *Operative Dentistry*, 28(4), 334-340.
- Boeiral, G. F., SalasI, M. M. S., AraújoI, D. C., MasottiI, A. S., CorreaI, M. B., Demarco, F. F. (2016). Factors influencing dental appearance satisfaction in adolescents: a cross-sectional study conducted in southern brazil. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 15(1), 8-15.

- Boutsoukakis, C., Noula, G., Lambrianidis, T. (2008). Ex vivo study of the efficiency of two techniques for the removal of mineral trioxide aggregate used as a root canal filling material. *Journal of Endodontics*, 34(10), 1239-1242.
- Brown, G. (1965). Factors influencing successful bleaching of the discolored root-filled tooth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 20(2), 238-244.
- Cambruzzi, J. V., Greenfeld, R. S. (1983). Necrosis of crestal bone related to the use of excessive formocresol medication during endodontic treatment. *Journal of Endodontics*, 9(12), 565-567.
- Carey, C. M. (2014). Tooth whitening: what we now know. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 14(suppl.), 70-76.
- Carrillo, A., Arredondo Trevino, M. V., Haywood, V. B. (1998). Simultaneous bleaching of vital teeth and an open-chamber nonvital tooth with 10% carbamide peroxide. *Quintessence International*, 29(10), 643-648.
- Christensen, G. J. Christensen, R. P. (1995). Home use bleaching survey. *CRA Newsletter* 19(1).
- Dankert, J., Gravenmade, E. J., Wemes, J. C. (1976). Diffusion of formocresol and glutaraldehyde through dentin and cementum. *Journal of endodontics*, 2(2), 42-46.
- Deliperi, S. (2008). Clinical evaluation of nonvital tooth whitening and composite resin restorations: fiveyear results. *The European Journal of Esthetic Dentistry*, 3(2), 148-159.
- Deliperi, S. and Bardwell, D. N. (2005). Two-year clinical evaluation of nonvital tooth whitening and resin composite restorations. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 17(6), 369-378.
- Dietschi, D. (2006). Nonvital bleaching: general considerations and report of two failure cases. *The European Journal of Esthetic Dentistry*, 1(1), 52-61.
- Dutra, A., Frary, J., Wise, R. (2004). Higher-order needs drive new growth in mature consumer markets. *Journal of Business Strategy*, 25(5), 26-34.
- Faunce, F. (1983). Management of discolored teeth. *Dental Clinics of North America*, 27(4), 657-670.
- Fisher, G. (1911). The Bleaching of discolored teeth with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *The Dental Cosmos*, 53, 246-247.
- Freedman, G., Gerlach, R. W., Greenwall, L. H. (2012). *Contemporary esthetic dentistry*. In Contemporary Esthetic Dentistry, Mosby, 341-404.
- Fuss, Z., Szajkis, S., Tagger, M. (1989). Tubular permeability to calcium hydroxide and to bleaching agents. *Journal of Endodontics*, 15(8), 362-364.
- Garcia-Lopez, M., Martinez-Blanco, M., Martinez-Mir, I., Palop, V. (2001). Amoxicillin-clavulanic acid-related tooth discoloration in children. *Pediatrics*, 108(3), 819.

- Gerlach, R. W., Barker, M. L., Karpinia, K., Magnusson, I. (2009). Single site meta-analysis of 6% hydrogen peroxide whitening strip effectiveness and safety over 2 weeks. *Journal of Dentistry*, 37(5), 360-365.
- Glockner, K., Hulla, H., Ebeleseder, K., Stadler, P. (1999). Five-year follow-up of internal bleaching. *Brazilian Dental Journal*, 10(2), 105-110.
- Goldstein, R. E. and Garber, D. A. (1995). *Complete dental bleaching*. Quintessence Pub. Co.
- Gupta, S. K., Saxena, P. (2014). Evaluation of patient satisfaction after non-vital bleaching in traumatized discolored intact anterior teeth. *Dental Traumatology*, 30(5), 396-399.
- Gutierrez, J. H., Guzman, M. (1968). Tooth discoloration in endodontic procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 26(5), 706-711.
- Hannig, C., Zech, R., Henze, E., Dorr-Tolui, R., Attin, T. (2003). Determination of peroxides in saliva-kinetics of peroxide release into saliva during home-bleaching with Whitestrips® and Vivastyle®. *Archives of Oral Biology*, 48(8), 559-566.
- Harrington, G. W., Natkin, E. (1979). External resorption associated with bleaching of pulpless teeth. *Journal of Endodontics*, 5(11), 344-348.
- Haywood, V. B. (1991). Overview and status of mouthguard bleaching. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 3(5), 157-161.
- Haywood, V. B. (1992). History, safety, and effectiveness of current bleaching techniques and applications of the nightguard vital bleaching technique. *Quintessence International*, 23(7), 471-488.
- Haywood, V. B. (2001). *Fundamentals of operative dentistry: a contemporary approach*. Eds. Submit, J.B., Robbins, J.W., and Schwart, R.S. Chicago, Quintessence Pub. Co., 401-426.
- Haywood, V. B., Heymann, H. O. (1989). Nightguard vital bleaching. *Quintessence International*, 20(3), 173-176.
- Haywood, V. B., Heymann, H. O. (1991). Nightguard vital bleaching: how safe is it? *Quintessence International*, 22(7), 515-523.
- Heithersay, G. S. (1999a). Invasive cervical resorption: an analysis of potential predisposing factors. *Quintessence International*, 30(2), 83-95.
- Heithersay, G. S. (1999b). Invasive cervical resorption following trauma. *Australian Endodontic Journal*, 25(2), 79-85.
- Holland, R., de Souza, V., Nery, M. J., Faraco Junior, I. M., Bernabe, P. F., Otoboni Filho, J. A., Dezan Junior, E. (2001). Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tube filled with mineral trioxide aggregate, portland cement or calcium hydroxide. *Brazilian Dental Journal*, 12(1), 3-8.
- Joiner, A. (2004). Tooth colour: a review of the literature. *Journal of Dentistry*, 32(suppl.), 3-12.

- Joshi, S. (2016). An overview of vital teeth bleaching. *Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 6(1), 3-13.
- Kashima-Tanaka, M., Tsujimoto, Y., Kawamoto, K., Senda, N., Ito, K., Yamazaki, M. (2003). Generation of free radicals and/or active oxygen by light or laser irradiation of hydrogen peroxide or sodium hypochlorite. *Journal of Endodontics*, 29(2), 141-143.
- Kim, S. T., Abbott, P. V., McGinley, P. (2000). The effects of ledermix paste on discolouration of mature teeth. *International Endodontic Journal*, 33(3), 227-232.
- Kupietzky, A., Waggoner, W.F., Galea, J. (2003). The clinical and radiographic success of bonded resin composite strip crowns for primary incisors. *Pediatric Dentistry*, 25(6), 577-81.
- Lado, E. A., Stanley, H. R., Weisman, M. I. (1983). Cervical resorption in bleached teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 55(1), 78-80.
- Lambrianidis, T., Kapalas, A., Mazinis, M. (2002). Effect of calcium hydroxide as a supplementary barrier in the radicular penetration of hydrogen peroxide during intracoronal bleaching in vitro. *International Endodontic Journal*, 35(12), 985-990.
- Lee, G. P., Lee, M. Y., Lum, S. O., Poh, R. S., Lim, K. C. (2004). Extraradicular diffusion of hydrogen peroxide and ph changes associated with intracoronal bleaching of discoloured teeth using different bleaching agents. *International Endodontic Journal*, 37(7), 500-506.
- Leonard, R. R. H., Garland, G. E., Eagle, J. C., Caplan, D. J. (2002). Safety issues when using a 16% carbamide peroxide whitening solution. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 14(6), 358-367.
- Markowitz, K. (2010). Pretty painful: why does tooth bleaching hurt? *Medical Hypotheses*, 74(5), 835-840.
- Maroto, M., Barberia, E., Vera, V., Garcia-Godoy, F. (2006). Dentin bridge formation after white mineral trioxide aggregate (white mta) pulpotomies in primary molars. *American Journal of Dentistry*, 19(2), 75-79.
- Meireles, S. S., da Silva Dos Santos, I., Bona, A. D., Demarco, F. F. (2009). A double-blind randomized controlled clinical trial of 10 percent versus 16 percent carbamide peroxide tooth-bleaching agents. *Journal of the American Dental Association*, 140(9), 1109-1117.
- Nutting, E. B. and Poe, G. S. (1963). A new combination for bleaching teeth. *Journal Southern California Dental Association*, 31, 289-301.
- Odioso, L. L., Gibb, R. D., Gerlach, R. W. (2000). Impact of demographic, behavioral, and dental care utilization parameters on tooth color and personal satisfaction. *Compendium Of Continuing Education In Dentistry*, 29(suppl.), 35-41.
- Pinto, C. F., de Oliveira, R., Cavalli, V., Giannini, M. (2004). Peroxide bleaching



- agent effects on enamel surface microhardness, roughness and morphology. *Brazilian Oral Research*, 18(4), 306-311.
- Plotino, G., Buono, L., Grande, N. M., Pameijer, C. H., Somma, F. (2008). Non-vital tooth bleaching: a review of the literature and clinical procedures. *Journal of Endodontics*, 34(4), 394-407.
- Rostein, I. (2002). *Tooth discoloration and bleaching*. In Endodontics, Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 845-860.
- Sánchez, A. R., Rogers, R. S., Sheridan, P. J. (2004). Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *International Journal of Dermatology*, 43(10), 709-715.
- Settembrini, L., Gultz, J., Kaim, J., Scherer, W. (1997). A technique for bleaching nonvital teeth: inside/ outside bleaching. *Journal of the American Dental Association*, 128(9), 1283-1284.
- Sherwood, I. (2010). Fluorosis varied treatment options. *Journal of Conservative Dentistry*, 13(1), 47.
- Spasser, H. F. (1961). A simple bleaching technique using sodium perborate. *NY State Dental Journal*, 27, 332-334.
- Sulieman, M. (2004). An overview of bleaching techniques: I. history, chemistry, safety and legal aspects. *Dental Update*, 31(10), 612-616.
- Sulieman, M. (2005). An overview of bleaching techniques: 2. night guard vital bleaching and non-vital bleaching. *Dental Update*, 32(1), 39-46.
- Sulieman, M. (2008). An overview of tooth-bleaching techniques: chemistry, safety and efficacy. *Periodontology 2000*, 48(1), 148-169.
- Tam, L. (1999). Clinical trial of three 10% carbamide peroxide bleaching products. *Journal Canadian Dental Association*, 65(4), 201-205.
- Tay, L. Y., Kose, C., Loguercio, A. D., Reis, A. (2009). Assessing the effect of a desensitizing agent used before in-office tooth bleaching. *Journal of the American Dental Association*, 140(10), 1245-1251.
- Thylstrup, A., Fejerskov, O. (1978). Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 6(6), 315-328.
- Torres, C. R., Batista, G. R., César, P. D., Barcellos, D. C., Pucci, C. R., Borges, A. B. (2009). Influence of the quantity of coloring agent in bleaching gels activated with led/laser appliances on bleaching efficiency. *The European Journal of Esthetic Dentistry*, 4(2), 178-186.
- Tronstad, L., Andreasen, J. O., Hasselgren, G., Kristerson, L., Riis, I. (1981). PH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *Journal of Endodontics*, 7(1), 17-21.
- van der Burgt, T. P., Mullaney, T. P., Plasschaert, A. J. (1986a). Tooth discoloration induced by endodontic sealers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Patho-*

*logy*, 61(1), 84-89.

- van der Burgt, T. P., Eronat, C., Plasschaert, A. J. (1986b). Staining patterns in teeth discolored by endodontic sealers. *Journal of Endodontics*, 12(5), 187-191.
- Vilhena, K. F. B., Nogueira, B. C. L., Fagundes, N. C. F., Loretto, S. C., Angelica, R. S., Lima, R. R., Silva E., Souza M. H. J. (2019). Dental enamel bleached for a prolonged and excessive time: morphological. *PLos One*, 14(4), e0214948.
- Viscio, D., Gaffar, A., Fakhry-Smith, S., Xu, T. (2000). Present and future technologies of tooth whitening. *Compendium of Continuing Education In Dentistry*, 28(suppl.), 36-43.
- Vogel, R. I. (1975). Intrinsic and extrinsic discoloration of the dentition. (a literature review). *Journal of Oral Medicine*, 30(4), 99-104.
- Walsh, L. J. (2000). Safety issues relating to the use of hydrogen peroxide in dentistry. *Australian Dental Journal*, 45(4), 257-269.
- Watts, A., Addy, M. (2001). Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *British Dental Journal*, 190(6), 309-316.
- Yap, A. U. J., Wattanapayungkul, P. (2002). Effects of in-office tooth whiteners on hardness of tooth-colored restoratives. *Operative Dentistry*, 27(2), 137-141.
- Zimmerli, B., Strub, M., Jeger, F., Stadler, O., Lussi, A. (2010). Composite materials: composition, properties and clinical applications. A literature review. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin*, 120(11), 972-86.



## BÖLÜM 20

### **TİP 2 DİYABET VE FTO GEN VARYASYONLARI (RS9939609 VE RS17817449) ARASINDAKİ İLİŞKİ**

*Suat ÇAKINA<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doçent Doktor, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 17100 Çanakkale, Türkiye, e-mail: suateakina@comu.edu.tr, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3990-7641>

## GİRİŞ

Diyabet, kanda yüksek glikoz konsantrasyonu ile karakterize edilen ve zaman içinde kalp, karaciğer, böbrek gibi çeşitli organlarda hasara yol açan metabolik bir hastalıktır. Bu hastalıktan dünya çapında 5 milyon insanın öldüğü tahmin edilmektedir ve bu ölümlerin %48'i 70 yaşından önce gerçekleşmiştir. Diyabetin klinik tanımı açık olsa da, bu hastalığın etiyolojisi hala yeterince anlaşılamamıştır (Donath & Shoelson, 2011).

Tip 2 diyabet (T2DM), genetik (değiştirilemez) ve çevresel (değiştirilebilir) faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan heterojen bir hastalıktır. Bu etkileşimler, insülin direnci, betasel disfonksiyonu, obezite ve diyabetes mellitus gelişme riskini artırmaktadır (Cuschieri, 2019). T2DM poligenik bir hastalıktır. T2DM genetik bağlantısı, tek yumurta ve çift yumurta ikizleri arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarla daha da güçlendirilmiştir. Hem genetik hem de çevresel (tek başına ve birlikte) faktörler, diyabetik fenotipe katkıda bulunan farklı özellikleri (betasel kütle, insülin reaksiyonu, insülin salgısı, yağ dağılımı ve obezite) etkilemektedir. Bu genetik yatkınlık, hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız gibi çevresel faktörlerle daha da artmaktadır. Aslında, fiziksel aktivitenin insülin direncini azalttığı, yüksek karbonhidrat ve yağ içeren diyetlerin ise insülin direncini artırdığı bildirilmiştir. Obezite ve T2DM arasındaki ilişki uzun süredir rapor edilmektedir ve her iki durumun da yatkınlık genlerinin bulunduğu öne sürülmektedir (Bonadonna, 2004; Collins, Guyer, & Chakravarti, 1997; Stumvoll, Goldstein, & van Haeften, 2005).

Bugüne kadar, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile 250'den fazla genetik lokusun T2DM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kromozom 16 üzerinde bulunan insan yağ kütle ve obezite ile ilişkili (FTO) geni, alfa-ketoglutarat bağımlı bir dioksijenazı kodlamaktadır. Başlangıçta, FTO gen polimorfizmleri bir obezite duyarlılık faktörü olarak iyi biliniyordu (Huong, Nguyen, & Nhung, 2021). Son yıllarda yapılan çalışmalarda FTO genindeki varyantın obezite ve T2DM riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Younus, Algenabi, Abdul-Zhara, & Hussein, 2017).

Bu bölümün amacı; T2DM ile FTO geni hakkında genel bilgilerin verilmesinin yanı sıra, bu hastalığın etyolojisi ile FTO gen varyasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçların özetlenmesidir.

## TİP 2 DİYABET

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 21. yüzyılın küresel salgını olarak bildirilen diyabete, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve obeziteye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Birçok çalışma T2DM ve obeziteyi proinflatuar sitokinler (tümör nekroz faktörü ve interlökin-6), insülin direnci,

anormal yağ asidi metabolizması, zayıf glikoz homeostazı ve mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stresi gibi fizyolojik süreçlerle ilişkilendirmiştir. Diyabete, glikoz, lipid ve protein metabolizmasını çoğunlukla diyet yoluyla değiştirir ve bu da çok sayıda metabolik organın (genomik, proteomik, metabolomik, metagenomik ve transkriptomik içerir) üzerinde bir etkiye neden olmaktadır (Kahn, Cooper, & Del Prato, 2014; Prasad et al., 2022).

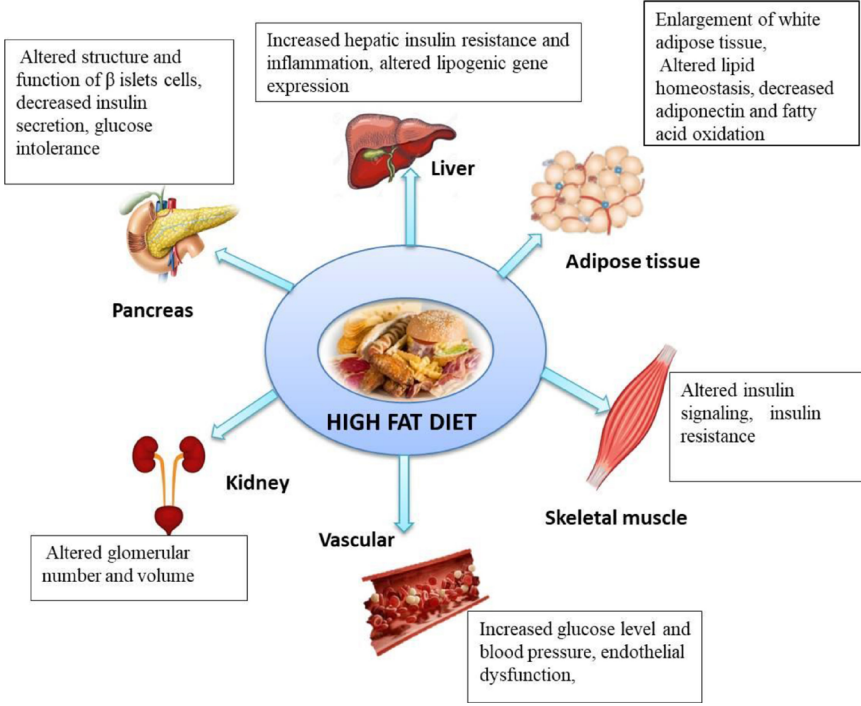
Batı diyeti, Akdeniz diyeti, düşük glisemik indeksli diyet, nispeten düşük karbonhidrat tüketimi ve vejetaryen diyetler gibi değiştirilmiş diyet sisteminin adaptasyonu, kilo azaltma ve hastalık yönetimi için kalori gereksinimlerini optimize etme eğilimindedir. Spesifik ve kültürel gıda tercihleri ile yapılan bu değişiklikler, obezite ve T2DM gibi metabolik hastalıkların görülme sıklığını artırmakta ve küresel nüfusta yaşlanmayı hızlandırmaktadır. Bu yetersiz besin alımı, genellikle temel genetik ve çevresel etmenlerle birlikte bu çok faktörlü bozuklukların yüksek riskiyle ilişkilendirilmektedir. Genetik varyantlar bir bireyin obezite ve diyabete karşı savunmasızlığını tanımlamada bu kadar önemli bir rol oynadığından, epigenetiğin çevreyle bağlantılı bir gen modülatörü olarak olası işlevi hakkında daha fazla bilgi edinmeye yönelik artan bir ilgi vardır. Genom çapında ilişkilendirme taramaları (GWAS) ve aday gen tekniklerine göre 40'tan fazla gen T2DM ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (Davison, Irwin, & Walsh, 2021; Zhang & Kutateladze, 2018).

Embriyonik gelişim, yaşlanma ve kanserdeki epigenetik varyasyonlar, geçtiğimiz on yıllar boyunca epigenetiğin olası işlevinin anlaşılmasında daha fazla merakla katkıda bulunmuştur. Halen, inflamasyon, obezite, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve bağışıklık hastalıkları gibi diğer birçok alandaki fenotipleri de araştırılmaktadır. Gen aktivitesini ve bir organizmanın gelişiminin kontrol edilmesi, birçok hastalığın bilinmeyen etiolojisinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Ling & Rönn, 2019; van Dijk, Tellam, Morrison, Muhlhauser, & Molloy, 2015). Epigenom, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve Kromatin modifikasyonunu da içermektedir. Bunlar, obezite, embriyonik büyüme ve çeşitli patolojilere neden olan ve T2DM gelişimine katkıda bulunan ilişkili rahatsızlıklar dahil olmak üzere doğal fizyolojik ve sağlıklı biyolojik epigenetik süreçlerden etkilenmektedir. Bununla ilgili birkaç sonuç vermek gerekirse, epigenetik faktörlerin, ana  $\beta$ -hücre genlerinin (Pdx1 ve insülin) transkripsiyonel aktivitesinin azalmasına yol açabilecek DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi diyabet gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektesii örnek olarak verilebilir. Pankreas adacık hücrelerindeki Pdx-1, GLP-1 ve PAX-4 reseptörleri gibi epigenetik olarak düzenlenmiş ana genler, diyabete de neden olabilecek yüksek lipid ve glikoz seviyelerine uzun süre maruz kaldıktan sonra işlevini değiştirir.

NcRNA'ya bağlı ekspresyon, DNA metilasyonu ve histon değişikliğine ek olarak yüksek yağlı diyetide etkiler ve bu da diyabete yol açar. Sonuç olarak, iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu gibi hedef dokulardaki insülin direnci ve oksidatif stres, öncelikle değişen hücre hafızası ve epigenetik değişiklikler yoluyla diyabete neden olmaktadır. Bu, yüksek yağlı diyetle belirlenen epigenetik değişikliklerin diyabeti nasıl tetiklediğini incelemek güncel araştırma konuları arasında yer almaktadır (Davison et al., 2021; Ling & Rönn, 2019; Prasad et al., 2022).

## **YÜKSEK YAĞLI DİYETE BAĞLI DİYABETES MELLİTUS**

Diyabet ve obezite, yüksek kalorili gıdalar, fiziksel egzersiz eksikliği ve kalıtsal yatkınlığın bir araya gelmesiyle ortaya çıkan metabolik bozukluklardır. Aşırı kilo uzun zamandır T2DM için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve diyabet hastalarının %90'ı aşırı kilolu veya obez olduğundan etnik köken, yaş, cinsiyet, süre ve adipozite derecesi gibi diğer koşullarla birlikte yüksek risk gelişmektedir. Özellikle yüksek yağlı diyet (HFD) alımı, glikoz ve lipid metabolizmasını etkileyerek karaciğer ve diğer ana metabolik organların işlevini bozmakta, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direncini kademeli olarak artırmaktadır. Ek olarak, maternal HFD maruziyetinin, daha yüksek trigliserit seviyelerine sahip yavrularda hepatik insülin sinyalini ve bazal asetil-CoA karboksilazın (ACC) fosforilasyonunu, ayrıca fosfoenolpiruvat karboksikinaz 1'in (PCK1) gen transkripsiyonunu ve c-jun N-terminal kinaz (JNK) ve IκB kinazın (IKK) fosforilasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, yavrular karaciğer yetmezliği, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve alkolik olmayan steatohepatite (NASH) duyarlı hale gelerek insülin direncine yol açmaktadır (Golson, Misfeldt, Kopsombut, Petersen, & Gannon, 2010; Meli et al., 2013; Prasad et al., 2022). Sonuç olarak, HFD glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra insülin ve β-hücre fonksiyonunu değiştirerek hiperglisemi, dislipidemi, hiperinsülinemi ve geç pankreatik hücre yetmezliğine yol açarak T2DM'ye katkıda bulunur (Şekil 1) (Prasad et al., 2022). HFD'nin sistemik insülin direnci üretimindeki rolü, insanlar, kemirgenler ve hücre kültürü modelleri üzerinde yapılan çeşitli deneylerle gösterilmiştir (Golson et al., 2010; Prasad et al., 2022).



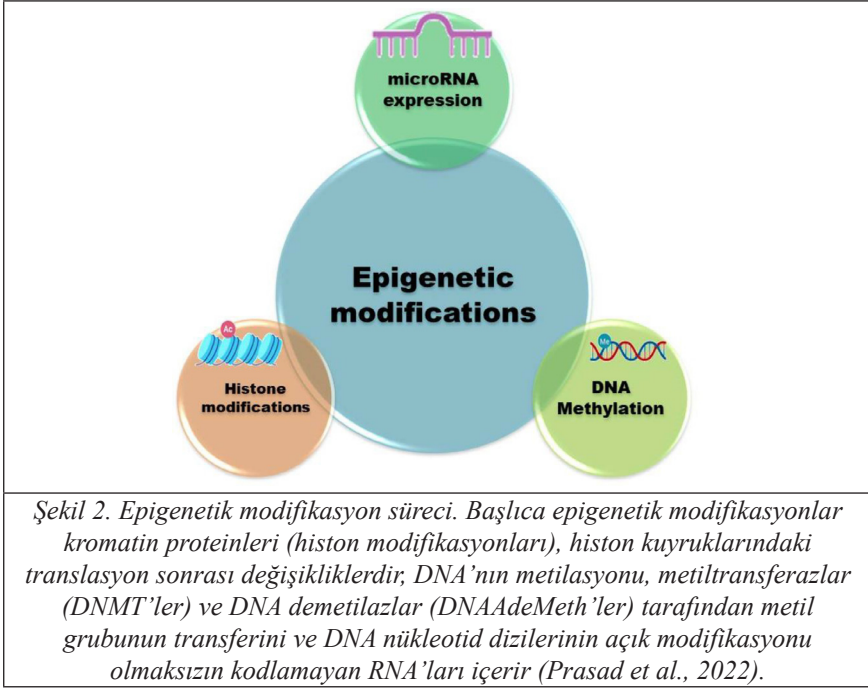
Şekil 1. Yüksek yağlı diyet (HFD) multiorgan sisteminde bozulmayı tetiklemiştir. HFD, hepatik insüline karşı toleransın artmasına, inflamasyona ve karaciğerde lipojenik genlerin ifadesinin bozulmasına neden olur; doymuş yağ, beyaz yağ dokusunu (WAT) artırarak yağ dokusunda kilo alımını kolaylaştırır; lipid homeostazını değiştirir; adipositleri farklılaştırır ve uzun ömür sağlar. İskelet kaslarında insülin direncine katkıda bulunan HFD'de çoklu insülin sinyal genlerinin ekspresyonunda değişiklikler tespit edilmiştir. HFD, vasküler ve renal yapısal değişiklikler yoluyla hipertansiyona, yüksek glikoz seviyelerine ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Benzer şekilde, HFD pankreas adacıklarının şeklini ve işlevini değiştirmekte, glikoz toleransı ve diyabetin ilerlemesine yakınlık yaratmaktadır (Prasad et al., 2022).

Pankreas, karaciğer, yağ dokusu, böbrek ve vasküler sistem gibi metabolik organların işlevleri, HFD'ye bağlı olarak değişen glikoz ve lipid metabolizmasına yanıt olarak çoğunlukla tehlikeye girmektedir. Pankreasta doymuş yağ oranı yüksek diyet, pankreastaki Langerhans adacıklarının sayısını azaltarak glikoz yüküne daha sert insülin yanıtı verilmesine neden olur ve adacıkların yapısını ve işlevini etkileyerek glikoz duyarlılığı ve diyabete yakınlık yaratabilir (Siemelink, Verhoef, Dormans, Span, & Piersma, 2002). Benzer şekilde, maternal HFD'nin de  $\beta$ -hücrelerinin büyümesi üzerinde en olumsuz etkiye sahip olduğu, hiperglisemiye yol açarak  $\beta$ -hücrelerinin replikasyonunu engellediği veya  $\beta$ -hücrelerinin apoptozisine neden olduğu ve  $\beta$ -hücrelerinin hacminin azalmasına katkıda bulun-

bileceği gösterilmiştir (Şekil 1) (Prasad et al., 2022). Vasküler ve renal sistemde, maternal HFD, aortik endotelyal hücre tabakasının düz kaslarının sayısında ve toplamında azalma, aortik sertliğin artması ve endotel bazı gevşemenin azalması ile birlikte yavruların vasküler ve renal yapısında değişiklikler yaparak hipertansiyonu teşvik eder; böbrekte glomerüler hücrelerin miktarı ve hacmi değişmektedir. Ayrıca küçük mezenterik arterlerde Ach'nin endotele bağlı maksimum gevşemesindeki azalma ile de ilişkilidir. Buna ek olarak, yüksek kan lipidleri periferik insülin direncine ve bozulmuş glikoz Emilimi ve kullanımı, bozulmuş lipid metabolizması, farklı lipid hücrelerinin kan dolaşımında ve dokularda toplanması ve pankreas adacığının  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasını kontrol eden metabolik sinyal yollarının bozulmasını içeren metabolik düzensizliğe katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla normal yakıt homeostazı, glikoz ve lipid katabolizmasının karşılıklı kontrolünü gerektirir (Meli et al., 2013; Prasad et al., 2022; Zhang & Kutateladze, 2018).

Yağ dokusu, oksidatif stres, insülin toleransı, düşük dereceli inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon,  $\beta$ -hücre disfonksiyonu ve daha fazlası gibi yaşam tarzı hastalıklarının oluşumna katkıda bulunabilecek, çoklu metabolik modifikasyonların oluşturulmasında rol oynadığı düşünülen, biyolojik olarak çeşitli aktif bileşikleri dışarı atan, metabolik olarak aktif bir organdır. HFD'nin yağ asidi bileşimi, genellikle WAT'ı artırarak, lipid homeostazını değiştirerek, adipositleri farklılaştırarak, yağ hücresi hacmini ve sayısını düzenleyerek kilo alımını teşvik etmektedir. Daha sonra bu değişiklikler adipoz dokuda inflamatuvar bir durumu ve lökosit infiltrasyonunu teşvik eder (Keller & Attie, 2010; Muoio & Newgard, 2008; Prasad et al., 2022). Benzer şekilde, omega-6 PUFA bakımından zengin HFD'nin de iskelet kasındaki birçok insülin sinyal geninin ifadesini değiştirerek geç insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (Prasad et al., 2022). Metabolik olarak aktif karaciğer dokuları da çoğunlukla HFD'den etkilenmektedir. NAFLD, steatoz ve alkolik olmayan steatohepatit ile birlikte siroz ve hepatoselüler karsinoma yol açabilen çok çeşitli hepatik anormallikleri indükleyen, obezite ile ilişkili bir karaciğer fonksiyon bozukluğudur [32] [33]. Farelerin karaciğerinde HFD aracılı obezite deneylerinde hiperglisemi, hiperinsülinemi, glukoz karşı toleransın azalması ve hepatik triasilgliserol (TG) birikimi gösterilmiştir. Bu nedenle, HFD gibi diyet bileşimi, bozulmuş glikoz ve lipid homeostazı, hiperinsülinemi, sonuçta hiperglisemiye yol açan pankreas  $\beta$ -hücre yetmezliği ve organa özgü diğer metabolik değişikliklerle güçlü bir şekilde ilişkilidir, T2DM'nin temel özellikleri, genetik modifikasyon ve yatkınlıkla bağlantılıdır (Şekil 2) (Dourmashkin et al., 2005; Prasad et al., 2022; Van Gaal, Mertens, & De Block, 2006).





### Yüksek yağlı diyet kaynaklı genetik

HFD, ağırlıklı olarak adipozite, kilo alımı, hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, ektopik lipid birikimi ve inflamatuvar sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Bu nedenler göz önüne alındığında, sıçanlarda kronik HFD alımı metabolizma, inflamasyon, oksidatif stres, substrat taşınması, protein sentezi ve değişimi ve dokuya özgü düzenlemede transkripsiyonel kontrol ile ilgili bir dizi gen ve/veya reseptörü değiştirmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde, genom çapında yaklaşımlar obezite ile ilişkili lokusların, insülin salgılanması ve etki yolları (TCF7L2, IRS1), iştah ve tokluk (BDNF, MC4R ve NEGR1), enerji ve lipid metabolizması (FTO, RPTOR, MAP2K5) ve adipogenez (FTO, RPTOR, MAP2K5) ile ilişkili genler taşıdığını göstermiştir. Diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi obezite ile ilişkili hastalıklarla örtüşen bu genler, hastalığın gelişmesinde bu genlerin ve genomların etkili olabileceği rapor edilmiştir (Locke et al., 2015; Prasad et al., 2022; Rohde et al., 2019).

Özellikle, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör- (PPAR- $\gamma$ ), hedef genleri doğrudan etkileyen, lipid metabolizmasına aracılık eden ve adipositleri farklılaştıran bir transkripsiyon faktörüdür. T2DM ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında, PPAR- $\gamma$ 'deki Pro12A1a rs180282 genetik varyantı ile ilişkilendirilmiştir. Adiponektin (ADIPOQ tarafından kodlanır), adipositler tarafından sentezlenen ve insüline dirençli durumlarda ve

T2DM ile ilişkili enflamatuvar yanıtta hayati bir rol oynayan önemli bir adipositokindir. Kromozom 16 üzerinde bulunan yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili gende (FTO) obezite riski ile ilişkilendirilen birkaç tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edilmiştir. Gıda alımını ve enerji homeostazını kontrol eden melanosit uyarıcı hormon (MSH) için bir reseptör melano-kortin-4 reseptörü (MC4R) genidir. MC4R rs17782313 geni için mutant alel (C) taşıyıcıları, Akdeniz diyetine bağlılık düşük olduğunda ana alel (T) için homozigot katılımcılara göre daha yüksek T2DM riskine sahip olduğu bildirilmiştir (Prasad et al., 2022; Zhang & Kutateladze, 2018).

Adipoz metabolizması Perilipin geni (PLIN) tarafından düzenlenir ve obezite, kilo alımı dahil olmak üzere birçok diyabet risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, yüksek yağlı ve yüksek kalorili diyetle beslenen hamile sıçanlar, Pax6 ve Pdx1, MafA, Glut2 gibi hedef genlerinin ekspresyonunun azalmasından kaynaklanan bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci, azalmış insülin sekresyonu ve geç gebelik hassasiyeti sergilemektedir (Prasad et al., 2022; Yang et al., 2017; Zhang & Kutateladze, 2018). Özellikle, bu genler obezite ve diyabetle bağlantılı olarak ilişkilerini ve karmaşıklıklarını açıklığa kavuşturmakta ve yine de diyetin bu fenotipleri etkilemek için genotip ile etkileşime girebileceği mekanizmaları gizlemektedir. Bu nedenle, moleküler mekanizmasını araştırmak ve gelecekteki tedaviler için, bu metabolik bozuklukları genetik açıdan incelemek ve anlamak önemlidir.

## FTO GENİ

FTO geni: FTO geninin 16q12.2 kromozomu üzerinde bulunduğu ve hem olmayan Fe(II) ve 2-oksoglutarat bağımlı dioksijenazlar olarak bilinen 505 amino asitli bir proteini kodlayan dokuz ekzon içerdiği görülmüştür. Beyin, pankreas adacıkları, kalp ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli insan dokularında ifade edildiği keşfedilmiştir ve aynı zamanda ağırlık düzenlemesinde de rol oynar. Şaşırtıcı bir şekilde, ifade edilen FTO proteini enerji dengesi, vücut kütlelerinin azaltılması ve nükleik asit demetilasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Parveen et al., 2022; Yang et al., 2017; Younus et al., 2017). FTO proteini, yeme veya adipogenezde rol oynayan hormonların N6-metiladenozin (m6A) seviyesini etkileyerek obezite gelişimine katkıda bulunur. İnsanlarda, FTO genetik varyasyonu daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile bağlantılıdır ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve majör depresyon bozukluğu ile ters ilişkilidir. Vücut ağırlığı artışının başlıca nedenleri artan enerji alımı, bozulmuş tokluk tepkisi ve artan gıda duyarlılığıdır. İnsanlarda FTO eksikliği, büyüme geriliği ve merkezi sinir sistemi kusurları ile karakterize ciddi bir fenotip ile sonuçlanır. FTO, birincil substratları m6A ve 3-metilürasil (m3U) olan 2-oksoglutarat bağımlı bir demetilaz (2-OGDD) olarak tanımlanmıştır. FTO ayrıca amino asit algılama, rapamisin kompleksi 1'in

memeli/mekanik hedefi (mTORC1) düzenlemesi ve leptin reseptörü (ObR, LEP-R) kümelenmesi ile de bağlantılıdır. Küresel aşırı ekspresyon, artan gıda alımına bağlı olarak obeziteye neden olur. Hipotalamusta (HT) FTO ifadesinin virüs aracılı manipülasyonunun gıda alımını etkilediği gösterilmiştir, ancak şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalar kesin sonuçlara yol açmamıştır (Parveen et al., 2022).

## FTO GEN POLİMORFİZMİ

Obezite, bir dizi kalıtsal ve davranışsal özelliği içeren karmaşık bir hastalıktır ve T2DM için önemli bir risk faktörüdür. Çin’de obezite ve T2DM prevalansı önemli bir şekilde artmaktadır (Huong et al., 2021). Son zamanlarda yürütülen genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, FTO (yağ kütlesi ve ilişkili obezite) geninde, Avrupa popülasyonunda VKİ ve obezite ile güçlü bir şekilde ilişkili olan ortak bir varyant olan rs9939609’u tanımlamıştır. Bu ilişki daha sonra Avrupa kohortlarına dayanan diğer bağımsız çalışmalarla da doğrulanmıştır. Bununla birlikte, özellikle FTO varyantlarının alel frekanslarında etnik farklılıklar olduğunu gösteren kanıtlar varken, bu ilişkinin diğer etnik popülasyonlarda tekrarlanabilir olup olmadığı tartışmalıdır (Sabarneh et al., 2018).

rs9939609 dahil olmak üzere FTO’daki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP’ler) Japonlarda obezite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Huong et al., 2021). Horikoshi ve arkadaşları, FTO’daki rs8050136’nın Japon popülasyonunda T2DM ile ilişki açısından istatistiksel bir anlamlılık gösterdiğini bulmuştur. FTO’daki SNP’ler ile VKİ arasında bir ilişki bulunmuştur. (Horikoshi et al., 2007). Chang ve arkadaşları rs9939609’un A aleline sahip bireylerde VKİ’nin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Chang et al., 2014); ancak bu bulgu Li ve arkadaşları tarafından doğrulanmamıştır (Liu et al., 2010).

Obezite, dünya genelinde (Zhao, Yang, Sun, Zhao, & Yang, 2014) ve Arap ülkelerinde (Hayyawi, Hasan, & Lafta, 2016) sağlık hizmetlerini etkileyen karmaşık bir hastalıktır. Diyabetli hastaların çoğu obezdir; bu nedenle obezite ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin anlaşılması hayati önem taşımaktadır. Küresel olarak çok sayıda husus tespit edilmiş ve ele alınmıştır, ancak Irak nüfusu da dahil olmak üzere Arap bölgesinde, obez bireylerde diyabetin hem oluşumu hem de prognozu için bir risk faktörü olarak gen polimorfizmlerinin rolüne ilişkin önemli bir bilgi eksikliği bulunmaktadır. FTO proteini, FTO geni tarafından kodlanan bir enzimdir ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde çok önemli bir role sahiptir (Loos ve ark. 2014).

Birçok çalışma FTO gen polimorfizmlerinin T2DM patogenezindeki rolüne dayandığından, obez Iraklı bireylerde FTO gen polimorfizmi ve T2DM arasındaki risk ilişkisini tespit etmeyi amaçlayan bir çalışma bulun-

maktadır. rs9939609 ve rs17817449'e ait polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan primer dizileri tablo 1 3'de gösterilmiştir.

| <i>Tablo 1: FTO gen varyasyonu için primer dizileri (Younus et al., 2017).</i> |  |
|--|--|
| rs9939609  | Forward: 5'AACTGGCTCTTGAATGAAATAGATTCAGA3' |
|  | Reverse: 5'TAGAAGC AGCCTGGAGAA3'           |
| rs17817449   | Forward: 5'CGGTGAAGAGGAGGAGATTG3'          |
|  | Reverse: 5'CATCTCTG CCCCAGTTTCTC3'         |

Çalışma sonucunda her iki (rs9939609 ve rs17817449) SNP'lerin obez bireylerde T2DM gelişimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Younus et al., 2017). Benzer bulgular Suudi popülasyonunda (Bazzi et al., 2014) tarafından da rapor edilmiştir. Ayrıca (rs9939609)'daki minör T aleli obez hastalarda T2DM gelişimini homozigot ve resesif modelde vahşi tip ile karşılaştırıldığında üç kat artırmaktadır, bulunan bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (Huong et al., 2021).

Yapılan bir çalışmada rs9939609 gen polimorfizmi için patojenik T aleli taşıyıcılarının, T aleli taşımayanlara göre ağırlıklarında üç kat daha fazla artışla ilişkili olduğunu ve dolayısıyla insülin direnci ve T2DM gelişimine yatkın olduklarını gösterilmiştir (Huong et al., 2021; Sabarneh et al., 2018). FTO gen varyantının (rs17817449) T aleli için heterozigot ve baskın alellerde obez bireylerde T2DM gelişimi için nispeten daha düşük bir risk (iki kat) olduğu gösterilmiştir. Bu durum, daha önce yapılan çalışma sonuçları ile tutarlıdır (Huong et al., 2021; Younus et al., 2017). Frayling ve ark. 2007 FTO gen polimorfizminin (rs17817449) hem çocuklar hem de yetişkinler arasında obezite oluşumuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Frayling et al., 2007). Önceki sonuçlarla uyumlu olarak, FTO gen varyantı rs17817449 üzerine yapılan mevcut çalışma, bu SNP'nin VKİ ile bağlantısı yoluyla doğrudan vücut ağırlığını artırabileceğini ve T2DM patogenezinde rol oynayan insülin direnci üzerindeki etkisi yoluyla dolaylı olarak T2DM'ye yol açabileceğini göstermektedir. FTO proteininin tam yapısının yanı sıra işlevi ve obezite gelişimi ile ilişkisi hala net değildir. FTO geninin işlevlerini ele alan birkaç çalışma, bu genin poligenik obeziteye neden olduğunu öne sürmüştür (Frayling et al., 2007; Huong et al., 2021; Sabarneh et al., 2018; Younus et al., 2017)

FTO SNP'leri ile VKİ arasındaki en güçlü ilişkiler, FTO'nun düzenlenmesinde rol oynayabilecek intronik SNP'lere aittir. FTO geninin riskli alelleri, FTO'nun ilk iki intronunda ve ekzon 2'sinde 47 kb'lik bir alanda yer almaktadır ve bu konular obezite ve yüksek VKİ ile ilişkilidir. Ayrıca, FTO'nun intronik SNP'leri ile genin başka yerlerindeki varyasyon veya diğer genlerin kontrol elemanları arasındaki korelasyondan kaynaklanıyor olabilir. İtron 3'teki FTO SNP'leri ile artan kilo arasında ek bir ilişki olduğunu bildirmiştir. İki SNP (rs9939609 ve rs17817449), FTO geninde

obezite ile güçlü bir şekilde ilişkili olan intron birdeki konumları nedeniyle obezite gelişiminde rol oynuyor olabilir (Frayling et al., 2007; Huong et al., 2021; Parveen et al., 2022; Sabarneh et al., 2018; Younus et al., 2017; Zhao et al., 2014)

FTO gen varyantının T2DM gelişimini etkilediği in vivo moleküler mekanizma iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte, in vitro deneyler, FTO gen polimorfizmlerinin, tek sarmallı DNA'daki 3-metiltiminin (M6A) RNA'da 3-metil urasile (M6U) demetilasyonunu ve nükleer RNA'da N6-metil adenosini katalize ederek insanlarda RNA düzeyinde gen regülasyonuna neden olduğunu, bunun da obezite gelişimine yol açarak insülin direnci ve T2DM'ye yol açacağını göstermiştir. FTO geninin ekspresyonu neredeyse tüm insan dokularının hücre çekirdeğinde yer almaktadır ve daha fazla ekspresyon seviyesi beyinde, tam olarak hipotalamustaki arkuat çekirdekte yer alır, bu nedenle enerji homeostazını ve yeme davranışını kontrol eden bir köşe taşı olarak düşünülebilir. Farklı türde gıdaların bulunabilirliği artmış olup, gıdalardaki bu çeşitlilik FTO geninin aşırı ekspresyonunu teşvik etmekte, bu da vücudun anormal bölgelerinde yağ birikimine neden olarak VKİ ve obezitede artışa yol açmakta ve daha sonra metabolik hastalıkların gelişiminde iyi bilinen bir etiyolojik faktör olan insülinin iyi çalışmasını (insülin direnci) etkilemektedir (Huong et al., 2021; Liu et al., 2010; Parveen et al., 2022; Sabarneh et al., 2018; Younus et al., 2017).

FTO gen polimorfizminin (rs9939609) fenotipik parametreler üzerindeki etkisi, rs9939609'un üç aleli ile VKİ, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve insülin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir; VKİ, LDL ve insülin konsantrasyonu için en yüksek değerler ile düşük HDL seviyesi, TT alel taşıyıcıları olan diyabetik hastalarda kaydedilmiştir (Younus et al., 2017)

rs17817449 polimorfizmi ile VKİ, LDL, açlık insülin konsantrasyonunun doğru orantısı ile HDL'nin ters orantısı tarafından rapor edilmiştir (Stratigopoulos et al., 2008). Adiponektin gibi FTO geni de peroksizom proliferatör aktive reseptör- $\alpha$ 'yı (PPAR- $\alpha$ ) uyarmak için hareket eder. Bu stimülasyon apoproteinlerin (A-I & A-II) hepatik ekspresyonunu artırarak hepatik HDL salgılanmasını artıracaktır. Bu sonuç, FTO gen polimorfizmi taşıyan diyabetik mellitusun erken korunması ve yönetimi için yeni stratejilerin önünü açabilir. Bu iki SNP'yi (rs9939609, rs17817449) taşıyan hastalarda en düşük HDL ve en yüksek VKİ, LDL ve açlık insülin konsantrasyonu, dislipidemi gelişimine yatkındır, kas ve karaciğerde yağ asidi birikimine yol açar ve bu da diyabet gelişimine yol açan insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı gelişimi için bir risk faktörüdür (Huong et al., 2021; Sabarneh et al., 2018; Younus et al., 2017). Buna karşın (Scott ve ark. 2007) obez Avrupalı bireylerde T2DM gelişiminde (rs9939609, rs17817449)'un etkisi olmadığını göstermiştir. Sonuçlardaki bu farklılıklar

VKİ, örnek toplama, çevresel maruziyet, etnik gruplar, ırksal farklılıklar ve örneklem büyüklüklerindeki farklılıklara bağlanabilir (Scott et al., 2007)

rs9939609'da homozigot genotip (TT) taşıyanlar T2DM gelişimi için üç kat risk taşırken; rs17817449'da heterozigot (TG) genotip taşıyan hastalar obez popülasyonunda T2DM gelişimi için iki kat risk artışına sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, incelenen bu iki SNP'yi taşıyan hastalar metabolik sendrom, dislipidemi ve insülin direnci gelişimine daha yatkındır (Huong et al., 2021; Sabarneh et al., 2018; Stratigopoulos et al., 2008; Younus et al., 2017).

## SONUÇ

FTO gen polimorfizmleri (rs9939609, rs17817449) obez popülasyonunda T2DM gelişiminde bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlar dikkate alındığında çevresel maruziyet, etnik gruplar, ırksal farklılıkların dikkate alındığı örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu, T2DM ile FTO gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi tanımlamada oldukça etkili olacağı ve gen-gen etkileşimlerinin de araştırılması gerekmektedir.

**KAYNAKÇA**

- Bazzi, M. D., Nasr, F. A., Alanazi, M. S., Alamri, A., Turjoman, A. A., Moustafa, A. S., Parine, N. R. (2014). Association between FTO, MC4R, SLC30A8, and KCNQ1 gene variants and type 2 diabetes in Saudi population. *Genet Mol Res*, 13(4), 10194-10203. doi:10.4238/2014.December.4.14
- Bonadonna, R. C. (2004). Alterations of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. An overview. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 5(2), 89-97. doi:10.1023/B:REMD.0000021429.89218.c6
- Chang, Y. C., Liu, P. H., Yu, Y. H., Kuo, S. S., Chang, T. J., Jiang, Y. D., Chuang, L. M. (2014). Validation of type 2 diabetes risk variants identified by genome-wide association studies in Han Chinese population: a replication study and meta-analysis. *PLoS One*, 9(4), e95045. doi:10.1371/journal.pone.0095045
- Collins, F. S., Guyer, M. S., & Chakravarti, A. (1997). Variations on a theme: Cataloging human DNA sequence variation. *Science*, 278(5343), 1580-1581. doi:10.1126/science.278.5343.1580
- Cuschieri, S. (2019). The genetic side of type 2 diabetes – A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2503-2506. doi:https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.012
- Davison, G. W., Irwin, R. E., & Walsh, C. P. (2021). The metabolic-epigenetic nexus in type 2 diabetes mellitus. *Free Radical Biology and Medicine*, 170, 194-206. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.025
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 98-107. doi:10.1038/nri2925
- Dourmashkin, J. T., Chang, G. Q., Gayles, E. C., Hill, J. O., Fried, S. K., Julien, C., & Leibowitz, S. F. (2005). Different forms of obesity as a function of diet composition. *Int J Obes (Lond)*, 29(11), 1368-1378. doi:10.1038/sj.ijo.0803017
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., . . . McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. doi:10.1126/science.1141634
- Golson, M. L., Misfeldt, A. A., Kopsombut, U. G., Petersen, C. P., & Gannon, M. (2010). High Fat Diet Regulation of  $\beta$ -Cell Proliferation and  $\beta$ -Cell Mass. *Open Endocrinol J*, 4. doi:10.2174/1874216501004010066
- Hayyawi, A., Hasan, K., & Lafta, R. (2016). Impact of nutrition clinic on obesity in Baghdad, Iraq: First year outcome. 4(2), 80-85. doi:10.4103/2347-2618.197703
- Horikoshi, M., Hara, K., Ito, C., Shojima, N., Nagai, R., Ueki, K., Kadowaki, T. (2007). Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*, 50(12), 2461-

2466. doi:10.1007/s00125-007-0827-5

- Huong, P. T., Nguyen, C. T. T., & Nhung, V. T. (2021). The association between FTO polymorphisms and type 2 diabetes in Asian populations: A meta-analysis. *Meta Gene*, 30, 100958. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100958>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068-1083. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Keller, M. P., & Attie, A. D. (2010). Physiological insights gained from gene expression analysis in obesity and diabetes. *Annu Rev Nutr*, 30, 341-364. doi:10.1146/annurev.nutr.012809.104747
- Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*, 29(5), 1028-1044. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009
- Liu, Y., Liu, Z., Song, Y., Zhou, D., Zhang, D., Zhao, T., Xu, H. (2010). Meta-analysis Added Power to Identify Variants in FTO Associated With Type 2 Diabetes and Obesity in the Asian Population. *Obesity*, 18(8), 1619-1624. doi:<https://doi.org/10.1038/oby.2009.469>
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., The International Endogene, C. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197-206. doi:10.1038/nature14177
- Meli, R., Mattace Raso, G., Irace, C., Simeoli, R., Di Pascale, A., Paciello, O., Santamaria, R. (2013). High Fat Diet Induces Liver Steatosis and Early Dysregulation of Iron Metabolism in Rats. *PLoS One*, 8(6), e66570. doi:10.1371/journal.pone.0066570
- Muoio, D. M., & Newgard, C. B. (2008). Fatty acid oxidation and insulin action: when less is more. *Diabetes*, 57(6), 1455-1456. doi:10.2337/db08-0281
- Parveen, S., Khan, S., Ahsan, H., Manger, P. T., Gupta, B., & Alam, R. (2022). Fat mass and Obesity Associated (FTO) gene and polycystic ovary syndrome: Insight into pathogenesis and association with insulin resistance. *Human Nutrition & Metabolism*, 30, 200174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200174>
- Prasad, M., Rajagopal, P., Devarajan, N., Veeraraghavan, V. P., Palanisamy, C. P., Cui, B., Jayaraman, S. (2022). A comprehensive review on high -fat diet-induced diabetes mellitus: an epigenetic view. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 107, 109037. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109037>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*, 92, 37-50. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.007



- Sabarneh, A., Ereqat, S., Cauchi, S., AbuShamma, O., Abdelhafez, M., Ibrahim, M., & Nasereddin, A. (2018). Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine. *BMC Medical Genetics*, 19(1), 156. doi:10.1186/s12881-018-0668-8
- Scott, L. J., Mohlke, K. L., Bonnycastle, L. L., Willer, C. J., Li, Y., Duren, W. L., Boehnke, M. (2007). A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 316(5829), 1341-1345. doi:10.1126/science.1142382
- Siemelink, M., Verhoef, A., Dormans, J. A., Span, P. N., & Piersma, A. H. (2002). Dietary fatty acid composition during pregnancy and lactation in the rat programs growth and glucose metabolism in the offspring. *Diabetologia*, 45(10), 1397-1403. doi:10.1007/s00125-002-0918-2
- Stratigopoulos, G., Padilla, S. L., LeDuc, C. A., Watson, E., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., Leibel, R. L. (2008). Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294(4), R1185-1196. doi:10.1152/ajpregu.00839.2007
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haefen, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333-1346. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X
- van Dijk, S. J., Tellam, R. L., Morrison, J. L., Muhlhausler, B. S., & Molloy, P. L. (2015). Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clinical Epigenetics*, 7(1), 66. doi:10.1186/s13148-015-0101-5
- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444(7121), 875-880. doi:10.1038/nature05487
- Yang, Y., Liu, B., Xia, W., Yan, J., Liu, H. Y., Hu, L., & Liu, S. M. (2017). FTO Genotype and Type 2 Diabetes Mellitus: Spatial Analysis and Meta-Analysis of 62 Case-Control Studies from Different Regions. *Genes (Basel)*, 8(2). doi:10.3390/genes8020070
- Younus, L. A., Algenabi, A. H. A., Abdul-Zhara, M. S., & Hussein, M. K. (2017). FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population. *Gene*, 627, 79-84. doi:10.1016/j.gene.2017.06.005
- Zhang, Y., & Kutateladze, T. G. (2018). Diet and the epigenome. *Nat Commun*, 9(1), 3375. doi:10.1038/s41467-018-05778-1
- Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.-F., Zhao, Y.-L., & Yang, Y.-G. (2014). FTO and Obesity: Mechanisms of Association. *Current Diabetes Reports*, 14(5), 486. doi:10.1007/s11892-014-0486-0