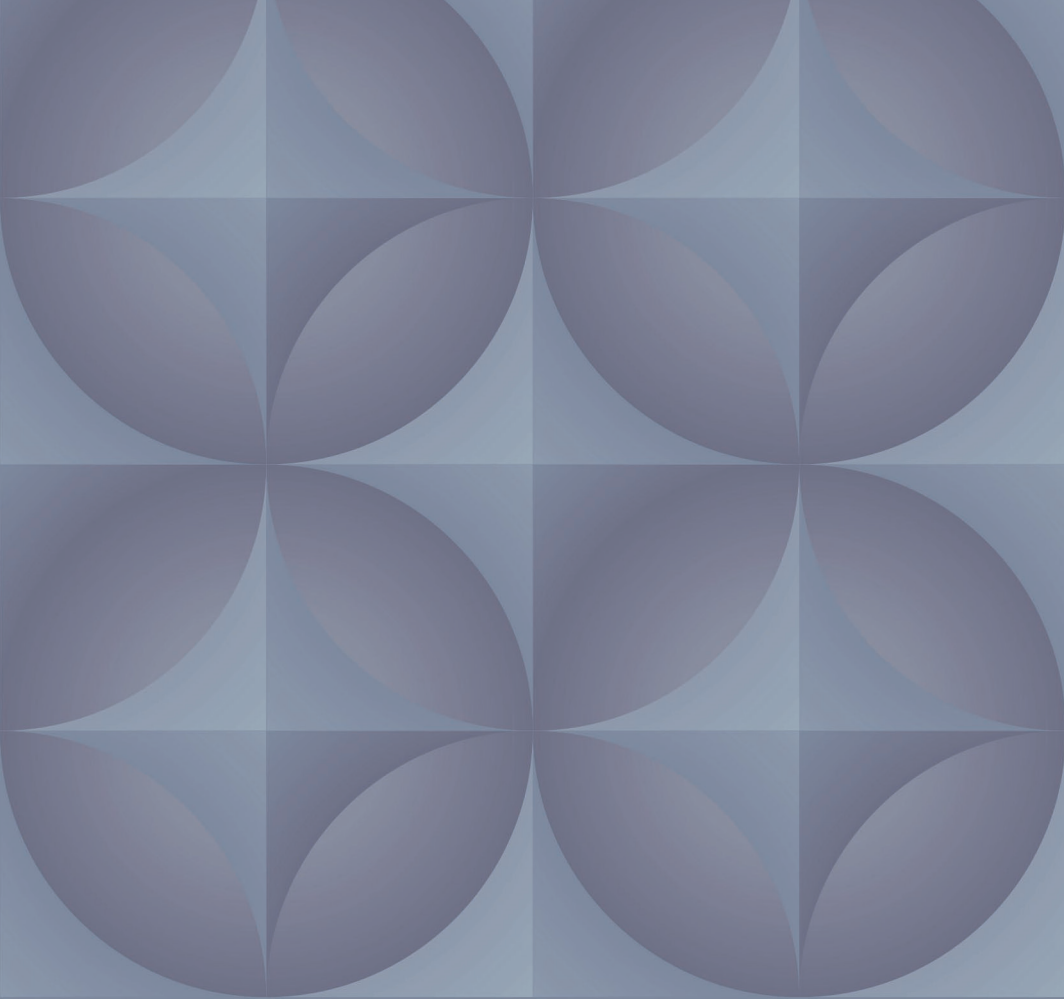




SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - III *Aralık 2022*

Editörler

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

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 • © Aralık 2022
ISBN • 978-625-430-548-1

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.

Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

Telefon / Phone: +90 312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler - III

Aralık 2022

Editörler

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

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

TOXOPLASMOSIS NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARI TETİKLER Mİ?

Berna HAMAMCI, Hatice ERDEM, Hacer KABAKOĞLU, Narin KÜÇÜK..... 1

BÖLÜM 2

OSTEOPOROZ TANISINDA DENTAL RADYOGRAFİLERDE FRAKTAL ANALİZİN KULLANIMI

Berrin ÇELİK..... 17

BÖLÜM 3

SİRKADİYEN SAAT DÜZENSİZLİĞİNE MOLEKÜLER BAKIŞ

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER, Mehmet Cengiz ÜSTÜNER..... 33

BÖLÜM 4

ERİŞKİNDE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON VE ÖZEL DURUMLARDA KARDİYAK ARREST

Elif BAŞAĞAN MOĞOL 43

BÖLÜM 5

DİYABET HASTALARINDA DENTAL YAKLAŞIM ESASLARI

Hilal DEMİR..... 57

BÖLÜM 6

ADİPOZİT YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (FABP4)- ADENOSİN KİNAZ (ADK) -NÜKLEOZİT DİFOSFAT KİNAZ (NDPK) KOMPLEKSİ: FABKİN HORMONU

Kıvanç İRAK, Memiş BOLACALI 69

BÖLÜM 7

YABAN KEÇİSİNİN YERLİ IRKLAR İLE GENETİK YAKINLIĞI, BAZI ÖZELLİKLERİ VE HASTALIKLARI

Memiş BOLACALI, Kıvanç İRAK, Özgür Yaşar ÇELİK..... 81

BÖLÜM 8

YUTMA FİZYOLOJİSİ VE PARKİNSON HASTALIĞINDA YANSIMALARI

Mümüne Merve PARLAK, Cansu YILDIRIM 95

BÖLÜM 9

KÖK KANAL DOLGU YÖNTEMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Recai ZAN, Fatoş ALBAYRAK..... 113

BÖLÜM 9

ENDODONTİDE BÜYÜTME SİSTEMLERİNİN YERİ

Tuğrul ASLAN, Ayşe Tuğba EMİNSOY, Mertcan KURT..... 137

BÖLÜM 10

GÜMÜŞ NANOPARÇACIKLARIN YEŞİL SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNE BİR İNCELEME

Yılmaz KOÇAK, Mehmet Tarık GENEZ..... 157

BÖLÜM 11

SÜT İNEKLERİNİN KÜRESEL ISINMAYA ETKİSİ: RASYONA YAĞ KATILARAK METAN GAZI SALINIMININ AZALTILMASI

Mehmet IRMAK, Tuncay TUFAN 171

BÖLÜM 12

DİŞ ÇÜRÜKLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Günseli KATIRCI, Zafer SABA..... 181

BÖLÜM 13

KANSER KAŞEKSİSİ: KAS ATROFİ BİYOBELİRTEÇLERİ

Diler US ALTAY..... 199

BÖLÜM 14

MELATONİN HORMONU VE BU HORMONUN DİŞİ ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Gözde Cansu GELEN, Sevda ELİŞ YILDIZ..... 213

BÖLÜM 15

**YAŞLILARDA SIK KARŞILAŞILAN ORAL MUKOZAL
LEZYONLAR**

Esin BOZDEMİR..... 227

BÖLÜM 16

**CERRAHİ BAKIM GEREKTİREN BİREYLERDE İNSENTİF
SPİROMETRENİN ÖNEMİ**

Çiğdem BERK ÖZCAN..... 241

BÖLÜM 17

KLİPPEL FEİL SENDROMUNA GENEL BİR BAKIŞ

Miray SÜREN, Tülay ÖNCÜ ÖNER..... 261

BÖLÜM 18

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA ENDOTOKSEMİ TEDAVİSİ

Devran COŞKUN, Orhan ÇORUM..... 271

BÖLÜM 19

**PSİKİYATRİ KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN HEMŞİRELERE GÖRE
ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ VE ETİK : DERLEME**

Kerime BAŞOĞLU, Birgül ÖZKAN, Reyhan ESKİYURT 287

BÖLÜM 20

**KANATLI DİYETLERİ İÇİN PROTEİN KAYNAĞI OLARAK
SİYAH ASKER SİNEĞİ LARVALARININ KULLANIMI**

Tuncay TUFAN, Mehmet IRMAK 299

BÖLÜM 21

B VİTAMİNİ: METABOLİZMASI, KAYNAKLARI VE EKSİKLİĞİ

Devran COŞKUN, Duygu DURNA ÇORUM..... 313

BÖLÜM 22

**CİNSİYET HORMONLARININ AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Elif Pınar BAKIR..... 327

BÖLÜM 23

SAĞLIK HİZMETLERİNDE TELETIP UYGULAMALARI

Ferhat Onur AĞAOĞLU, Naim KARAGÖZ359

BÖLÜM 24

KEFİRİN ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Melek Betül KALA, Suzan YALÇIN.....381

BÖLÜM 25

RADYOTERAPİ UYGULAMALARININ AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞINA ETKİSİ

Şeyhmus BAKIR, Elif Pınar BAKIR395

BÖLÜM 1

TOXOPLASMOSIS NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARI TETİKLER Mİ?

*Berna HAMAMCI¹, Hatice ERDEM²,
Hacer KABAKOĞLU³, Narin KÜÇÜK⁴*

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

2 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0003-4409-7505

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

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

GİRİŞ

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) en yaygın zoonotik patojenlerden biri olup insan ve memelilerin zorunlu hücre içi parazitidir. İnsanlarda Toxoplasma antikor pozitiflik oranının; kedilere maruz kalma ve yeme alışkanlıklarına bağlı olarak değişmektedir. Psikolojik, fiziksel, sosyo-ekonomik olarak halk sağlığı sorunlarına neden olan bu enfeksiyonun insanlarda seroprevalansı, bölgeye bağlı olarak dünya genelinde %10-70 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (Beder D,2020; Ma J, 2019; Saygı G, 2002.). İnsan ve diğer memeliler *T. gondii* için ara konaktır. Kedi ve kedigillerde bağırsak epitel hücrelerinde birbirini takip eden hem eşeysiz hem de eşeyli olarak çoğalırlar. Ara konak vücudunda enfeksiyonun akut döneminde hızlı çoğalan trofozoitler (takizoitler), kronik dönemde ise doku kistleri içerisinde yavaş bölünen bradizoitler bulunur. Aseksüel gelişimden sonra cinsel döngü, doku kistlerinin kedi tarafından yutulmasından 2 gün sonra başlamaktadır. Son konak kedilerde ise eşeyli üreme sonucunda ookistler oluşarak dışkı ile dışarı atılır. Dış ortamda olgunlaşan ookist içerisinde 6 x 8 µm çapında iki sporokist, her bir sporokist dört sporozoit içerir içermektedir. Ara konaklar için enfektif dönemler takizoit, bradizoit ve olgun ookist içindeki sporozoitlerdir (Hill D, Dubey JP, 2002; Saygı G, 2002.). İnsana bulaşma; doku kisti içeren hayvan etlerinin çiğ-az pişmiş olarak tüketilmesiyle, olgun ookistlerin iyi yıkanmamış sebze ve meyveler ile ağız yoluyla alınmasıyla, akut dönemde tüm vücut salgıları ile dışarı atılan trofozoitlerin çiğ süt, yumurta gibi besinlerle, kan ve doku nakilleriyle ve konjenital olarak gerçekleşmektedir.

Toxoplasmosiste klinik belirtiler konağın direncine, yaşına ve parazit virulansına göre farklılık göstermektedir. Şiddetli vakalarda toxoplasma gözlere, beyne ve diğer organlara zarar verebilir, ancak bu tür komplikasyonlar genellikle bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde ortaya çıkar. (Bayani M, 2019).Bu enfeksiyonda merkezi sinir sistemi ve göz en çok etkilenen organlardır. İmmün sistemi sağlam olan bireylerin yaklaşık %90'ında hastalık asemptomatiktir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise prognoz oldukça kötüdür. Konjenital toxoplasmosis'de etken plasentayı geçerek fetüsü enfekte edebilmektedir. Enfekte fetüsteki belirtiler; hidrosefali, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, retina hasarı ve mental retardasyondur (Hill D, Dubey JP, 2002). Toxoplasma nörotropizm açısından oryantasyon bozukluğu, anksiyete, depresyon ve hatta şizofrenik psikozlarda ve AIDS gibi latent enfeksiyonlularla, immün sistemi baskılanmış kişilerin %60'ında görülebilmektedir (Hill D, Dubey JP, 2002; Zhou, 2019.). Benzer psikiyatrik komplikasyonlar ve meningoensefalit, toxoplasma ile enfekte immün sistemi sağlıklı konaklarda da görülebilmektedir. İnsanlarda latent toxoplasmosis'in kişilik değişikliklerine ve IQ seviyesi düşerek zeka geriliğine neden olabileceğine dair çalışmalar bu-

lunmaktadır (Thompson RC, 2013; Daryani A, 2010).

Toxoplasma gondii; tip I, II ve III olmak üzere üç ana genotipe ayrılmakta ve üç farklı suş oluşturmaktadır. Parazitin farklı genotipi, farklı klinik sonuçları da beraberinde ortaya çıkarmaktadır. Tip I, çoğunlukla şiddetli oküler enfeksiyona neden olabilen akut toksoplazmosis salgınlarından izole edilen suştur. Tip II ise sıklıkla AIDS hastalarından, konjenital enfeksiyonlardan ve toksoplazma ensefalitli immün yetmezlikli bireylerden izole edilmiş olan suş olarak tanımlanmaktadır (Carruthers VB, 2007; Howe DK, 1997; Rajendran C, Su C, Dubey JP, 2012; 12: 359-68.). *T. gondii* enfeksiyonunun genetik yapısında ki bu farklılık ve konağa ait risk faktörleri ile kombinasyonu sonucunda nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisini ve patogenezi etkilemektedir.

Toxoplasma gondii takizoitleri beyinde doku kistleri oluşturma eğilimindedir. Enfeksiyon üzerine parazitler, konağın yaşamı süresince merkezi sinir sisteminde (MSS) intranöronal kistler olarak kalır (Pedersen, M.G, 2012). Beyin dokusunda ve sinir sisteminde yerleşerek meydana getirdiği patolojiler nedeniyle muhtemel risk faktörlerinden birisi olma şüphesiyle son yıllarda çok çalışılmaktadır (Daher D et al, 2021). Parazit; nöronlar ve glial hücreler içinde kist yapısında, bağışıklık sistemine karşı minimum düzeyde maruz kalarak gizlenmektedirler. Hücreleri bu şekilde enfekte etme yeteneğinin olması nöronal hücrelerde ölüm nedenine sebep olmakla birlikte, inflamatuvar sitokinleri serbest bırakma ve merkezi sinir sisteminde dopaminergik sinyallemeği değiştirerek nörokimyasal bozukluklara neden olabilmektedir (G.A. McConkey, 2013). Örneğin dopamin metabolizmasını değiştirerek, nöronları fonksiyonel olarak susturarak veya apoptozu engelleyerek dolaylı olarak etkilemektedir. Yapılan bilimsel çalışmalarda kronik *T. gondii* enfeksiyonunun nöral fonksiyonunu ve yapısını bozarak konağın davranışlarını olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (Bayani M, 2019). Ayrıca toksoplazma ile enfekte olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda; aktivite, öğrenme ve hafızada ki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve davranışsal belirtiler göstermektedir (Chen X, 2019). *T. gondii*'nin insan davranışını değiştirme olasılığı; genetik yatkınlık, enfeksiyonun zamanlaması ve konağın immün direncine göre değişebilmektedir (Henriquez SA, 2009). Bazı çalışmalar sonucuna göre *T. gondii*'nin kişilik değişikliği, şizofreni gelişimi, intihar eğilimleri, obsesif kompulsif bozukluk, bipolar bozukluk ve depresyon gibi çeşitli ruhsal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Arling T.A., 2009; Okusaga O, 2011). Son zamanlarda yeni çalışmalar migren, baş ağrıları, epilepsi, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların gelişimine yol açabildiğini vurgulayarak *T. gondii* enfeksiyonunun başka bir karanlık tarafı keşfedilmeye çalışılmaktadır (Dalimi A, Abdoli A. 2012; Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. 2010).

Nörodejenerasyon

Nöronların yapısal veya fonksiyonel kaybıdır. Nörodejeneratif hastalıklar, nöronlardaki ilerleyici kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yetersizliğine ve bitimine neden olan bir grup hastalıklardır. Aynı zamanda nöron hücrelerinin yapısal bozuklukları ile karakterizedir. Nörodejeneratif hastalıklara; genetik faktörler, çevresel faktörler, eksitotoksitenin, oksidatif stresin ve yaşlanmanın etkisi bulunmaktadır. Sadece bunlarla sınırlı olmayıp doğum sırasında oluşan hasarlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Alzheimer ve parkinson hastalıklarının 40 yaş altında nadir görülmesi yaşlanmanın bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Multiple skleroz ise erken yaşta ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıklardan biridir (Tomruk C, 2018, Dadak A ve ark, 2019).

Nörotransmitter Maddelerde ki Değişiklikler

Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde *T. gondii*'nin; beyinde duygusal ve davranışsal düzenlemede önemli rol oynayan dört bölge ile amigdala ve prefrontal korteks dahil olmak üzere çoklu beyin yapılarına yerleşebilmektedir (Blanchard, N, 2015).

Parazit ile enfekte olan nöronların fonksiyonel kapasitesi hala tam olarak bilinmemektedir. *T. gondii*'nin nöronların işlevselliğini engellemekte ancak işlevselliğini bozmaktadır. Çoğunlukla nörotransmitter maddelerin konsantrasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. serotonin ve norepinefrinin miktarında önemli derecede bir azalmaya neden olmaktadır. Ancak toplam dopamin miktarında bir artış bulunmaktadır [Stibbs H.H, 1985; Tedford E, McConkey G, 2017]. *T. gondii* enfeksiyonu nörotransmitter düzenlemesini değiştirmektedir. In-vitro çalışmalara göre dopaminin parazit proliferasyonunu artırmaktadır. Sıçan ve fareler; dopamin reseptör antagonistleri ile tedavi edilmesi sonucunda *T. gondii* enfeksiyonunun davranış değişikliklerine neden olmasını önlemektedir (Tedford E, McConkey G, 2017). Enfeksiyon, katekolaminergik hücrelerde konakçı tirozin hidroksilaz, DOPA dekarboksilaz (DDC) veya veziküler monoamin taşıyıcı (VMAT) düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Katekolamin düzensizliği, dopamin katabolizmasının bozulmasından etkilenebilir. Norepinefrin konsantrasyonunda bir azalma, insanlarda çeşitli hareket bozukluklarına neden olmaktadır. Bu durum, Toxoplasmosis'in hareket ve davranış bozuklukları arasındaki ilişkiyi açıklayabilmektedir (Rommelfanger K.S, 2007). Dopamin antagonisti tedavisi davranış değişikliklerini bloke etmesine rağmen, katekolamin sentezini bozmanın enfeksiyonla gözlenen davranışsal fenotipleri tersine çevirebileceği henüz gösterilmemiştir.

Toxoplasma gondii genomu beyinde dopamin sentezini engelleyici enzim olan tirozin hidroksilazı kodlayan iki gene sahiptir (Cetinkaya Z,

2007; Yolken R, Dickerson F, Fuller Torrey E, 2009; Alipour A, 2011). Kronik toxoplasmosisde (bradizoit formda) bu enzimleri yüksek düzeyde eksprese edilmesi dopamin üretimini gerçekleştirecek nöronların dejenerasyonuna neden olabilmektedir. Bu nöronlarda *T. gondii* tarafından meydana gelen dejenerasyon ve proinflatuar sitokinler ile nörodejeneratif mekanizma sonucu nörodejeneratif hastalıklar oluşabilmektedir (Çelik T, 2010. Obeso JA, 2008.).

Glutamat merkezi sinir sisteminin ana uyarıcısı ve nöronlar arasındaki iletişime yardımcı olan bir nörotransmitterdir. Glutamat, sinir hücreleri tarafından salınan bir amino asittir. Beyindeki glutamat sinyali enfeksiyonla birlikte değişebilir. Yapılan son çalışmalara göre; kronik enfeksiyonla birlikte ekstrasellüler glutamat miktarında artış ve glia hücrelerde glutamat taşıyıcısının (GLT-1) ekspresyonunun ise iki kat azalma gözlenmiştir (Tedford E, McConkey G. 2017). Değişiklikler, enfeksiyona karşı nöroimmün yanıtların bir bileşeni olarak görülebilir. Glutamat sinyali, enfeksiyon sırasında da önemli bir role sahiptir. İnhibitör bir nörotransmitter olan γ -aminobütirik asit (GABA) tarafından düzenlenir. Glutamattaki artışlar ve/veya GABAerjik sinyalleme bozulması *T. gondii* enfeksiyonu ile ilişkili nöbetler gibi nörofizyolojik sonuçlara yol açabilir (Tedford E, McConkey G. 2017).

Algı, öğrenme ve bellek gibi birçok bilişsel fonksiyonlarda görev alan Glutamat; beyin gelişimi, nöronal farklılaşma, nöronal göç, nöronal yaşam ve akson oluşumu gibi önemli görevleri bulunmaktadır. *T. gondii* enfeksiyonu beyindeki nörotransmitter olan glutamat birikimini tetiklemektedir. Bu durumdan etkilenebilecek ve bu koşullara yatkın kişilerde ayrıca nörodejeneratif hastalıkları da tetikleyebilmektedir. Bir başka şekilde glutamat birçok nörodejeneratif hastalıklarda görülen eksitotoksiste ile ilişkilendirilebilir (Erhardt S., Schwieler L et l.; 2017).

Glutamat birikimi bey ne nasıl zarar verebilir?

Glutamatın nörotoksik etkisi eksitator etkisiyle ilişkilidir. Nöronal dejenerasyon; glutamat reseptörlerinin fazla salgılanmasından kaynaklanabilir. Çünkü birçok nörodejeneratif hastalıkta eksitotoksiste programlı hücre ölümü ile bağlantılıdır. iGlu (inhibitör glutamat) reseptörlerinin nörodejeneratif hastalıklarda rolü oldukça fazladır. Spesifik iGlu reseptörleri hücre ölüm sürecine aracılık etmektedir. iGlu reseptörleri tarafından oluşturulan Ca^{++} iyonunun aşırı yüklenmesi nörodejenerasyonda önemli role sahiptir. iGlu reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nekrozis ya da apoptozis aracılığı ile nöronlarda ölüme yol açmaktadır. Apoptozis; yetersiz glutamat iletimi nedeni ile immatur nöronlarda meydana gelen dejenerasyon sonucu oluşmaktadır. iGlu reseptörleri apoptozisi aktive edebilir. Apoptotik hücre ölümü kaspaz aktivasyonu, kromatin yoğunlaşması, DNA ve

hücre membran hasarı ile ilişkilidir (Özdemir O, 2016). Çok fazla glutamat zarar vermektedir. Israrlı ve aşırı glutamat aktivasyonu nekroz ve apoptozise neden olarak nöronal hasara yol açar. Glutamat nörotransmitter eksitotoksiste Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) strok ve yaşlanmaya bağlı görülen bellek bozuklukları gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda suçlanmaktadır. Travmatik beyin hasarı (TBI) olan kişilerde, multipl skleroz (MS) ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi belirli nörodejeneratif hastalıkları olan kişilerde glutamat birikimi sıklıkla bulunmaktadır. Aşırı glutamatın nöronların dışında birikmekte ve bu birikim merkezi sinir sistemindeki astrositler tarafından düzenlenmektedir. Astrositler, nöronların dışından fazla glutamatı uzaklaştırmak ve onu hücrelerin enerji için kullandığı glutamin adı verilen daha az zararlı bir maddeye dönüştürmek için glutamat taşıyıcı (GLT-1) kullanmaktadırlar.

Toxoplasma gondii GLT-1'i inhibe ederek glutamatı artırmaktadır. Sonuç olarak parazit; GLT-1'in düzgün bir şekilde eksprese edilmesini önleyerek, glutamat birikimine ve nöronların yanlış iletişimine neden olur. Bu durumda nöronal ölüme ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilmektedir.

Son yıllarda artan sayıda çalışma, *T. gondii* ile enfekte bireylerde ruhsal hastalıkların daha fazla olduğuna ve bazı durumlarda toxoplasmosis kemoterapisi ile prognozu iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Celik T, 2010). Türkiye'de toxoplasmosis seropozitifliğinin yüksek olması nedeniyle serebral toxoplasmosis'in nörolojik semptomlara ek olarak bazı nörolojik hastalıklara yol açabileceği hipotezine odaklanmıştır.

Parkinson Hastalığı ve *Toxoplasma gondii*

Son yıllarda, çeşitli çalışmalar Toxoplasmosis psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar için potansiyel bir risk faktörü olarak rolü araştırılmaktadır. (Mahami Oskouei M, 2016). Beyindeki parazit kistlerinden metabolitlerin salınmasına bağlı olarak davranış değişikliklerine, enfeksiyon ve ensefalite neden olabilmektedir. Doku kistleri merkezi sinir sistemini özellikle de limbik sistemi doğrudan etkileyebilir. Norepinefrin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin konsantrasyonlarını değiştirebilir (Celik T, 2010). Bu değişikliklerin doğrudan beyin hücrelerindeki *T. gondii* enfeksiyonuna mı bağlı olduğu yoksa karmaşık nöroimmüno endokrinolojik etkileşimlerin bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Şizofreni üzerine yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında meydana geldiği düşünülen fazla dopaminin, etkilenen kişi tarafından değil de *T. gondii* sebebiyle arttığı ileri sürülmüştür (Henriquez SA, 2009).

Parkinson hastalığı (PH), kronik progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. İkinci sırada en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir ve

nedeni bilinmeyen multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir (Akbayır E, 2017). Genel olarak 40 yaş üzeri insanlarda özellikle yaşlılarda görülmektedir. Birçok araştırmacı PH nedenleri arasında serbest radikaller, hızlandırılmış yaşlanma, çevresel toksinler ve genetik yatkınlık gibi birkaç faktörün söz konusu olduğuna inanmaktadır (Akbayır E, 2017).

PH; bazal ganglionlardan başta substansia nigra olmak üzere diğer beyin sapı pigmentli nöronlarını da etkileyen yavaş ve ilerleyici bir dopaminerjik nöron dejenerasyonudur. Nöronal dejenerasyona; anormal protein kullanımı, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, eksitotoksisite ve apoptotik süreçler dahil olmak üzere çeşitli moleküller ve hücreler neden olmaktadır. Patogenizinde nöronal kaybın sebebi ve protein inklüzyonlarının rolü tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak bazal gangliyonların talamus üzerindeki inhibitör etkilerinin artmasıyla ortaya çıktığı genel olarak kabul edilmektedir. Substantia nigra'nın pars kompakta bölgesinde yer alan nöromelamin dolgulu nöronların ilerleyici dejenerasyonu ile nigrostriatal dopamin yolundaki dopaminin azalmasına ve sonuç olarak bazal ganglionlar arasındaki dengenin bozulmasına neden olmaktadır (Holliman RE, 1997). PH için bir neden ararken, dikkatin çoğu beyin substantia nigra ve locus coeruleus olarak adlandırılan bölgelerine odaklanmıştır (Montaya JG, 2002) Sonuçta PH beyin sapındaki bir dizi dopamin üreten sinir hücresinin çekirdeklerinin dejenerasyonundan kaynaklanmaktadır.

Dopamin, motor nöronları uyaran bir nörotransmitterdir. Dopamin üretimi tükendiğinde, motor sistem sinirleri hareket ve koordinasyonu kontrol edemez. Hastalarda klinik semptomlar belirginleşinceye kadar dopamin üreten hücreler %80'nini veya daha fazlasını kaybetmiştir. PH, dopamin tükenmesinin sonucu olduğu düşünülen bir hastalıktır.

Toxoplasma gondii genomunun, potansiyel olarak dopamin ve/veya serotonin biyosentezini doğrudan etkileyebilecek 2 aromatik amino asit hidroksilaz içerdiği bilinmektedir ve enfekte farelerin ve insanların beyininde artan dopamin seviyelerine ilişkin doğrudan ve dolaylı etkisi olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH, 2007; Akyol A, Bicerol B, Ertug S, Ertabaklar H. 2007; Koseoglu E, Yazar S, Koc I. 2009).

Toksoplazmozun PH için olası bir koruyucu rolü olabileceği öne sürülebilir. Bununla birlikte, *Toxoplasma* yaşam döngüsünün hangi aşamasında dokularda dopamin ürettiği ve bu formun toksoplazmozun latent aşamasında nöral dokularda var olup olmadığı açık değildir. İnsanlarda, *T. gondii* kistlerinin, enfekte bireyin yaşamı boyunca beyinde var olduğu ancak rutin post-mortem incelemelerde nadiren bildirilmektedir (Celik T, 2010). *T. gondii* enfeksiyonu olan farelerde, en azından bazı türlerde, nöro-

lojik dokudaki kist sayılarının zamanla azalabildiği ve dopamin değişiminden kalırken homovalinik asit düzeylerinde %40 artış gibi nörokimyasal değişiklikler meydana geldiği belirtilmektedir (Novotná M, 2005).

T. gondii'nin doku kistleri tüm beyin bölgelerinde bulunabilir ve *T. gondii* nörolojik hasara yol açabilir. Parazitin yol açmış olduğu enfeksiyonunun PH ile ilişkisi olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Bu nedenle *T. gondii* doku kistleri ve oluşturduğu hasarlar PH yol açabilir. Ancak bilinen şu ki; *T. gondii* enfeksiyonu beyinde dopamin üretimini artırmaktadır (Kamerkar S, Davis PH, 2012; McConkey GA, Martin HL, Bristow GC, et al. 2013; Martin HL, Alsaady I, Howell G, et al. 2015; Alvarado-Esquivel C, 2017). Bu nedenle yapılan bilimsel çalışmalar sonucuna göre; *T. gondii* ile PH arasındaki ilişki hala çelişkilidir. *T. gondii* enfeksiyonunun, insanlarda ki evrimi, etkisi ve her formunda ki serotonin, gama-aminobütirik asit (GABA), glutamat ve dopamin gibi nörotransmitterler üretme yeteneği hakkında çalışmaların devam edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca PH'da, özellikle beyin apsesi olanlarda, ölümden önce ve sonra *T. gondii* seropozitifliğinin araştırılması da önerilmektedir. *T. gondii* ile PH arasında ki negatif korelasyon düşünüldüğünde PH'nın tedavisi için uygun olup olmadığı soruları gündeme gelmekte ve bu yaklaşımlar doğrultusunda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir (Mahami Oskouei M, Hamidi F, 2016 Sep; Bayani M, 2019).

Alzheimer Hastalığı ve *Toxoplasma gondii*

Alzheimer hastalığı (AH), beynin korteksinde ve hipokampusta geri dönüşümsüz nöron kaybıyla sonuçlanan önemli nörodejeneratif hastalıklardan biridir ve tüm demans vakalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır (Bayani M, 2019; Guttmacher AE, 2003). Epidemiyolojik olarak hastalık sanayileşmiş ülkelerde 65 yaş üzerinde ki kişilerde yaklaşık %7, 80 yaş üzeri kişilerde ise %40 oranında bulunmaktadır (Dalimi A, Abdoli A, 2012). Gelecekte insanlar için bir tehdit olarak görülen AH; ilerleyici bir beyin hastalığı olup bilişsel işlevlerin, davranışsal becerilerin kaybı, kişinin günlük yaşam ve aktivitelerinde bozulma ile karakterizedir. Beyin parankimindeki nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar, AH'nın nöropatolojik belirtileridir. Beynin farklı bölgelerinde, özellikle medial temporal lobun alt yapılarında nöronal hücrelerin kaybı veya dejenerasyonu ile birlikte ortaya çıkar (Kusbeci OY, 2011).

Alzheimer hastalığının genel sebeplerinin neler olduğu ve etiyolojisi hala net değildir. Ancak hastalığın ortaya çıkışında risk faktörü olarak değerlendirilen ve gelişiminde rol oynayabileceği düşünülen; ilerleyen yaş, down sendromu, geçmişte yaşanan travmalar, genetik yatkınlık, uyku düzeni bozuklukları, hareketsizlik, yetersiz, dengesiz ve sağlıklı beslenmek, sigara kullanmak, hipertansiyon ve yüksek kolesterol gibi olası se-

bepler sayılabilir. Epidemiyolojik çalışmalara göre Alzheimer etiyojisinin bazı risk faktörleri tespit edilmiş ve tanımlanmıştır (Alonso R, 2013). Bu hastaların beyin dokusunda bakteri, virüs gibi çok sayıda patojen enfeksiyon ajanı olarak tanımlanmıştır (Bu X, 2016). Çeşitli enfeksiyon ajanları ile AH arasındaki ilişki araştırılmaktadır. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Borelli burgdorferi*, CMV (Cytomegalovirus) ve HSV tip I (Herpes simpleks virüs) gibi çeşitli enfeksiyon ajanlar, Alzheimer etiyojisinde bilinen risk faktörleridir ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayabilirler. Meta-analiz çalışmalarına göre AH'nın insidansının spiroket enfeksiyonu ile birlikte on kat ve *C. pneumonia* ile beş kat ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bu X, 2016).

Toxoplasma gondii'nin; konjenital beyin disfonksiyonu ile ilişkili ve nörotropizm ile karakterize bir protozoon olması nedeniyle, davranış değişiklikleri veya nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkili çalışmalar ön plana çıkmıştır. Çalışmalara göre şizofreni gelişimi için bir risk faktörü olduğu iddia edilmektedir. *T. gondii*'nin nörodejeneratif bozuklukların etiyojik ajanı olarak rolü hala tartışılmakta ve ilgi çekmektedir.

Toxoplasma gondii, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda yer alan önemli bir enfeksiyon ajanı olabilir. *T. gondii* ile nörodejeneratif hastalıklar arasında ki ilişki ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır ancak yapılan çalışma sonuçları birbirinden farklı yorumlanmaktadır.

Toxoplasma gondii nörotropik bir protozoon olup tercihen beyin ve kasta doku kistleri şeklinde bulunduğunu biliyoruz. Bradizoitler beyinde özellikle serebral korteks, bazal gangliyonlar, hipokampus ve amigdala'da yoğunlaşmaktadır. Nöropatolojik çalışmalarda beyindeki toxoplasmosis'in patojenik mekanizmasını açıklayan çeşitli teorik modeller değerlendirilmiş ve çalışılmıştır. Bu teoriler, *T. gondii*'nin nöronları, glial hücreleri, astrositleri etkileyebileceği, nörotransmitter maddelerin anormal sentezine, nöroinflamasyona neden olabileceği ve konak davranışını değiştirebileceğidir. Serebral toxoplasmosis'in AIDS ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda bunamaya yol açmaktadır (Nayeri Chegeni T, 2019 Bayani M, 2019).

Nöroinflamasyon; PH, AH, multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. AH' nın patogeneğinde nöroinflamasyon reaksiyonlarını artıran mikrogiliaların aktivasyonudur. Mikroglia ve astrosit beyin hücreleri; immün sistemin nörodejenerasyon üzerindeki koruyucu ve zararlı iki karşıt etkisini düzenlemektedir. Nöroinflamasyonun zararlı proinflamatuvar moleküller üreterek nöronal dejenerasyonun ilerlemesine neden olabileceği düşünülmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalara göre AH' nın beyinlerinde; interlökin 6 (IL-6), interlökin 18 (IL-18), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) gibi sitokinlerin sentezi artmaktadır. IL-1, IL-6, TNF- α gibi

proinflamatuar sitokinler mikroglia ve astrositler tarafından salgılanmaktadır. Mikroglialar; fagositoz yoluyla A β kümeleşmesini azaltırken aynı zamanda uzamış mikroglia aktivasyonu proinflamatuar sitokin salınımını gerçekleştirerek inflamatuvar reaksiyonunu başlatarak AH' nın ilerlemesine neden olmaktadır. Bu süreç de nöronal hasar daha çok artmaktadır (de Barros J.L.V.M., 2017). Kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olan A β endotel toksisitesi ve artmış monosit adezyonu AH' da nöroinflamasyonu ortaya çıkaran diğer bir patolojik durumdur. TNF- α , IL-1 β , IL-17A gibi inflamatuvar sitokinler de kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olabilmektedir.

Toxoplasma gondii beyin parankimasını istila eder ve sıklıkla subkortikal beyaz cevher ve bazal ganglionlarda bulunur (Nath A, Sinai AP, 2003). Yapılan in-vitro çalışmalara göre takizoitler; mikroglia, astrosit ve nöronları istila etmektedir. *T. gondii*; glial hücrelerin, özellikle astrositlerin nöropatolojik olarak seçici bir şekilde etkilemektedir (Nath A, Sinai AP, 2003 İnsanlarda, hücre içi takizoitler; apoptoz, antimikrobiyal efektör mekanizmaları ve immün sistem hücrelerin olgunlaşması ile ilgili çeşitli sinyal iletim yollarını manipüle ettiği bilinmektedir. Takizoitler, konakçı hücrelerde bradizoitlerden daha belirgin inflamatuvar sitokin tepkilerini indüklemektedir.

T. gondii enfeksiyonuna yanıt olarak üretilen sitokinler arasında en önemlisi IFN- γ 'dır. Akut enfeksiyon evresi sırasında takizoitlerin çoğalması, IFN- γ 'ye bağımlı, hücre aracılı bağışıklık tepkileri ve daha az derecede humoral bağışıklık tarafından baskılanır. IFN- γ 'nın ana kaynağı, enfeksiyondan sonra beyne sızan T hücreleridir. Bu lenfosit popülasyonu tarafından IFN- γ üretimi, enfeksiyonun yeniden aktivasyonunu önlemek için gereklidir (Kusbeci OY, 2011).

MSS'de, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri olan mikroglia, enflamatuar süreçte önemli bir rol oynar. Nöral parankim için ilk savunma mekanizmasını oluşturmaya rağmen, mikrogliaların kontrolsüz aktivasyonu, enflamatuar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6), NO, PGE2 gibi çeşitli maddeleri serbest bırakarak nöronlar için doğrudan toksik olabilmektedir. In-vitro koşullarda IFN- γ ve IL-1 β tarafından aktive edilen insan astrositleri NO üretimiyle takizoit replikasyonunu inhibe etmektedir.

Sonuçta AH'da bir inflamatuvar yanıtın kanıtı, mikroglia morfolojisi ve astroglizdaki değişiklikleri içerir. Ayrıca mikroglia çevreleyen plaklar, MHC sınıf II, Cox-2, MCP-1, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 dahil olmak üzere aktivasyon belirteçleri ve proinflamatuar mediatörler için pozitifdir (Glass CK, 2010). Bu durumu destekleyen çalışmalara göre AH'da kronik toxoplasmosis'in varlığının daha yüksek olduğu ve bu nedenle AH'nın patogenezinde nörojenik inflamasyon kavramını destekleyebileceği ifade edilebilmektedir.

AH'da *T. gondii* tarafından salınan nörotransmitterlerin rolü

Dopamin, asetilkolin ve glutamat dahil olmak üzere bazı nörotransmitterler AH'nın etiyojisinde önemli bir rol oynar. Bu nörotransmitterlerin miktarları AH'da azalır (Parlog A, Schlüter D, Dunay I.R. 2015; Nayeri Chegeni 2019). IFN- γ , *T. gondii* enfeksiyonu sırasında salgılanan enflamatuar bir sitokindir ve dopamin üreten nöronları yok etmektedir. Beynin dopaminerjik hücrelerinin iç kısımları esas olarak hareket fonksiyonları, motivasyon ve çalışma belleği ile ilgilidir. Ayrıca, *T. gondii*'ye karşı üretilen sitokinler, dopamin sentezinin azalmasıyla beyin farklı bölgelerinde dopamine erişimini de azaltır. *T. gondii* ile ilgili in-vivo çalışmalarda D1-benzeri dopamin reseptörlerinin dopamin yolağı içindeki genlerin azalmış ekspresyonuna neden olmaktadır.

Toxoplasma gondii dopamin sinyaliye yol açtığı gibi mikro-ribonükleik asitler-132'nin (miR-132) ifadesini değiştirerek dopamin sinyalini bozabilir. Nöronal migrasyon ve farklılaşmanın düzenlenmesi, sinaptik esneklik ve yetişkin nörojenez gibi sinir sisteminin çok sayıda mekanizması miRNA'lar tarafından düzenlenir. miR-132 ekspresyonunun düzensizliği insanlarda ve hayvanlarda AH ile ilişkilendirilmektedir. miR-132'i kronik enfeksiyonda azalırken akut enfeksiyon sırasında artmaktadır. *T. gondii*'nin kronik enfeksiyonu; glial hücrelerde glutamat nörotransmitterin ekspresyonunu azaltır ve hücre dışı glutamat artışına neden olmaktadır. Hafıza ve öğrenmede rol oynayan glutamat fonksiyonun daki bu değişiklikler aynı zamanda AH'nın patogeneğinde de büyük önem taşımaktadır (Nayeri Chegeni T, 2019; Xiao J, 2014; Li Y, 2015; Dupont CD, Christian DA, Hunter CA, 2012).

AH'nın nedenlerinden biri bozulmuş uzamsal hafızadır ve buna etki edende beyindeki asetilkolinesteraz enziminin artışıdır. *T. gondii* kronik enfeksiyonları beyinde bu enzim seviyesinin artmasına neden olmaktadır. AH'nın ilk semptomlarından biri hafızanın, özellikle uzamsal hafızanın kademeli olarak bozulmasıdır. Bozulmada asetilkolini hidrolize eden zara bağlı asetilkolinesterazın yüksek salınımı sonucu olarak asetilkolin miktarı azalarak AH'nın patolojisini oluşturmaktadır (Nayeri Chegeni T, 2019; Xiao J, 2014; Li Y, 2015; Dupont CD, Christian DA, Hunter CA, 2012).

Toxoplasma gondii enfeksiyonunun neden olduğu sistemik ve lokalize inflamasyon, AH'de nöroinflamasyonu artırır. Bu olağanüstü bulgu, *T. gondii* enfeksiyonu ve AH'nın patofizyolojik mekanizmalarını açıklamaya yönelik yeni bakış açıları sağlayabilir. Konak davranışının modifikasyonu için birçok potansiyel hücre ve moleküler mekanizma tanımlanmış olmasına rağmen, gizli kist oluşumundan etkilenen spesifik hücre tiplerinin ve yollarının anatomik analizi, enfeksiyonun konağın davranışını na-

sıl etkilediğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Muhtemel mekanizmaların daha ileri ve daha iyi analizlerinde kesinlikle değerli ilerlemeler *T. gondii*'nin AH gelişiminde ve yaşlanma ile ilişkili nöroinflamasyonu azaltmak için profilaktik yaklaşımların keşfi, hastalık tedavisinin önlenmesinde ve iyileştirilmesinde yardımcı olacaktır. Ayrıca kemirgenlerde ve insanlarda öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki parazitik değişiklikleri etkileyen potansiyel faktörlerin aydınlatılması için geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte nörodejeneratif hastalıklar ekonomik ve sosyal yük açısından kendisiyle birlikte artırmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların etiolojisinde ve *T. gondii* enfeksiyonları önemli yer almaktadır. Çalışmalara göre konak-parazit etkileşiminde yer alan çok sayıda mekanizmanın ortaya konması toksoplazmosis ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası ilişkinin daha ayrıntılı bir şekilde algılanması için gereklidir. Ayrıca anti-*T. gondii* antikorlarının izlenmesi, enfeksiyonun değerlendirilmesine, uygun ve zamanında tedavinin başlatılmasına yardımcı olabilecektir. *T. gondii* MSS'ne girme, burada kalma ve kronik inflamatuvar yanıtı artırma yeteneği, nöropatogenezi başlatmada ve sürdürmede önemli rol oynamaktadır. İnsanlarda *T. gondii* enfeksiyonunun farklı hastalıklarla olan ilişkisiyle ilgili gün geçtikçe kanıtlar artmaktadır. Ancak bu ilişkiyi anlamlandıracak moleküler mekanizma ve nörofizyolojik değişiklikler hakkında eksiklikler bulunmaktadır. Maruz kalan konakçı hücrelerdeki değişiklikler, özellikle nöronlar içindeki enfeksiyonun kist aşamalarının tam karakterizasyonu ortaya koymak gerekmektedir. Moleküler ve genomik çalışmalarla *T. gondii* tarafından uyarılan ve konakta meydana gelebilecek fizyolojik, psikolojik değişikliklerin haritalanması, bu bozukluğun nasıl oluştuğu konağın nasıl bir yatkınlık gösterdiğini ortaya koymak gerekmektedir.

Nöroinflamasyonun nörodejeneratif hastalıklarda tipik olarak bir başlatıcı faktörü temsil etmese de, mikrogliya ve astrositleri içeren sürekli inflamatuvar cevapların oluşmasına ve hastalığın ilerlemesine neden olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKÇA

1. D, Esenkaya Taşbent F. 2020. Genel Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı ile *Toxoplasma gondii* Enfeksiyonları. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2020;44(2):94-10.
2. Ma J, He JJ, Hou JL, Zhou CX, Zhang FK, Elsheikha HM, et al. Metabolomic signature of mouse cerebral cortex following *T.gondii* infection. *Parasit Vectors* 2019;12:373.
3. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2002. Oct;8(10):634-40.
4. Saygı G. *Toxoplasma gondii* ve Toxoplazmoz. *Temel Tıbbi Parazitoloji.* Sivas: Esnaf Ofset Matbaacılık; 2002.p.71-7.
5. Bayani M, Riahi SM, Bazrafshan N, Ray Gamble H, Rostami A. *Toxoplasma gondii* infection and risk of Parkinson and Alzheimer diseases: A systematic review and meta-analysis on observational studies. *Acta Trop.* 2019 Aug;196:165-171.
6. Zhou, Z., Zhou, R., Li, K., Wei, W., Zhang, Z., Zhu, Y., Luan, R., 2019. The association between *toxoplasma gondii* infection and risk of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res. Int.* 2019.
7. Thompson RC, 2013, Parasite zones and wildlife: One Health, Spillover and Human Activity, *Int J Parasitol*, 43(12-13).
8. Daryani a, Sharif M, Hosseini S, Karimi S, Gholami S, 2010, Serological Survey of *Toxoplasma gondii* in Schizophrenia Patients Referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran *Tropical Biomedicine*, 27(3): 476-482.
9. Carruthers VB, Suzuki Y. Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. *Schizophrenia bulletin* 2007;33:745–51.
10. Howe DK, Honoré S, Derouin F, Sibley LD. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1411-4. 7.
11. Rajendran C, Su C, Dubey JP. Molecular genotyping of *Toxoplasma gondii* from Central and South America revealed high diversity within and between populations. *Infect Genet Evol* 2012; 12: 359-68.
12. Pedersen, M.G.; Mortensen, P.B.; Norgaard-Pedersen, B.; Postolache, T.T. *Toxoplasma gondii* infection and self-directed violence in mothers. *Arch. Gen. Psychiatry* **2012**, *69*, 1123–1130.
13. Daher D, Shaghilil A, Sobh E, Hamie M, Hassan ME, Moumneh MB, Itani S, El Hajj R, Tawk L, El Sabban M, El Hajj H. Comprehensive Overview of *Toxoplasma gondii*-Induced and Associated Diseases. *Pathogens.* 2021 Oct 20;10(11):1351.
14. G.A. McConkey, H.L. Martin, G.C. Bristow, J.P. Webster. *Toxoplasma gondii* infection and behaviour—location, location, location? *J. Experiment Biol.*, 216 (2013), pp. 113-119.
15. Association between *Toxoplasma gondii* infection and psychiatric disor-

- ders in Zhejiang, Southeastern China. Chen X, Chen B, Hou X, Zheng C, Yang X, Ke J, Hu X, Tan F. *Acta Trop.* 2019 Apr;192:82-86.
16. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroimmunomodulation.* 2009;16(2):122-33.
17. Arling T.A., Yolken R.H., Lapidus M., Langenberg P., Dickerson F.B., Zimmerman S.A., Balis T., Cabassa J.A., Scrandis D.A., Tonelli L.H., et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2009;197:905–908.
18. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):150-55.
19. Dalimi A, Abdoli A. Latent toxoplasmosis and human. *Iran J Parasitol.* 2012;7(1):1-17.
20. Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders-overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha).* 2010 Jun;57(2):105-13.
21. Tomruk C, Şirin C, Buhur A, Kılıç DA, Çetin EÖ, Erbaş O, Uyanıkgil Y, 2018. Nörodejeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 4(1),37-43.
22. Blanchard, N.; Dunay, I.R.; Schlüter, D. Persistence of *Toxoplasma gondii* in the central nervous system: A fine tuned balance between the parasite, the brain and the immune system. *Parasite Immunol.* 2015, 37, 150–158.
23. Stibbs H.H. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1985;79:153–157.
24. Tedford E, McConkey G. Neurophysiological Changes Induced by Chronic *Toxoplasma gondii* Infection. *Pathogens.* 2017 May 17;6(2):19.
25. Erhardt S., Schwieler L., Imbeault S., Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology.* 2017;112:297–306.
26. Rommelfanger K.S., Edwards G.L., Freeman K.G., Liles L.C., Miller G.W., Weinshenker D. Norepinephrine loss produces more profound motor deficits than MPTP treatment in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104:13804–13809.
27. Cetinkaya Z, Yazar S, Geçici O, Namlı MN (2007) Şizofreni hastalarında Anti- *Toxoplasma gondii* antikorları—bir Türk örnekleminde ön bulgular. *Şizofreni Boğası* 33:789–791.
28. Yolken R, Dickerson F, Fuller Torrey E, 2009. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol*, 31,706–715.
29. Alipour A, Shohaee S, Mohebbi M, Tehranidoost M, Masoleh FA, Keshavarz H, 2011 *Toxoplasma* infection in schizophrenia patients.
30. Dadak A., Küçük İ., Hamamcı B., Açıkgöz. (2019). Hatay Sağlık Hizmet-

- leri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Yaşlı İstismarına Ve İhmaline Bakış Açıları. *Journal Of Social And Humanities Sciences Research*.
31. Çelik T, Kamisli O, Babur C, ÇevikMÖ, Öztuna D, Altınayar S, 2010. Isthere a relationship between Toxoplasma gondii infection and idiopathic Parkinson's disease? *Scand J Infect Dis*, 42,604–608.
 32. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temino B, Mena-Segovia J, Rodriguez M, Olanow CW, 2008. The basalganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol*, 64, 30–46.
 33. Özdemir O, Güzel Özdemir P. Glutamat Sistemi ve Şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2016; 8(4):394-405.
 34. Mahami Oskouei M, Hamidi F, Talebi M, Farhoudi M, Taheraghdam AA, Kazemi T, Sadeghi-Bazargani H, Fallah E. The correlation between Toxoplasma gondii infection and Parkinson's disease: a case-control study. *J Parasit Dis*. 2016 Sep;40(3):872-6.
 35. Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ. Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi Deneysel Tıp Dergisi | Cilt: 7 | Sayı: 13 | 2017.
 36. Holliman RE. Toxoplasmosis, behavior and personality. *J Infect* 1997;35:105–10.
 37. Montaya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. *J Infec Dis* 2002; 185(Supply 1):S73–82.
 38. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007;33:729–36.
 39. Akyol A, Bicerol B, Ertug S, Ertabaklar H. Epilepsy and seropositivity rates of Toxocara canis and Toxoplasma gondii. *Seizure* 2007;16:233–7.
 40. Koseoglu E, Yazar S, Koc I. Is Toxoplasma gondii a causal agent in migraine? *Am J Med Sci* 2009;338:120–2.
 41. Novotná M, Hanusova J, Klose J, Preiss M, Havlicek J, Roubalová K, Flegel J. Probable neuroimmunological link between Toxoplasma and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. *BMC Infect Dis* 2005;5:54.
 42. Kamerkar S, Davis PH. Toxoplasma on the brain: understanding host-pathogen interactions in chronic CNS infection. *J Parasitol Res* 2012;2012:589295.
 43. Martin HL, Alsaady I, Howell G, et al. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience* 2015;306:50–62.
 44. Alvarado-Esquivel C, Méndez-Hernández EM, Salas-Pacheco JM, Ruano-Calderón LÁ, Hernández-Tinoco J, Arias-Carrión O, Sánchez-Anguiano LF, Castellanos-Juárez FX, Sandoval-Carrillo AA, Liesenfeld O, Ramos-Nevárez A. Toxoplasma gondii exposure and Parkinson's disease: a case-control study. *BMJ Open*. 2017 Feb 13;7(2):e013019.

45. Mahami Oskouei M, Hamidi F, Talebi M, Farhoudi M, Taheraghdam AA, Kazemi T, Sadeghi-Bazargani H, Fallah E. The correlation between *Toxoplasma gondii* infection and Parkinson's disease: a case-control study. *J Parasit Dis.* 2016 Sep;40(3):872-6.
46. Guttmacher AE, Collins FS, Nussbaum RL, Ellis CE (2003) Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New Eng J Med* 348:1356-1364.
47. Kusbeci OY, Miman O, Yaman M, Aktepe OC, Yazar S. Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011 Jan-Mar;25(1):1-3.
48. Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rabano A, Carrasco L (2013) Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 41:301-311.
49. Bu X, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH, Xiang Y, Liang CR, Wang QH, Wang X, Cao HY (2014) A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.*
50. Mahami-Oskouei M, Hamidi F, Talebi M, Farhoudi M, Taheraghdam AA, Kazemi T, Sadeghi-Bazargani H, Fallah E. Toxoplasmosis and Alzheimer: can *Toxoplasma gondii* really be introduced as a risk factor in etiology of Alzheimer? *Parasitol Res.* 2016 Aug;115(8):3169-74.
51. Nayeri Chegeni T, Sarvi S, Moosazadeh M, Sharif M, Aghayan SA, Amouei A, Hosseini Z, Daryani A. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk factor for Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2019 Dec;137:103751.
52. de Barros J.L.V.M., Barbosa I.G., Salem H., Rocha N.P., Kummer A., Okusaga O.O. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017;209:59-65.
53. Nath A, Sinai AP. Cerebral Toxoplasmosis *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5:3-12
54. Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration *Cell.*2010;140:918-934.
55. Parlog A., Schlüter D., Dunay I.R. *Toxoplasma gondii*-induced neuronal alterations. *Parasite. Immunol.* 2015;37(3):159-170.
56. Xiao J., Li Y., Prandovszky E., Karuppagounder S.S., Talbot C.C., Jr., Dawson V.L. MicroRNA-132 dysregulation in *Toxoplasma gondii* infection has implications for dopamine signaling pathway. *Neuroscience.* 2014;268:128-138.
57. Li Y., Kannan G., Pletnikov M.V., Yolken R.H., Xiao J. Chronic infection of *Toxoplasma gondii* downregulates miR-132 expression in multiple brain regions in a sex-dependent manner. *Parasitology.* 2015;142(4):623-632.
58. Dupont C.D., Christian D.A., Hunter C.A. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin. Immunopathol.* 2012;34(6):793-813.



BÖLÜM 2

OSTEOPOROZ TANISINDA DENTAL RADYOGRAFİLERDE FRAKTAL ANALİZİN KULLANIMI

Berrin ÇELİK¹

1 Dr. Öğretim Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0002-3602-2354

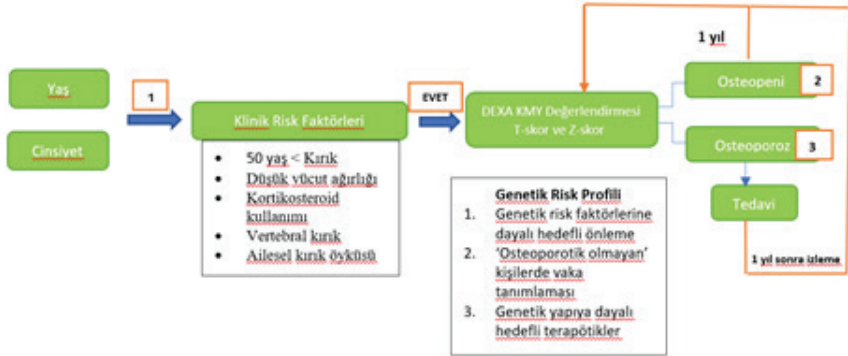
Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ile kemiğin mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılanlığında ve kırık riskinde artışa neden olan bir kemik hastalığıdır (AJM, 1993). Yaşlılarda en sık görülen metabolik hastalıklardan biridir ve menopoza sonrası kadınların yaklaşık %30'unu etkilemektedir (Lenchik & Sartoris, 1997). Az gelişmiş ülkelerde postmenopozal kadınlar nüfusun %5-8'ini oluştururken, gelişmiş ülkelerde ise bu oran nüfusun %15'inden fazlasını oluşturmaktadır (WHO, 1996). Dünya da menopoza ve postmenopozal kadın nüfusunun, her yıl 47 milyon yeni vaka ile 2030 yılına kadar 1,2 milyara çıkması beklenmektedir (Hill, 1996; WHO, 1996). Osteoporoz ve oluşan kırıkların tedavisi, hastalığın önlenmesinden daha zor ve maliyetlidir. Bu nedenle, risk altında olabilecek ve önleyici müdahalelerden kimlerin yararlanabileceğini belirlemek için çeşitli sağlık hizmetleri müdahaleleri önerilmiştir (Espalargues ve ark., 2001).

Hastalığın gelişimi kalsiyum, östrojen eksikliği ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Osteoblastların osteojenik aktivitesi ile osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonu arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak doku mikromimarisinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun sonucunda süngerimsi yapıdaki kemik demetlerinin sayısı azalarak kemiklerde hasar ve kırılma riskini artırmaktadır. Bu durum en çok omurganın torakolomber bölümünü etkilemektedir (Downey & Siegel, 2006; Dempster ve ark., 2021).

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından (WHO, 1994), hastalarda osteoporozun taranması, kırık riskinin değerlendirilmesi ve hasta takibinin yapılabilmesi için tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, birim hacim (hacimsel yoğunluk, g/cm³) veya birim alan başına (alan yoğunluğu, g/cm²) kemik kütlesi miktarı olan 'Kemik Mineral Yoğunluğu' (KMY) ölçümüne dayanmaktadır (AJM, 1993). Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen ve en sık kullanılan yöntem çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA)'dır. Menopoz yaşına gelen tüm kadınlara önerilmektedir (Vijay, 2015). Osteoporoz tanısında, DEXA sonuçlarına göre T ve Z skorları kullanılmaktadır. T-skoru, genç ve sağlıklı yetişkin popülasyonunun ortalamama kemik mineral yoğunluğu ile değerlendirme yapılan kişinin kemik mineral yoğunluğu arasındaki farkı standart sapma (SD)'sını verir. Z-skoru, aynı cinsiyet ve yaş grubundaki ortalama kemik mineral yoğunluğu ile değerlendirme yapılan kişinin kemik mineral yoğunluğu karşılaştırılmasıdır (Erdem, 2012; Lewiecki, 2021). Buna göre tetkik yapılan kişinin femur boynu KMY T Skoru -2.5 SD daha altındaysa osteoporoz teşhisi konulur. ise KMY'nun T skorunun -1 ile -2.5 SD aralığında olduğu durum düşük kemik kütlesi veya osteopeni olarak tanımlanır (Franciotti ve ark., 2021) (Tablo 1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Osteoporoz İçin Belirlediği Tanı Kriterleri (WHO,1994)	
Normal	Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamasına göre standart sapmanın -1 ve üzerinde olması (T-skor $\geq -1,0$)
Osteopeni	Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamasına göre -1 ile -2.5 standart sapma arasında olması ($-1 > \text{T-skor} > -2,5$)
Osteoporoz	Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamasına göre -2.5 standart sapma ya da daha düşük olması (T-skor $\leq -2,5$)
Yerleşik Osteoporoz	Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamasına göre -2.5 standart sapma ya da daha altında olması ve ek olarak bir veya daha fazla osteoporotik kırık olması (T-skor $\leq -2,5$)

Yaşlı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar veya kanser gibi daha fazla dikkat çeken ek hastalıklar görülebildiğinden, ancak yüksek risk taşıyan kişilerde osteoporozun erken teşhisi için tarama ön plana çıkmaktadır (Şekil 1). Osteoporozda kemik kaybı sinsi bir şekilde gerçekleştiğinden ve başlangıçta asemptomatik olduğundan, çoğu hastada ilk klinik kırık meydana geldikten sonra teşhis edilebilmektedir (Unnanuntana ve ark., 2010; Vestergaard ve ark., 2005). Bireyin osteoporoz riskinin erken belirlenmesi, ilk kırığın önlenmesi için oldukça önemlidir. Osteoporoz tedavisindeki amaçta daha fazla kırık oluşumunun önlenmesidir (Rachner ve ark., 2011). Bu hastalıkla ilgili maliyetler, nüfusun yaşlanmasıyla birlikte artma eğiliminde olduğundan (Atik ve ark., 2006; Marinho ve ark., 2014) düşük KMY olan bireyleri özellikle de kırık riski daha yüksek olanları belirlemek oldukça önemlidir (Høiberg ve ark., 2016) (Şekil 1).



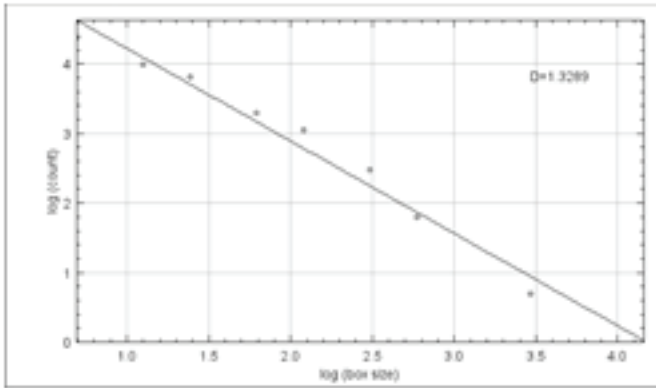
Şekil 1: Risk faktörleri ve klinik yaklaşım. KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu; DEXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (Marcus ve ark, 2013)

DEXA taramaları genellikle daha düşük radyasyon dozu, daha iyi hassasiyet ve kullanım kolaylığı ile karakterize oldukları için kullanılır (Lencihik ve Sartoris, 1997). Ancak, bu gelişmiş görüntüleme teknikleriyle ilişkili maliyetler, tarama muayeneleri için kullanışlılığını sınırlamaktadır (White ve Rudolph, 1999). Ayrıca DEXA osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilse de değişmiş kemik kalitesini değerlendirirken etkinliği sınırlıdır (Høiberg ve ark., 2016; Nakamoto ve ark., 2003). İdeal olarak iskeletin klinik değerlendirilmesi, mikromimari de bozulma gibi diğer anormallikler iskeletsel kırıklara katkıda bulunabileceğinden dolayı kemiğin diğer özelliklerini de kapsamalıdır. Bu yüzden kemik mineral yoğunluğu tek başına bu değerlendirmeyi sağlayamaz. Örneğin bifosfonatlarla uzun süreli tedavi gören hastalarda osteoporotik ve kalça kırıklarında azalma olmasına rağmen atipik femur kırığı riskinde artış görülmektedir. Bu yüzden osteoporotik kırıkları olan ve olmayan hastaların KMY skorlarında benzerlik olabilmektedir (Ott ve Heckbert, 2020). Bu nedenle tek başına KMY osteoporoz tanısında veya tedavilerin etkilerinin izlenmesinde, kırık riskinin tahmin edilmesinde optimal bir indeks olmayabilir (Pazianas ve ark., 2014). Bu nedenle trabeküler yapıların ve kortikal kemiğin daha iyi değerlendirilmesi için çeşitli tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Vesterby ve ark., 1991; Wallach ve ark., 1992; Dalstra ve ark., 1993).

Kemik gücünün (sağlamlığının) belirlenmesinde kemik kütesine ek olarak kemik mimarisinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Sanchez-Molina ve ark., 2013). Kemik mimarisi, trabeküler yapı, kemik plakaların alanı, trabeküllerin çevresi, kemik ve ilik bölgelerinin sayısı, trabeküllerin kalınlığı, trabeküler arası boşluğun varlığı (porozite) ve kemik fraktal boyutu da dahil olmak üzere bir dizi ölçü ile karakterize edilebilir (White ve Rudolph, 1999). Kemik mimarisinde meydana gelen değişiklikler, osteoporoz ve kırık riskinin değerlendirilmesinde bilgi vermektedir. Radyografiler kullanılarak kemiğin trabeküler yapısı görüntülendiğinde kendine benzeme özelliği göstermesi nedeniyle fraktal yapı karakterine sahiptir (Arşan ve Özcan, 2017). Fraktal, “kırılmış” veya “parça” anlamına gelen Latince “fraktus” kelimesinden türetilmiştir. Fraktal yöntemi geleneksel geometriden farklıdır ve benzer formları çeşitli ölçeklerde değerlendirmek için kullanılmaktadır (Sánchez ve Uzcátegui, 2011). Fraktal geometri, karmaşık kendine benzer şekilleri karakterize etmek için nicel bir araç sunar ve uygulanabilirliği burada yatmaktadır. Öklid tamsayı boyutlarında bir noktanın boyutu sıfırdır, bir çizginin boyutu 1, bir karenin boyutu 2 ve bir küpün boyutu 3’tür. Fraktal boyutlar ise genellikle kesirli sayılardır, ancak tamsayı değerleri de alabilirler. Fraktal ve fraktal olmayan nesnelerin FB’ünü hesaplamak mümkündür. Tek bir çizginin fraktal boyutu hesaplanırsa öklid boyutuyla aynı olan 1 değeri elde edilirken, Von Koch eğrisinin fraktal boyutunu hesaplanırsa 1,26 elde edilir. Bu kesirli değer bize von Koch eğrisinin çok karmaşık olduğunu, fraktal boyutunun

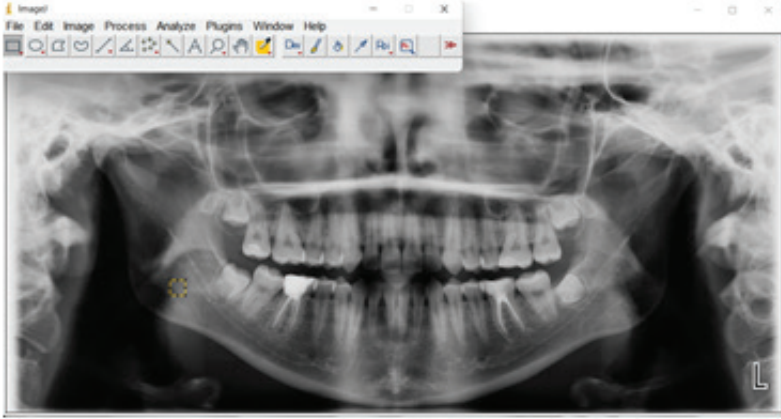
1'den (tek bir doğru) fazla, ancak 2'den (bir düzlem) küçük olduğunu ifade etmektedir (Sánchez ve Uzcátegui, 2011).

Fraktal analiz (FA), düzensiz ve karmaşık şekilleri tanımlayarak analiz eden matematiksel bir yöntemdir (Franciotti ve ark., 2021). Bu yöntemin nicel sonucu 'fraktal boyut' (FB) olarak tanımlanmaktadır (Sener ve ark., 2015; Güngör ve ark., 2016). Du bois Reimond'un sürekli ayırt edilemeyen fonksiyonlar kavramını ilk kez tanıttığı 1875'ten bu yana fraktal analiz daha da geliştirilerek araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır (Geraets ve van der Stelt, 2000). Fraktal boyut, dijitalleştirilmiş görüntülerden hesaplanabilir, ancak bu görüntülerin önceden işlenmesi gereklidir. White ve Rudolph (1999) medikal görüntüler üzerinde trabeküler kemiğin morfolojik özelliklerini ölçen ve ücretsiz olarak kullanılabilen bir bilgisayar program ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>)'i tanımladılar. Çalışmalarında yazarlar, trabeküler kemiğin fraktal boyutunu hesaplamak için görüntü standardizasyonunun adımlarını detaylandırmışlardır. Yazarlar tarafından anlatılan görüntü işleme adımları uygulandıktan sonra, güç spektral yoğunluğu, üçgen prizma yüzey alanı, battaniye yöntemi ve yoğunluk farkı ölçekleme veya variogram gibi çeşitli fraktal boyut hesaplama yöntemleri kullanılabilir (Bowowska ve ark., 2015). Ancak kolay erişilebilir olduğu düşünülen kutu sayma (box-counting) algoritması en sık kullanılan yöntemdir (Leite ve ark., 2015). Bu algoritmada kutular içeren kılavuz, incelenecek alandaki trabeküler alana yerleştirilir ve trabeküler kemiğin bulunduğu kutular sayılır. Kutu sayısı ve kutu boyutuna göre logaritmik bir ölçek çizilir ve grafikteki noktalara denk gelen doğrunun eğimi fraktal boyut değerini verir (Arsan ve Özcan, 2017) (Şekil 2). Bu teknolojik ilerleme, yüksek standartlı görüntülere erişimi kolaylaştırır; böylelikle dijital görüntüler, kemik mikromimarisinin nicel değerlendirmesi için mevcut olan yüksek hassasiyetli bir görüntü modalitesi sağlar (Kavitha ve ark., 2015).



Şekil 2: ImageJ programında logaritmik ölçek. Log (count): Kutu sayısı, log (box size): Kutu boyutu, D: Fraktal boyut

Fraktal boyut, radyasyon dozundan ve x- ışının projeksiyon açılmasından etkilenmektedir. Ancak fraktal boyutun hesaplanmasından önce uygulanan görüntü ön işlemesi ve ilgili bölge seçimi (region of interest:ROI) (Şekil 3) (şekil, boyut ve seçilen alan) nihai sonuçları etkileyebilmektedir (Shrout, Hildebout ve ark., 1997; Shrout, Potter ve ark. 1997).



Şekil 3: ImageJ program ile dijital panoramik radyografide ilgili alan (region of interest: ROI) seçimi

Diş hekimliğinde fraktal analiz bir çok alanda kullanılmaktadır (Sánchez ve Uzcátegui, 2011). Bu uygulama alanları, çene kemiği rejenerasyonu (Jurczyszyn ve ark., 2018) ve implant yerleştirme (Mu ve ark., 2013) sonrasındaki trabeküler değişiklikleri ölçmede, implant yüzeylerinin pürüzsüzlüğünün değerlendirilmesinde (Iezzi ve ark., 2011; Perrotti ve ark., 2011), kök kanal tedavisi sonrası endodontik lezyonların iyileşme sürecinin değerlendirmesinde (Huang ve ark., 2013; Yu ve ark., 2019), çürük teşhisinde (Umemori ve ark., 2010), malign ve premalign lezyonları karakterize ve teşhis edilmesinde (Sánchez ve Uzcátegui, 2011; Lucchese ve ark., 2015), bruksizmi olan hastaların mandibula kemik yapısının değerlendirilmesinde (Eninanç ve ark., 2021) kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, diş hekimliğinde FA'nın temel uygulama alanı, çene kemiklerinin morfolojik yapısının ve bunun zaman içindeki olası değişiminin değerlendirilmesidir (Kato ve ark., 2020).

Osteoporozu teşhis etmek için DEXA kullanılarak KMY ölçümü altın standart olarak kabul edilir. Ancak bu tekniğin pahalı olması ve sertifikasyonlu röntgen teknisyeni gerektirmesinden dolayı (Kavitha ve ark., 2015) popülasyon taramasında kullanım için sınırlı kullanılabilirliği vardır (Maricic, 2014; Silva ve ark., 2014). Diş radyografileri ucuzdur ve büyük bir popülasyonda periyodik diş muayeneleri ve kontrolleri sırasında

rutin olarak alınır. Dental radyografiler, minimum ışınlanma süresi veya risk (Alman ve ark., 2012) ile çene kemiğinin kompozisyonu ve durumu hakkında bilgi vermenin yanı sıra düşük KMY veya kemik kırığı riski olan bireyleri tarama şansı sağlayabilir (Franciotti ve ark., 2021). Diş hekimliği pratiğinde, radyografik görüntüler genellikle hekimler tarafından tamamlayıcı muayeneler olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bir hastalıktan veya tedaviden kaynaklanan kemik paternindeki değişiklikleri objektif olarak ölçebilen fraktal analiz gibi yöntemler, klinik ve bilimsel araştırmalar için oldukça önemli ve vazgeçilmezdir (Kato ve ark., 2020).

Kemik fraktal bir dokudur ve FA, osteoporoz da kemik mineral içeriği ve çene kemiği mimarisindeki değişiklikleri saptamak ve ölçmek için ideal non-invaziv bir yöntem olabilir (Franciotti ve ark., 2021). Literatürdeki çalışmalar, kemik mimarisi ile fraktal boyut arasında korelasyon olduğunu ve bu yönteminin trabeküler kemiğin mimarisinin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirmiştir (Arsan ve Özcan, 2017). Osteoporoz vakalarında kemiği değerlendirmek için dental radyografilerde fraktal analiz yöntemi kullanılmıştır (Franciotti ve ark., 2021). Kortikal ve trabeküler yapı radyografilerde farklı gri tonlarında görüntülenmektedir ve fraktal analizde çeşitli görüntü işleme yöntemleri kullanılarak bu gri tonlara göre elde edilen geometride fraktal boyut hesaplanmakta ve böylelikle FB değeri ile kemik iç yapısı karakterize edilmektedir (Arsan ve Özcan, 2017).

Osteoporozun çene kemiklerindeki meydana getirdiği değişiklikleri fraktal analiz ile değerlendiren çalışmalarda, diş hekimliğinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin içinde en çok tercih edilen panoramik radyografiler olmuştur. Bu çalışmalarda sağlıklı hastalar için FB değerleri 1.065-3.19 arasında değişirken osteoporozlu hastalar için ise bu değerler 1.049-3.24 arasında bulunmuştur (Franciotti ve ark., 2021). Osteoporotik postmenopozal kadınlarda fraktal boyut ölçümü için panoramik radyografilerde angulus ve corpus mandibula ile mandibular kanin ve premolar bölgelerin en uygun bölgeler olduğu bulunmuştur (Koh ve ark., 2012; Oliveira ve ark., 2013).

Fraktal analiz, osteoporozlu bireyleri ayırt etmek, kemik kırılabilirliğini ölçmek ve kırık için artan riskleri göstermek için kullanılabilir. Ancak literatürde fraktal boyut ve trabeküler kemik karmaşıklığı arasındaki ilişki ile ilgili birçok tartışma mevcuttur. Bazı bulgular osteoporotik durumda fraktal boyutun arttığını desteklerken, diğerleri hastalıklı durumun trabeküler karmaşıklığı ve fraktal boyutu azalttığını desteklemektedir (Updike ve Nowzari, 2008). Daha düşük bir FB değeri, kemik içindeki boşlukların daha yüksek bir oranda bulunduğunu ve kemik dokusunun daha gözenekli bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Daha yüksek bir FB değeri ise, kemik mimarisinin daha karmaşık ve daha yoğun olduğunu ve kemik içeri-

sinde boşukların daha az olduğunu göstermektedir (Arsan ve Özcan, 2017).

Spinal osteoporozu olan ve olmayan hastaların panoramik radyografilerinde yapılan çalışmada, osteoporotik grupta fraktal boyutun daha yüksek olduğu bulunmuştur, fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve fraktal boyutun, osteoporoz tanısına uygun olmadığı sonucuna varmışlardır. Osteoporoz hastalarında kontrol gruplarına göre daha yüksek FB değerleri bulunmasının osteoporozun trabeküler kemikte artan mikrokırıklarla ilgili olduğu düşünülmüştür (Yaşar ve Akgünlü, 2006). Law ve ark. (1996) tarafından yapılan bir çalışmada osteoporotik kadınlarda ortalama fraktal boyutun normal KMY'na sahip kadınlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Osteoporotik hastalar ile sağlıklı grubun mandibular fraktal boyut değerleri karşılaştırıldığında kemik yoğunluğu az olan osteoporotik hasta grubundaki fraktal boyut değerlerinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Arsan ve Özcan, 2017).

Tosoni ve ark. (2006) perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda fraktal boyut ile azalmış KMY arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken diğer bir çalışmada osteopeni taraması için fraktal analiz yöntemi panoramik radyografiler kullanılarak değerlendirildiğinde FB'un hem erkek hem de kadınlarda osteopeninin taranmasında iyi bir ayırt edici özellik olduğunu ve FB'un geçerli bir tarama aracı olabileceği savunulmuştur (Alman ve ark., 2012).

Görüntüleme yazılımından gelen değiştirilmiş bir pencere seviyesi ve ayrıca panoramik radyografik cihazdan alınan bir dizi parametre nedeniyle trabeküler kemik yoğunluğu panoramik radyograflarda olduğundan daha az tahmin edilebilir. kVp (kilovoltaj pik), ekspoz süresi, mA (miliamper) ve farklı görüntü reseptörleri gibi parametrelerdeki varyasyonların yanı sıra yumuşak doku varlığı trabeküler paternin radyografik değerlendirmesini etkileyebilmektedir (White ve ark., 2000). Panoramik radyografilerde çözünürlüğün periapikal radyografilere göre daha düşük olmasından dolayı daha az detay görüntülenmekte ve yalnızca kalın tüberküller belirlenebilmektedir. Aynı hastanın panoramik ve periapikal radyografilerinden elde edilen fraktal boyut değerleri karşılaştırıldığında, panoramik radyografilerde bu değerlerin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu farklılığa rağmen trabeküler kemik yapısındaki osteoporotik değişikliklerin belirlenmesinde yeterli olduğu belirtilmiştir (Arsan ve Özcan, 2017). Panoramik radyografi, DEXA'dan daha yaygın ve uygun maliyetli bir görüntüleme tekniği olduğu ve tüm maksillomandibular bölgeyi tek bir film üzerinde gösterdiği için, düşük kemik kütlelerinin erken tespitinde kullanılması, osteoporozdan muzdarip olanlara erken tedavinin önemli fayda sağlayacaktır (Oliveira ve ark., 2013).

Orta ve yüksek osteoporoz riski taşıyan bireylerde periapikal radyografiler kullanılarak trabeküler kemik yapı değerlendirildiğinde kemik ya-

pının etkilendiği gösterilmiştir (White ve Rudolph, 1999). Ancak Yaşar ve Akgünlü (2006) tarafından osteoporotik olan ve olmayan postmenopozal kadın hastalarda periapikal radyografilerde hesaplanan fraktal boyut değerleri arasında fark bulunamamıştır.

Kemik yapılarının kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlayan yüksek çözünürlüklü üç boyutlu görüntüleme sağlayan KIBT, diş hekimliğinde ve maksillofasiyal görüntüleme alanında çeşitli kullanımı olduğu için değerlendirme aracıdır. (Referans yok). Yakın zamanda yapılan derleme çalışmasında, KIBT görüntülerinde osteoporozu teşhis etmek için çok az sayıda çalışma olduğu gösterilmiştir (Franciotti ve ark., 2021). Postmenopozal osteoporozlu hastaların (DEXA ile korele edilmiş) konik ışınli bilgisayarlı tomografileri ile fraktal analizin uygulanabilirliğinin değerlendirildiği çalışmada osteoporotik grupta daha yüksek fraktal boyut değerleri gösterilmiştir. DEXA (T-skoru) ile ölçülen fraktal boyut ile lomber omurga KMY'si arasındaki korelasyona bakıldığında, fraktal boyut ile lomber omurga KMY'si arasında negatif anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (Mostafa ve ark., 2016). Yine yapılan bir çalışmada, dekalsifiye edilmiş kemik örneklerinde KIBT kullanarak DEXA ile ilişkisi değerlendirilmiş ve FB ile kemik yoğunluğu arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (Hua ve ark., 2009). Güngör ve ark.'larının (2016) osteoporoz, osteopeni ve osteoporoz olmayan hastalardan aldıkları KIBT görüntülerinde çene kemiği trabeküler yapısından elde edilen fraktal boyutu DEXA değerleriyle karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda maxilla kemik yapısının fraktal boyutu osteoporoz hastalarında daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları KIBT görüntülerinde fraktal analiz ile değerlendirme, osteoporoz ile ilişkili çene kemiğindeki değişimleri destekleyici yönde olduğudur.

Foramen, nazal kavite, maksiller sinüs, diş kökleri, mandibula kondili gibi anatomik yapıların, panoramik radyografların iki boyutlu özelliklerinden dolayı tam olarak görüntülenemediği ve bu yapıların KIBT görüntülerinden yapılacak ölçüm bölgeleri üzerine süperpoze olmadığı düşünülmektedir (Southard ve Southard, 1996; Bollen ve ark., 2001; Bozic ve Ihan Hren, 2006). Ayrıca düşük doz radyasyon, minimum distorsiyon ve gerçek boyutta çalışma imkanı nedeniyle kemik kalitesinin değerlendirilmesinde üç boyutlu ve yüksek çözünürlüklü görüntülerin panoramik görüntülemeye göre daha doğru olduğu düşünüldüğünde görüntüleme yöntemi olarak KIBT ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Güngör ve ark, 2016). Ayrıca yaşlanma ile birlikte implant gereksinimindeki artıştan dolayı, preoperatif planlama için KIBT kullanımını artırmıştır. Bu yüzden KIBT görüntülerinde fraktal boyutu kullanmanın yararlılığını değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Literatür değerlendirildiğinde FB'un osteoporoz tanısında destekle-

yici bir belirteç olarak uygulanması ile tartışmalı bulgular mevcuttur ve osteoporozlu hastaların teşhis edilmesinde dental radyografilerde fraktal boyutu ölçen çalışmaları değerlendiren derleme çalışmasında çalışmaların FB'un osteoporozdan etkilenen hastaları belirlemek için tam olarak kullanılamayacağını göstermiştir (Franciotti ve ark., 2021).

Çalışmalar arasındaki çelişkili bulgular, ROI'lerin boyutu, şekli ve konumu arasındaki farklılıklarla açıklanabilir; farklı görüntü işleme yöntemleri (magnifikasyonu/distorsiyonu kontrol etmede zorluklara yol açabilir), anatomik varyasyonlar, iki boyutlu veya üç boyutlu görüntüleme gibi farklı görüntüleme teknikleri, fraktal boyut ölçümleri için farklı yöntemlerin kullanılması (Chappard ve ark., 2005), kortikal ve trabeküler kemik için tutarlı olmayan fraktal boyut değerleridir (Sindeaux ve ark., 2014). Çalışmalar değerlendirildiğinde fraktal boyut yalnızca aynı uzaysal çözünürlükte radyograflar kullanıldığında güvenilir bir şekilde karşılaştırılabilir (Veenland ve ark. 1996). Ayrıca genç ve yaşlı hastalarda hormonal değişiklikler farklı olduğundan, yaş aralığı fraktal boyut değerlerinin standardizasyonunu etkilemektedir (Olivier ve ark., 2013). Ek olarak, dijital görüntü işlemenin herhangi bir adımının nihai radyografik görüntüyü etkileyebileceğini belirtilmiştir (Van der Stelt ve Geraets, 1991).

SONUÇ

Dental muayeneler rutin olarak yapıldığından ve dental radyografiler bunun ayrılmaz bir parçası olduğundan, dental ortamlarda olası osteoporoz tarama yeteneği büyük önem taşımaktadır. Dental radyografiler noninvaziv ve ucuz olduğundan, elde edilen fraktal boyut değerlerinin güvenilir ve yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olması durumunda, osteoporozun tanısında destekleyici bir araç olarak kullanılabilir. Ancak mevcut çalışmaların heterojenliği, diş radyografilerinden fraktal boyutun hesaplanması için tüm prosedürlerin standardize edilmesi gerekliliğini ortaya koymakta ve bu şekilde ileriye dönük çalışmalar planlanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, Grunwald GK, Lezotte DC, Hokanson JE (2012) Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporos Int* 23(5):1631–1636. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1678-y>
- Atik, O. S., Gunal, I., & Korkusuz, F. (2006). Burden of osteoporosis. *Clinical orthopaedics and related research*, 443, 19–24. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000200248.34876.fe>
- Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG (2001) Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* 30, 270-275.
- Borowska, M., Szarmach, J., & Oczeretko, E. (2015). Fractal texture analysis of the healing process after bone loss. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 46 Pt 2, 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.08.001>
- Bozic M, Ihan Hren N (2006) Osteoporosis and mandibles. *Dentomaxillofac Radiol* 35, 178-184.
- Chappard C, Brunet-Imbault B, Lemineur G, Giraudeau B, Basillais A, Harba R, Benhamou CL (2005) Anisotropy changes in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images. *Osteoporos Int* 16(10):1193–1202. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1829-5>
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993). *The American journal of medicine*, 94(6), 646–650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-e](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-e).
- Dalstra M, Huiskes R, Odgaard A, van Erning L (1993) Mechanical and textural properties of pelvic trabecular bone. *J Biomech* 26(4–5):523–535. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(93\)90014-6](https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90014-6)
- Dempster, D. W., Cauley, J. A., Bouxsein, M. L., & Cosman, F. (2021). *Marcus and Feldman's osteoporosis / edited by David W. Dempster, Jane A. Cauley, Mary L. Bouxsein, Felicia Cosman* (Fifth edition. ed.). Elsevier/ Academic Press.
- Downey, P. A., & Siegel, M. I. (2006). Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*, 86(1), 77-91. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.1.77>
- Eninanç, İ., Yalçın Yeler, D., & Çınar, Z. (2021). Investigation of mandibular fractal dimension on digital panoramic radiographs in bruxist individuals. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 131(5), 600–609. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.01.017>
- Erdem HR. Osteoporozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5:6-10.
- Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Sertoain J,

- et al. (2001). Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*; 12: 811–822.
- Güngör, E., Yildirim, D., & Çevik, R. (2016). Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *Journal of oral science*, 58(2), 185–194. <https://doi.org/10.2334/josnusd.15-0609>
- Geraets, W. G., & van der Stelt, P. F. (2000). Fractal properties of bone. *Dentomaxillo facial radiology*, 29(3), 144–153. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600524>
- Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23:113–127.
- Høiberg, M. P., Rubin, K. H., Hermann, A. P., Brixen, K., & Abrahamsen, B. (2016). Diagnostic devices for osteoporosis in the general population: A systematic review. *Bone*, 92, 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.08.011>
- Hua, Y., Nackaerts, O., Duyck, J., Maes, F., & Jacobs, R. (2009). Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clinical oral implants research*, 20(8), 767–771. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01677.x>
- Huang CC, Chen JC, Chang YC, Jeng JH, Chen CM(2013) A fractal dimensional approach to successful evaluation of apical healing. *Int Endod J* 46(6):523–529. <https://doi.org/10.1111/iej.12020>
- Iezzi G, Aprile G, Tripodi D, Scarano A, Piattelli A, Perrotti V (2011) Implant surface topographies analyzed using fractal dimension. *Implant Dent* 20(2):131–138. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e31820fb171>
- Jurczyszyn K, Kubasiewicz-Ross P, Nawrot-Hadzik I, Gedrange T, Dominiak M, Hadzik J (2018) Fractal dimension analysis a supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. *Ann Anat* 219:83–88. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.06.003>
- Kato CN, Barra SG, Tavares NP, Amaral TM, Brasileiro CB, Mesquita RA, Abreu LG (2020) Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 49(2): 20180457. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180457>
- Kavitha, M. S., An, S. Y., An, C. H., Huh, K. H., Yi, W. J., Heo, M. S., Lee, S. S., & Choi, S. C. (2015). Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 119(3), 346–356. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.11.009>
- Koh, K. J., Park, H. N., & Kim, K. A. (2012). Prediction of age-related osteoporosis using fractal analysis on panoramic radiographs. *Imaging science in dentistry*, 42(4), 231–235. <https://doi.org/10.5624/isd.2012.42.4.231>
- Law, A. N., Bollen, A. M., & Chen, S. K. (1996). Detecting osteoporosis using

- dental radiographs: a comparison of four methods. *Journal of the American Dental Association* (1939), 127(12), 1734–1742. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1996.0134>
- Leite, André & Figueiredo, Paulo & Caracas, Hugo & Sindeaux, Rafael & Guimarães, Ana & Lazarte, Leonardo & De Paula, Ana Patricia & Melo, Nilce. (2015). Systematic review with hierarchical clustering analysis for the fractal dimension in assessment of skeletal bone mineral density using dental radiographs. *Oral Radiology*. 31. 10.1007/s11282-014-0188-y.
- Lenchik, L., & Sartoris, D. J. (1997). Current concepts in osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol*, 168(4), 905-911. <https://doi.org/10.2214/ajr.168.4.9124138>
- Lewiecki EM. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. Available from: www.uptodate.com. Last updated: Dec 02, 2021.
- Lucchese A, Gentile E, Capone G, De Vico G, Serpico R, Landini G (2015) Fractal analysis of mucosalmicrovascular patterns in oral lichen planus: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120(5):609–615. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.029>
- Maricic M. (2014). Use of DXA-based technology for detection and assessment of risk of vertebral fracture in rheumatology practice. *Current rheumatology reports*, 16(8), 436. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0436-5>.
- Marinho, B. C., Guerra, L. P., Drummond, J. B., Silva, B. C., & Soares, M. M. (2014). The burden of osteoporosis in Brazil. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(5), 434–443. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003203>
- Mostafa, R. A., Arnout, E. A., & Abo El-Fotouh, M. M. (2016). Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. *Dento maxillo facial radiology*, 45(7), 20160212. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160212>
- Mu TJ, Lee DW, Park KH, Moon IS (2013) Changes in the fractal dimension of peri-implant trabecular bone after loading: a retrospective study. *J Periodontal Implant Sci* 43(5):209–214. <https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.5.209>
- Nakamoto, T., Taguchi, A., Ohtsuka, M., Suei, Y., Fujita, M., Tanimoto, K., Tsuda, M., Sanada, M., Ohama, K., Takahashi, J., & Rohlin, M. (2003). Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners' diagnostic performance. *Osteoporosis international*.14(8), 659–664. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1419-y>
- Oliveira, M. L., Pedrosa, E. F., Cruz, A. D., Haiter-Neto, F., Paula, F. J., & Watanabe, P. C. (2013). Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clinical oral investigations*, 17(8), 1847–1853. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0882-2>

- Ott SM, Heckbert SR (2020) Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 383(22):2188–2189. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2029828>
- Pazianas M, van der Geest S, Miller P (2014). Bisphosphonates and bone quality. *Bonekey Rep* 3:529. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.24>.
- Perrotti V, Aprile G, Degidi M, Piattelli A, Iezzi G (2011) Fractal analysis: a novel method to assess roughness organization of implant surface topography. *Int J Periodontics Restorative Dent* 31(6):633–639
- Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2011). Osteoporosis: now and the future. *Lancet* (London, England), 377(9773), 1276–1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5).
- Robert Marcus, David W. Dempster, Jane A (2013). Osteoporosis, fourth edition, eBook ISBN: 9780123982520
- Sanchez-Molina, D., Velazquez-Ameijide, J., Quintana, V., Arregui-Dalmases, C., Crandall, J. R., Subit, D., & Kerrigan, J. R. (2013). Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Medical engineering & physics*, 35(5), 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2012.06.024>
- Sánchez, I., & Uzcátegui, G. (2011). Fractals in dentistry. *Journal of dentistry*, 39(4), 273–292. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.01.010>
- Sener, E., Cinarcik, S., & Baksi, B. G. (2015). Use of Fractal Analysis for the Discrimination of Trabecular Changes Between Individuals With Healthy Gingiva or Moderate Periodontitis. *Journal of periodontology*, 86(12), 1364–1369. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150004>
- Shrout MK, Hildebolt CF, Potter BJ (1997) The effect of varying the region of interest on calculations of fractal index. *Dentomaxillofac Radiol* 26(5):295–298. <https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600260>
- Shrout MK, Potter BJ, Hildebolt CF (1997) The effect of image variations on fractal dimension calculations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84(1):96–100. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90303-6](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90303-6)
- Sindeaux R, Figueiredo PT, deMelo NS, Guimarães AT, Lazarte L, Pereira FB, de Paula AP, Leite AF (2014) Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas* 77(2):142–148. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>
- Silva, B. C., Leslie, W. D., Resch, H., Lamy, O., Lesnyak, O., Binkley, N., McCloskey, E. V., Kanis, J. A., & Bilezikian, J. P. (2014). Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 29(3), 518–530. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>
- Southard TE, Southard KA (1996) Detection of simulated osteoporosis in maxillae using radiographic texture analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 43, 123-132.

- Tosoni GM, Lurie AG, Cowan AE, Burleson JA (2006) Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(2):235–241. doi:10.1016/j.tripleo.2005.08.020
- Umemori S, Tonami K, Nitta H, Mataki S, Araki K (2010) The possibility of digital imaging in the diagnosis of occlusal caries. *Int J Dent* 2010:860515–860514. <https://doi.org/10.1155/2010/860515>
- Unnanuntana, A., Gladnick, B. P., Donnelly, E., & Lane, J. M. (2010). The assessment of fracture risk. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 92(3), 743–753. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00919>
- Udike, S. X., & Nowzari, H. (2008). Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *Journal of periodontal research*, 43(6), 658–664. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01056.x>
- Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH Jr, Avioli LV (1992) The bone “quality” problem. *Calcif Tissue Int* 51(3):169–172. <https://doi.org/10.1007/bf00334542>
- White, S. C., & Rudolph, D. J. (1999). Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 88(5), 628–635. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70097-1](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70097-1).
- White, S. C., Cohen, J. M., & Mourshed, F. A. (2000). Digital analysis of trabecular pattern in jaws of patients with sickle cell anemia. *Dento maxillo facial radiology*, 29(2), 119–124. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600516>
- World Health Organization, Research on the menopause in the 1990s, report of A WHO Scientific Group. WHO technical report series 866. Geneva: World Health Organization; 1996.
- World Health Organization. (1994)†. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
- Van der Stelt PF, Geraets GW (1991) Computer-aided interpretation and quantification of angular periodontal bone defects on dental radiographs. *IEEE Trans Biomed Eng* 38:334–338
- Veenland JF, Grashius JL, van der Meer F, Beckers AL, Gelsema ES (1996) Estimation of fractal dimension in radiographs. *Med Phys* 23:585–594.
- Vesterby A, Mosekilde L, Gundersen HJ, Melsen F, Mosekilde L, Holme K, Sørensen S (1991) Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone* 12(3):219–224. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(91\)90044-j](https://doi.org/10.1016/8756-3282(91)90044-j)
- Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2005). Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European*

Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 16(2), 134–141. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1680-8>.

Vijay G, Chitroda PK, Katti G, Shahbaz S, Bhuvaneshwari IB (2015). Prediction of osteoporosis using dental radiographs and age in females. *J Midlife Health* 6(2):70–75. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.158952>.

Yaşar F, Akgünlü F (2006) The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 35(1):1–9. <https://doi.org/10.1259/dmfr/97652136>.

Yu YY, Chen H, Lin CH, Chen CM, Oviir T, Chen SK, Hollender L (2009) Fractal dimension analysis of periapical reactive bone in response to root canal treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107(2):283–288. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.05.047>



BÖLÜM 3

SİRKADİYEN SAAT DÜZENSİZLİĞİNE MOLEKÜLER BAKIŞ

*Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER¹,
Mehmet Cengiz ÜSTÜNER²*

1 Dr.Öğretim Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı Eskişehir/Türkiye, dustuner5@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-8511-946X

2 Doç.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir/Türkiye, mcustuner@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-9802-3988

1.Giriş

Organizmalar Dünya'nın eksenel dönüşü tarafından yönlendirilen çevresel değişikliklere bir yanıt olarak, fizyolojiyi ve ritmik davranışı bir şekilde düzenleyen sirkadiyen saat adı verilen iç biyolojik zamanlayıcı geliştirmiştir. Sirkadiyen saat ile başka bir ritmik süreç olan hücre döngüsü arasındaki etkileşim olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber bağlantının kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Sirkadiyen ritimlerin bozulması, hücre bölünmesi ve kanser gelişimi üzerinde etkiye sahiptir ve bunun tersi olarak, malign transformasyon sirkadiyen saatin bozulmasına neden olmaktadır. Geleneksel bilgi, tümör baskılayıcı özellikleri sirkadiyen saate bağlar. Bununla birlikte, bu çıkarım aynı zamanda tümörjenezde de teşvik edebilir. Bu nedenle, iki döngü arasındaki fizyolojik dengeyi düzenleyen moleküler bağların daha iyi anlaşılması, kanser ve ilişkili bozuklukların tedavisi için potansiyel öneme sahip olacaktır (**Shostak vd., 2017**) (**Matsuo vd., 2003**). Gezegenimizdeki yaşamın başlamasından itibaren, çeşitli organizmalar, güneş ışığı veya sıcaklık gibi farklı çevresel faktörlerde periyodik değişimlere maruz kalmıştır. Günün süresini ve günlük olayların oluşumunu bilmenin evrimsel avantajı, sirkadiyen saatin gelişimini tetiklemiştir. Bu durum, siyanobakteri *Synechococcus elongatus*'un farklı suşları ile yapılan laboratuvar deneyleri tarafından desteklenmektedir ve aydınlık-karanlık periyotları ile rezonansa giren sirkadiyen periyodun hücresel büyümede önemli faydalar sağladığı da gösterilmiştir (**Shostak vd., 2017**).

Sirkadiyen saatlerin, erken evrim aşamalarında hücre bölünmesini düzenlediği düşünülmektedir. Işıktan kaçış hipotezine göre, eski yaşam formları saati, güneşin yaydığı zararlı radyasyondan korumak için geliştirmiştir. Replikasyon olaylarını geceyle sınırlayarak, saatin ultraviyole (UV) ışığın DNA bütünlüğü üzerindeki zararlı etkilerinden kaçınmaya yardımcı olduğu bugünkü bilgilerimiz ışığında doğrudur. Bununla uyumlu olarak, UV radyasyonuna duyarlılıktaki sirkadiyen ritimler, tek hücreli alglerde (*Chlamydomonas reinhardtii*) ve ayrıca memelilerin derisinde bildirilmiştir. Daha sonra, UV kaynaklı DNA hasarına karşı koruma olarak, farklı organizmalar, aynı zamanda DNA onarımı yapabilen, fotolizaz adı verilen spesifik mavi ışık sensörleri geliştirmişlerdir. Birçok türde, enzimatik olarak inaktif fotolizaz homologlarının bir alt ailesi olan kriptokromlar, sirkadiyen saatin ışıkla düzenlenmesinde rol oynar. Bu hipotezi destekleyen başka bir gözlem de, UV ışığının farklı biyolojik sistemlerde sirkadiyen ritimlerin faz kaymalarını indükleyerek bir saat sürüklemeye sinyali olarak işlev görebileceğidir. Bitkilerde tanımlanmış bir triptofan bazlı UV reseptörleri ailesinin, *Arabidopsis thaliana*'nın sirkadiyen saatinin UV ışığının senkronizasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (**Shostak vd., 2017**) (**Brown vd., 2014**) (**Roenneberg vd., 2007**).

Alternatif bir hipotez de sirkadiyen saat ile hücre döngüsü arasındaki bağlantının, DNA replikasyonunu oksidatif metabolik reaksiyonlardan geçici olarak ayırmak için gerekli olduğunu öne sürer. Tomurcuklanan mayadaki metabolik ritimler, 40 dakika ile 4 saatlik solunum dalgalanmaları ile karakterizedir. Genellikle sirkadiyen saate benzer bir zamanlama mekanizması olarak kabul edilirler. Genom bütünlüğünü korumak için maya hücreleri, DNA replikasyon (S) fazını yalnızca metabolik döngünün indirgeyici aşamasıyla sınırlar. Mutajenik reaktif oksijen türlerinin üretildiği oksidatif aşamada DNA biyosentezine izin vermez. Buna benzer olarak, oksidatif aşama sırasında DNA sentezine izin veren mutant suşlar, artan spontan nokta mutasyon oranları göstermektedir (**Shostak vd., 2017**). Sirkadiyen saati ve hücre döngüsü düzenlemesini senkronize etmek için itici güç olarak hareket eden DNA hasarı da bu durumun kanıtıdır (**Shostak vd., 2017**).

Biyolojik sirkadiyen saat, davranış ve fizyolojinin neredeyse tüm yönleri üzerinde günlük düzenlemeyi güneş günü çerçevesinde optimize ederler. Sindirimden, kardiyak fonksiyona ve uykuya kadar hem hücresel hem de sistemik süreçler, günlük ihtiyaçla örtüşen sirkadiyen varyasyonları gösterirler (**Brown vd., 2014**) (**O'Neill vd., 2011**).

2. Hücre Döngüsü ve Siklinler

Hücre döngüsü, moleküllerinin yani siklinlerin döngüsel ifadesinin hücre döngüsü ilerlemesini sıralı ve tek yönlü bir şekilde düzenlediği bir osilatör gibi davranır. Hücre bölünmesi yoluyla ilerlemek için gereken hassas zamanlanmış olay dizisini kontrol eden moleküler mekanizmanın organizasyonu, sirkadiyen saatle kavramsal benzerlikler bellidir. Genetik ve fonksiyonel bütünlüğü korumak için hücreler, hücre döngüsünde dört farklı aşamadan geçer: G1 fazı, kromozom replikasyonunun meydana geldiği S fazı, G2 fazı ve hücre bileşenlerinin bölündüğü M fazı. Bölünmeyi geçici olarak durduran hücrelerin, G0 fazı adı verilen durgunluk durumunda beklediği bilinmektedir. Bununla beraber her fazda ilerleme, bir öncekinin uygun şekilde tamamlanmasına bağlıdır (**Gaucher vd., 2018**).

Hücre döngüsü, sürekli bir hücre büyümesi ve DNA çoğaltma işlemidir. Ardından hücre bölünmesi olan mitoz gelir. Bir fazdan diğerine geçiş, aktivitesi geçici bir şekilde eksprese edilen özel adaptör proteinler olan siklinler tarafından düzenlenen bir dizi korunmuş serin-treonin sikline bağımlı kinazlar (CDK'ler) tarafından kontrol edilir. Klasik modele göre, G1 fazına giriş, retinoblastoma proteinini (Rb) fosforile eden ve E2F (E2 faktörü) transkripsiyon faktörünü serbest bırakan D siklinli (CycD) bir CDK4/6 kompleksi tarafından kontrol edilir. E2F, sırayla, siklinler E ve A'nın ifadesini aktive eder. G1'den S fazına geçiş, S fazını başlatmak için daha sonra siklin A ile değiştirilen siklin E ile kompleks halinde CDK2

tarafından kontrol edilir. S'den G2'ye geçiş ve M fazı, sırasıyla siklin A ve B ile kompleks halinde CDK1 tarafından kontrol edilir. CDK komplekslerinin her birinin aktivitesi, her aşamada p15, p21, p27 ve WEE1 gibi bir dizi spesifik inhibitör tarafından kısıtlanabilir (**Shostak vd., 2017**) (**Scholey vd., 2003**) (**Bloom & Cross, 2007**).

Protein seviyeleri yeterince yüksek olduğunda, siklin B1, mitozaya girişi teşvik eden CDK1 fosforilasyonunu tetikler. Sonuç olarak, bu moleküler devreler, siklin-CDK komplekslerinin seviyelerindeki ve aktivitelerindeki salınımlar için kritiktir ve dolayısıyla hücre döngüsü ilerlemesi için çok önemlidir. Daha da önemlisi, sirkadiyen saat, kinaz gibi bu devrelerin belirli öğelerini kontrol eder (**Gaucher vd., 2018**). Hücre döngüsü sisteminin, CDK'lerin hücre döngüsü ilerlemesini sağlayan motorlar olarak işlev gördüğünü, siklinlerin ise döngü fazları arasındaki geçişlere katkıda bulunan dişliler olarak kabul edildiği bildirilmiştir. (**Gaucher vd., 2018**).

3. Sirkadiyen Saat

Zaman, tüm biyolojik süreçlerin merkezi bir unsurudur. Tüm canlı organizmalar, döngüsel davranışları ve fizyolojik tepkileri koordine etmek için tasarlanmış doğal zamanlama sistemlerine sahiptir. Bu zamanlama sistemleri arasında, biyolojik saat, aydınlık-karanlık döngüleri, öğünlerin zamanlaması ve sıcaklıktaki salınımlar dahil olmak üzere, Dünya'nın kendi etrafında dönüşünün dayattığı çevresel koşulların günlük değişimleri gibi tekrar eden değişikliklerin beklentisiyle çalışır. 24 saatlik bir periyodikliği takip eden ritimler, Latince -circa diem den alınmış ve sirkadiyen olarak da adlandırılmıştır. Çok sayıda biyolojik süreçte yer alan ve çeşitli moleküler mekanizma kullanan saatlerle ilişkilidir. Saatler, hücrelerin içine gömülü moleküler makinelerdir ve çevresel değişikliklere uyum sağlama konusunda içsel kapasiteleri vardır. Daha da önemlisi, tüm organlarda ve tüm somatik hücrelerde içsel sirkadiyen saatler vardır ve bunlar çok sayıda saat kontrollü genin (CCG'ler) ifadesini yönetir. Sirkadiyen saatlerin temel özelliği, kendi kendini idame ettirmeleri ve devam etmek için dış ipuçlarına ihtiyaç duymamalarıdır. Bununla birlikte, ortamdaki değişiklikler ışık, sıcaklık ve beslenme gibi dış ipuçları saati etkilemektedir (**Gaucher vd., 2018**).

Sirkadiyen saatin moleküler organizasyonunun çeşitli yönleri evrimde korunmuştur. Sirkadiyen mekanizma ile hücre bölünmesini kontrol eden moleküler yollar arasındaki benzerlikler nettir (**Gaucher vd., 2018**). Sirkadiyen sistemin önemi, mantarlar, sinekler ve fareler gibi model organizmalarda gösterilmiştir.

Moleküler sirkadiyen saat işleyişi, CCG'lerin ritmik ifadesini kontrol eden oto-düzenleyici transkripsiyon/çeviri geri besleme döngüleri ile olur. Böylece hücreler, saat proteinlerinin seviyelerinde günlük değişimlere

maruz kalırlar. Bu değişiklikler günlük döngünün farklı aşamalarında. Memeli çekirdek saat mekanizması, nükleer etkileşimli proteinler sirkadiyen lokomotor döngüleri CLOCK, BMAL1, Periyot (PER) ve Kriptokrom (CRY) içerir. Pozitif düzenleyiciler CLOCK ve BMAL1 çekirdekte yer değiştirir ve CCG'lerin transkripsiyonunu aktive etmek için promotör bölgelerdeki E-kutu elemanlarını bağlar. Bunlar, herhangi bir hücredeki tüm genlerin yaklaşık %10'unu temsil eder. CCG'ler arasında çekirdek saat genleri (PER), Cry, nükleer reseptör 1D kodlayan REV-ERB proteinleri ve retinoik asit reseptörü (ROR) aktive edilir. Negatif düzenleyiciler PER'ler ve CRY'ler, sitoplazmada birikir. CLOCK-BMAL1'i baskılamak için çekirdekte yer değiştirir ve böylece CCG ifadesini kapatır. Böylece negatif geri besleme döngüsü kapanır. Bir başka iyi karakterize edilmiş geri besleme döngüsü, REV-ERB' proteinlerinin Bmal1 transkripsiyonunun negatif düzenleyicisi ve ROR'un pozitif düzenleyici olduğu Bmal1 promotöründe bulunan ROR elemanlarına bağlanmak için rekabet eden REV-ERB ve ROR proteinleridir. Transkripsiyonel kontrole ek olarak, sirkadiyen saat, sirkadiyen sistemi ayarlamak için transkripsiyon ve translasyon sonrası seviyelerde düzenlenmektedir (Gaucher vd., 2018) (Johnson vd., 2010).

3.1. Sirkadiyen Saat ve Yaşlanma

Yaşlanma, organizma işlevinin genetik ve çevresel olarak yönlendirilen bir bozulmasıdır. Yaşlanmanın düzenlenmesinde birden fazla sistem yer alır ve çoğu sistem yaşlanmadan etkilenir. Sirkadiyen saat fonksiyonunun yaşlanmadan etkilenebileceği gerçeği onlarca yıldır bilinmektedir. Ayrıca, yaşlanan insanlarda ve diğer organizmalarda uyku-uyanıklık modelindeki değişiklikler ve fizyolojik parametrelerin salınımları bildirilmiştir. Sirkadiyen saatin yaşlanma sürecini eşit derecede etkileyebileceği hipotezi, ancak son zamanlarda model organizmalarda yapılan gözlemlere dayanarak öne sürülmüştür. Khapre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, BMAL1 eksikliği olan farelerde, sirkadiyen saat proteinlerinin yaşlanma üzerindeki etkisinin en çarpıcı örneğini temsil etmektedir. Sirkadiyen mutantlar arasındaki farkların, sirkadiyen saat ile yaşlanma arasında karmaşık bir ilişkinin olduğu ve sirkadiyen saatin yaşlanma süreci üzerindeki etkisinin sirkadiyen proteinler arasındaki dengeye bağlı olduğu bildirilmiştir (Khapre vd., 2010).

Hücre döngüsünün ve genotoksik stres yanıtının sirkadiyen kontrolü, yaşlanmanın saate bağlı düzenlemesine katkıda bulunabilmektedir. Sirkadiyen saat aynı zamanda yaşlanma ile ilişkili olduğu bilinen diğer sistemleri kontrol etmektedir. DNA onarımı ve oksidatif stres yanıtında bu durum görülmektedir (Khapre vd., 2010) (Kondratova & Kondratov, 2012).

Kök hücrelerin hem bölünmesinin hem de farklılaşmasının sirkadiyen saat aracılı düzenlemesinin yetişkin doku yenilenmesinde önemli bir

rol oynadığı da açıktır. Bu süreçlerin sirkadiyen saat tarafından kontrolü, yalnızca doğru iyileşme ve yenilenme için gerekli olmayıp, aynı zamanda yaşlanma sırasında da faydalı olacaktır. (**Brown vd., 2014**).

3.2.Sirkadiyen Saat Dengesi Bozulduğunda Oluşabilen Hastalıklar

Sirkadiyen saat, çeşitli fizyolojik süreçlerin günlük ritimlerini kontrol eden içsel bir zaman tutucu sistemdir. Çeşitli organizmalarda metabolik ve fizyolojik ritimleri yöneten sirkadiyen saat, hücre döngüsü ile ortak özellikler paylaşır. Ancak bu iki salınım sistemi birbirinden tamamen bağımsız görünmektedir. (**Roenneberg & Mellow, 2016**).

Hücreler zamanı nasıl algılayabilir veya büyümek, bölünmek, ölmek için doğru zamanı nasıl belirleyebilmektedir? Bu olayların her birinin belirli bir aşaması vardır ve hücreler içsel bir zamanlama sistemi kullanarak bunları nasıl tahmin edeceklerini biliyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, her hücrede, biri hücre bölünmesinin kontrolüne adanmış, diğeri ise sirkadiyen kalp pili görevi gören en az iki saat bir arada bulunmaktadır (**Hunt vd., 2007**).

Sirkadiyen saat, biyolojik zaman işleyişini sistemik düzeyde yöneterek, 24 saatlik bir periyodiklikle endokrin ve metabolik yollar dahil olmak üzere fizyolojik süreçlerin düzenlenmesine ve sürdürülmesine yardımcı olmaktadır. Sirkadiyen saat mekanizmasındaki bozulma, kanser de dahil olmak üzere çok sayıda patolojik durumla ilişkilendirilmiştir. Bu durum da hücre döngüsünün saate bağlı düzenlemesinin temel bir kontrol mekanizması varlığı ile ilişkilidir. Hücre döngüsünün çeşitli kontrol noktalarında sirkadiyen saatin kontrollerindeki hücre döngüsünün biyolojik ritimleri vardır. Sirkadiyen saatin ve hücre döngüsünün birbirine uyguladığı karşılıklı etki, bu iç içe geçmiş biyolojik devrelerin gerekli olduğunu ve uygun zaman işleyişini sağlamak için çok sayıda düzenleme ve kontrol aşamasının başlatıldığını göstermektedir (**Masri vd., 2013**) (**Yang vd., 2009**) (**Sahar & Sassone, 2009**) (**Lévi vd., 2007**).

Merkezi sirkadiyen saat beyinde, dokuya özgü bir şekilde ritimlerini koruyan karaciğer, kas, cilt gibi periferik saatlere sinyaller iletebilen suprakiazmatik çekirdek (SCN) içinde bulunur. Saat sistemini düzenleyen ve organizmanın homeostazını koruyabilen sıcaklık ve gıda alımı gibi dış ipuçlarına da uyum sağlamaktadır (**Masri vd., 2013**).

Genetik değişikliklerin veya sağlıklı yaşam tarzının, kanser de dahil olmak üzere ciddi işlev bozuklukları ve patolojiler için bir risk faktörü olan sirkadiyen homeostazın bozulmasına yol açabileceğini göstermektedir. Hücre döngüsü, proliferasyonu ve hücre ölümü, sirkadiyen saat ile iç içedir ve bu nedenle sirkadiyen ritimlerin bozulması, kanser gelişimi ve ilerlemesi ile bağlantılıdır. Moleküler düzeyde, hücre döngüsü mekanizması ve sirkadiyen saatler, periyodik aktivasyon, genler ve protein ürün-

lerinin geri bildirim döngüleri dahil olmak üzere benzer mekanizmalar tarafından kontrol edilir (**Soták vd., 2014**).

Hücre bölünmesinin sirkadiyen kontrolü, çeşitli organizmalarda iyi bir şekilde kurulmuştur. Fare fibroblastları üzerinde yapılan çalışmalar, sirkadiyen saat ve hücre döngüsü sistemlerinin çift yönlü şekilde faz bağımlı olduğunu göstermiştir. Sağlıklı hücrelerde, saat ve hücre döngüsünün birleşmesi, mitoz ve ritmik DNA replikasyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, sıklıkla düzensiz hücre proliferasyonu ve sirkadiyen gen ekspresyonu sergileyen kanser hücrelerinde bu iki osilatör arasındaki etkileşim bilinmektedir. Sirkadiyen saatin ve hücre döngüsünün kanser hücrelerinde nasıl birleştiğini anlamak, kanser tedavisinde kronoterapiden en iyi şekilde yararlanmak için etkili olacaktır. Çünkü tedavinin etkinliği, optimal zamanı bilmek için konakçı ve habis hücreler arasındaki zamanlanmış mitozdaki asenkronizasyondan yararlanır (**Farshadi vd., 2020**).

Kanser dışında bipolar bozukluklarla da ilişkisi bilinmektedir. Bipolar bozukluk (BD), ciddi ve yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. BD patogenezi, klinik belirtiler ve nöksler çok sayıda sirkadiyen ritim anormallliği ile ilişkilidir. Biyolojik ritim yolları, bipolar bozukluğun bir dizi etiyolojik modelinde de vurgulanmaktadır. Bipolar bozuklukta sirkadiyen, uyku ve duygu düzenleme süreçleri arasında bağlantı vardır (**Murray vd., 2010**) (**Moreira vd., 2016**).

Lityum (Li), bipolar bozuklukta birinci basamak tedavidir ve terapötik etkisi, sirkadiyen ritimleri değiştirme yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Li doğrudan moleküler saatler üzerine etki gösterir. Uyku-uyanıklık ritim fazını ve günlük vücut sıcaklığının yükselmesini geciktirir. Kronik Li tedavisi, doza bağlı gibi görünen etkilerle günlük ritmi geliştirerek aktivite ritimlerini stabilize eder. Farmakogenetik çalışmalarda, Li'nin yanıtının sirkadiyen genlerle (NR1D1, GSK3 β , CRY1, ARNTL, TIM, PER2) ilişkisi gösterilmiştir. Li, ışık duyarlılığını ve melatonin salgılanmasını etkileyerek retinal-hipotalamik epifiz yolu üzerinde hareket eder. Li, oldukça araştırılmış bir kronobiyolojik ajandır. Kronobiyolojik etkileri tam olarak anlaşılmasa da duygudurum bozukluklarının tedavisinde terapötik etkisinin doğal bir bileşenini oluşturmaları oldukça muhtemel görünmektedir (**Murray vd., 2010**) (**McClung vd., 2013**) (**McClung vd., 2007**) (**Lee vd., 2019**).

Epidemiyolojik çalışmalarda, sirkadiyen mekanizmadaki kusurlarla bağlantılı çeşitli bozukluklar da gösterilmiştir. İnsanlarda bu bozukluklar arasında depresyon ve bipolar bozukluklar, ailesel ileri uyku fazı sendromu (FASPS) gibi uyku bozuklukları ve ayrıca metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar yer alır. Vardiyalı çalışanların kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser geliştirme riskinin arttığı bilinmektedir. Farklı sirkadiyen saat durumlarında diyabetten artrite ve kansere kadar değişen patolojiler bildirilmiştir (**Brown vd., 2014**).

Sirkadiyen genlerde mutasyonlara sahip transgenik hayvanlarda metabolik sendromlar, kanser ve hızlandırılmış yaşlanma fenotipi bildirilmiştir. Genom bütünlüğünün ve hücre proliferasyonunun kontrolü, yaşa bağlı patolojilerin ve karsinogenezin gelişiminde kritik bir rol oynar. Bu nedenle, sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve genotoksik stres tepkisi arasında son zamanlarda ortaya çıkan bağlantılar, yaşlanma, kanser ve sirkadiyen saat arasındaki moleküler bağlantılara ışık tutabilir (**Khapre vd., 2010**).

4.Sonuç

Sirkadiyen saat ve hücre döngüsü, memeli fizyolojisinin ana yönlerini düzenleyen iki temel ritmik programdır. Sirkadiyen saatin, hücre döngüsü bileşenlerinin ekspresyonunu hücresel veya hücreler arası seviyelerde düzenlediği ve böylece hücre döngüsüne geçiş yaptığı bilinmektedir. Sirkadiyen bozulma, düzensiz hücre bölünmesi ve kanserogenez ile sonuçlanır. Malign transformasyon ve tümör gelişimi, moleküler saat işlevine müdahale eder ve sirkadiyen ritimlerde sistemik bir dengesizlik ortaya çıkarır. Vardiyalı çalışma, jet lag ve uyku bozuklukları, modern insan toplumunun kaçınılmaz özellikleridir ve bunların tümü, dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olan kanserin gelişimi ile ilişkilidir. Bu patolojik durumları birbirine bağlayan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, kanserin tedavisi ve önlenmesi için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilecektir (**Shostak vd., 2017**).

Araştırmalar, sirkadiyen saatin gerçekten de günlük zaman işleyişinden daha fazlasını kontrol ettiğini göstermektedir. Bu tür bir düzenlemeyi anlamak, hastalıklarda yeni tedaviler için ipuçları içerir. Genişletilmiş yapay ışığın ve yaygın vardiyalı çalışmanın modern bir toplumda saatlerin kronik yanlış evrelendirilmesinin, son zamanlarda gözlemlenen kanser, kalp ve metabolik hastalıkların artan prevalansına katkıda bulunabilir ve mekanizmaları açıklamaya da yardımcı olabilecektir (**Brown vd., 2014**). Hücre döngüsü, proliferasyon ve apoptoz ile ilişkili genlerin sirkadiyen ritmi ve bu süreçler, sirkadiyen saat ve neoplastik dönüşümler arasındaki potansiyel bağlantı önemlidir. Bu ara bağlantıların anlaşılması, malign hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için potansiyel etkilere sahip olabilecektir (**Soták vd., 2014**). Hücre proliferasyonunun sirkadiyen saate bağlı kontrolü; metabolizmanın kontrolü, oksidatif, genotoksik stres tepkisi ve DNA onarımı gibi sirkadiyen saatin bilinen diğer fizyolojik işlevleriyle birlikte yaşlanma ve karsinogenez ve bipolar hastalıkların ardındaki mekanizmaları anlamak için ileride yeni ufuklar açabilecektir (**Khapre vd., 2010**).

Hücresel rutinler ve sirkadiyen saate uygun olarak yaşamsal faaliyet rutinlerini gerçekleştiriyor olmak, sağlıklı bir hayat yaşayabilmek ve sağlıklı yaşlanabilmek adına çok önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Bloom, J., & Cross, F. R. (2007). Multiple levels of cyclin specificity in cell-cycle control. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(2), 149-160.
2. Brown, S. A. (2014). Circadian clock-mediated control of stem cell division and differentiation: beyond night and day. *Development*, 141(16), 3105-3111.
3. Farshadi, E., van Der Horst, G. T., & Chaves, I. (2020). Molecular links between the circadian clock and the cell cycle. *Journal of molecular biology*, 432(12), 3515-3524.
4. Gaucher, J., Montellier, E., & Sassone-Corsi, P. (2018). Molecular cogs: interplay between circadian clock and cell cycle. *Trends in Cell Biology*, 28(5), 368-379.
5. Johnson, C. H. (2010). Circadian clocks and cell division: what's the pace-maker?. *Cell cycle*, 9(19), 3864-3873.
6. Hunt, T., & Sassone-Corsi, P. (2007). Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell*, 129(3), 461-464.
7. Khapre, R. V., Samsa, W. E., & Kondratov, R. V. (2010). Circadian regulation of cell cycle: Molecular connections between aging and the circadian clock. *Annals of medicine*, 42(6), 404-415.
8. Kondratova, A. A., & Kondratov, R. V. (2012). The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(5), 325-335.
9. Lee, H. J. (2019). Circadian misalignment and bipolar disorder. *Chronobiology in Medicine*, 1(4), 132-136.
10. Lévi, F., Filipski, E., Iurisci, I., Li, X. M., & Innominato, P. (2007, January). Cross-talks between circadian timing system and cell division cycle determine cancer biology and therapeutics. In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology (Vol. 72, pp. 465-475). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
11. Masri, S., Cervantes, M., & Sassone-Corsi, P. (2013). The circadian clock and cell cycle: interconnected biological circuits. *Current opinion in cell biology*, 25(6), 730-734.
12. Matsuo, T., Yamaguchi, S., Mitsui, S., Emi, A., Shimoda, F., & Okamura, H. (2003). Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science*, 302(5643), 255-259.
13. McClung, C. A. (2013). How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways... *Biological psychiatry*, 74(4), 242-249
14. McClung, C. A. (2007, January). Role for the Clock gene in bipolar disorder. In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology (Vol. 72, pp. 637-644). Cold Spring Harbor Laboratory Press.

15. Murray, G., & Harvey, A. (2010). Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 12(5), 459-472.
16. Moreira, J., & Geoffroy, P. A. (2016). Lithium and bipolar disorder: impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiology international*, 33(4), 351-373.
17. Roenneberg, T., Kumar, C. J., & Mellow, M. (2007). The human circadian clock entrains to sun time. *Current Biology*, 17(2), R44-R45.
18. Roenneberg, T., & Mellow, M. (2016). The circadian clock and human health. *Current biology*, 26(10), R432-R443.
19. O'Neill, J. S., & Reddy, A. B. (2011). Circadian clocks in human red blood cells. *Nature*, 469(7331), 498-503.
20. Sahar, S., & Sassone-Corsi, P. (2009). Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nature Reviews Cancer*, 9(12), 886-896.
21. Scholey, J. M., Brust-Mascher, I., & Mogilner, A. (2003). Cell division. *Nature*, 422(6933), 746-752.
22. Shostak, A. (2017). Circadian clock, cell division, and cancer: from molecules to organism. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 873.
23. Soták, M., Sumová, A., & Pácha, J. (2014). Cross-talk between the circadian clock and the cell cycle in cancer. *Annals of medicine*, 46(4), 221-232.
24. Yang, X., Wood, P. A., Ansell, C. M., Quiton, D. F. T., Oh, E. Y., Du-Quiton, J., & Hrushesky, W. J. (2009). The circadian clock gene *Per1* suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day. *Chronobiology international*, 26(7), 1323-1339.



BÖLÜM 4

ERİŞKİNDE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON VE ÖZEL DURUMLARDA KARDİYAK ARREST

Elif BAŞAĞAN MOĞOL¹

¹ Prof.Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı basagan@uludag.edu.tr ORCID 0000-0003-3214-7528

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) dolaşım belirtileri olmayan bir kişide yeterli solunum ve dolaşım desteği sağlamak için hemen başlatılan işlemleri içermektedir. Bu işlemlerin düzenli ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmeleri için kılavuzlar oluşturulmuştur. Bu kılavuzlar erişkin çocuk ve yenidoğan/doğum sırasında resüsitasyon olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca erişkin kardiyopulmoner resüsitasyonu kendi içinde temel yaşam desteği ve ileri yaşam desteği olarak ayrılırken özel durumlardaki kardiyak arrest olgularında yapılması gereken birtakım farklı işlemlere de değinmektedir. Dünyada resüsitasyonla ilgili tüm derneklerin ortaklaşa aldıkları kararlar sonucunda kılavuzlar oluşturulmakta ve güncellenmektedir. En son oluşturulan kılavuzlar *International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)*'un 2020 konsensusuna [(Consensus on Science and Treatment Recommendations (CoSTR)] dayanmaktadır. Bu konsensusa 2021 yılında birtakım eklemeler de yapılmıştır. Dünyada hem sağlık personelleri hem de sağlık personeli dışında KPR eğitimi almış uygulayıcılar bu kılavuzlara bağlı olarak KPR yapmak zorundadır. Bu nedenle bu güncellemelerin öğrenilmesi gerekmektedir.

Uluslararası yaşam zincirinin ilk halkasında kalbin durmasının önlenmesi yer almaktadır. Sağlık çalışanları özellikle hastane içinde kardiyak arrestin önlenmesi için gerekli yaklaşımlarda bulunmalıdır. Eğer bu başılamamışsa kardiyak arrest hemen anlaşılmalı ve derhal temel yaşam desteğine (TYD) başlanarak zaman kazanılmalıdır. Spontan dolaşımın dönmesi için gerekliyse en kısa zamanda defibrilasyon başta olmak üzere ileri yaşam desteği (İYD) uygulanmalı ve sonrasında canlandırma sonrası bakım ünitelerine alınmalıdır.

Temel Yaşam Desteği

Temel yaşam desteği algoritması:

YANIT YOK + SOLUNUM YOK / ANORMAL
112 ARA
30 GÖĞÜS KOMPRESYONU
2 YAPAY SOLUNUM
30 /2 İLE DEVAM
OED* GELDİĞİNDE TALİMATLARI İZLE

*OED: Otomatik eksternal defibrilatör

Kardiyopulmoner resüstasyona geç başlamak daha fazla zararlı olduğu için yanıt vermeyen yani bilinç kaybı olan kişilerde eğer solunum yoksa veya agonal solunum varsa derhal KPR'ye başlanmalıdır. Böyle bir durumda kurtarıcı öncelikle kendini ve kurtarmak istediği kişinin güvenliğini sağladıktan sonra bilinç durumunu kontrol etmelidir. Yanıt yoksa kurtarıcı derhal yardım çağırmalıdır. Yardım çağırma işlemi, olay yeri civarındaki bir kişinin adı söylenerek veya belirgin bir özelliği işaret edilerek yapılmalıdır. Ardından havayolu açılarak solunumun olup olmadığı 10 saniye içinde 'bak-dinle-hisset' yöntemi ile kontrol edilmelidir. Havayolu açıklığı 'baş geri-çene yukarı' ya da boyun travması şüphesi varsa 'çene itme' manevraları ile sağlanmalıdır. Bilinci kapalı ve solunumu normal olan kişilere derlenme pozisyonu verilerek aspirasyon riski azaltılır ancak kontrol edilmeye devam edilir. Kişinin bilinci kapalı ve solunumu yoksa derhal bir kez daha 112'nin aranması ve OED'in getirilmesi talebi ile civardaki kişilerden yardım istenir ya da cep telefonunun hoparlör özelliği kullanılarak 112 aranır. Ardından göğüs kompresyonuna başlanır. Göğüs kompresyonu göğsün tam orta noktasına sternumun üzerine uygulanmalıdır. Göğüs kompresyonu göğsün ön arka çapında en az 5 cm en fazla 6 cm derinlik oluşturularak gerçekleştirilmelidir. Göğüs kompresyonları sert bir zemin üzerinde, kalça ekleminden kuvvet alarak, dakikada 100-120 kompresyon olacak şekilde yapılmalıdır. Kompresyonların kostalar, sternumun alt ucu ve abdomenin üst kısmına uygulanmamasına özellikle dikkat edilmelidir. Yorgunluk nedeniyle performans kaybı olmaması açısından kompresyon yapan kişi iki dakikada bir yapay solunum yapan kişi

ile yer değiştirmelidir. Yer değiştirme sırasında zaman kaybına yol açmayacak bir düzenleme yapılması önemlidir.

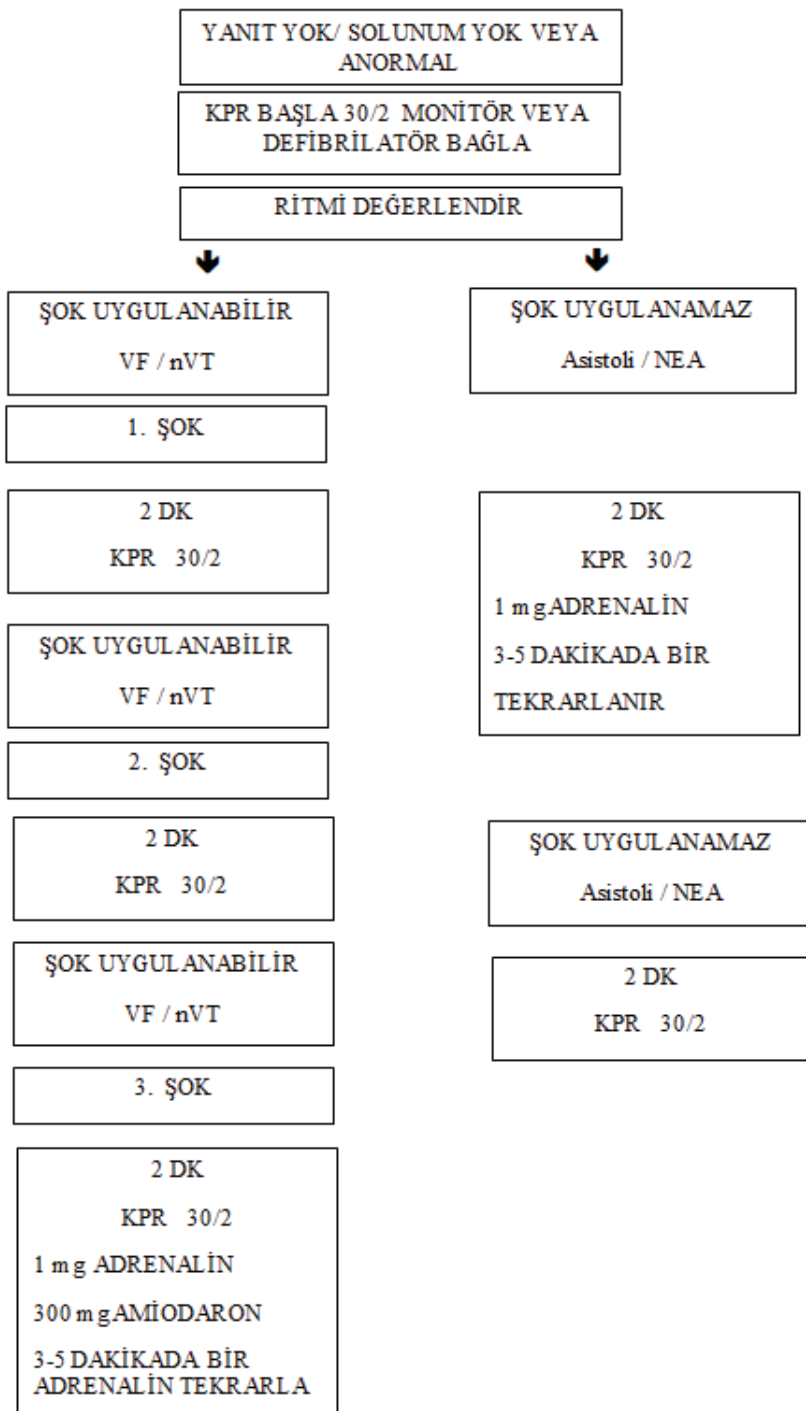
Otomatik eksternal defibrilatör getirildiğinde, kuru çıplak göğüs üzerine OED'in pedleri yapıştırılır. Bu işlem sırasında KPR'a devam edilir. Cihaz ritmi analiz ederken ve şok düğmesinin kullanımı sırasında hastaya kimsenin temas etmemesi gerekir. Cihaz ritmi analiz ettikten sonra sözlü veya yazılı talimatlar vererek KPR'ı yönlendirmektedir. Şok gerektiren bir ritim varsa şok düğmesine basıldıktan sonra iki dakika kompresyon ve yapay solunum döngüleri ile yaşam desteği uygulamalarına devam edilir. İki dakika sonunda cihazın ritim analizi yapmasına izin verilir. Eğer cihaz şok gerektirmeyen bir ritim tespit etmişse iki dakika temel yaşam desteğine devam edilir. Bu şekilde iki dakikalık aralarla cihazın talimatları doğrultusunda KPR sürdürülür. Temel yaşam desteğine yorgunluktan tükeninceye, spontan dolaşım dönünceye ya da daha deneyimli bir ekip gelinceye kadar devam edilir (Olasveengen, 2021,98-114).

İleri Yaşam Desteği

Temel yaşam desteği ile spontan dolaşımı dönmeyen hastalarda en kısa zamanda ileri yaşam desteği basamaklarına geçmek gerekir. Bu sayede uygun hastalara defibrilasyon desteği ve ilaç uygulamalarına geçilebilir. Kardiyopulmoner resüsitasyonda TYD başlatılırken bir yandan da yardım çağrılması ile ileri yaşam desteği (İYD) basamaklarına geçilmesi çok önemlidir. Çünkü gereken hastalarda defibrilasyon işlemi ne kadar erken uygulanırsa hastaların hayata sekelsiz olarak dönme olasılıkları o denli artmaktadır. Eğer kardiyak arrestten sonra 3-5 dakika içinde defibrilasyon şansı verilebilirse spontan dolaşımın başlama oranı %75'lere kadar yükselmektedir.

Kalp ritmi monitörize edildikten sonra, kardiyak arrest olan hastalarda iki farklı yol izlenir. Defibrilasyona uygun olan ventiriküler fibrilasyon (VF) veya nabızsız ventriküler taşikardi (nVT). Defibrilasyon yapılamayan asistoli veya nabızsız elektriksel aktivite (NEA). Algoritmaya uygun şekilde İYD basamakları sürdürülmelidir.

İleri Yaşam Desteği Algoritması:



Defibrilasyon işleminde defibrilatörün pedallarında sternal olanı sternumun sağına klavikulanın altına, apikal pedal sol midaksiller hatta V6 EKG elektrodu alanına yerleştirilir. Diğer alternatif kabul edilebilir pedal pozisyonları; biaksiller, standart apikal pedal ve sağ üst sırt ile ön sol prekordium ve sol sakpula altıdır. Defibrilasyonda transmiyokardiyal akım yoğunluğunun en fazla olması sağlanırken, transtorasik impedansın en az olması hedeflenmelidir. Bifazik defibrilatörler tercih edilmelidir. İlk şok 150 J olmalıdır. Eğer spontan dolaşım dönmemişse sonraki şoklarda daha yüksek enerji düzeylerine çıkılabilir (200-360 J). Defibrilasyon işlemi sırasında hastayla temas kesilmelidir ve eğer oksijenle havalandırılıyorsa oksijen kaynağı 1 m uzağa alınmalıdır.

Havayolu güvenliği endotrakeal entübasyonla sağlandıktan sonra hastaya dakikada 10 olacak şekilde ventilasyon uygulanır. Bu durumda göğüs kompresyonlarına kesintisiz olarak dakikada 100-120 olacak şekilde devam edilmelidir. Hastaya endotrakeal tüp yerleştirilemiyorsa supraglottik havayolu gereçlerinden biri kullanılabilir. Maske-balon yöntemi de dahil eğer ventilasyon başırlamıyorsa krikotiroidotomi düşünölmelidir. Hasta %100 oksijen ile ventile edilmeli, mümkünse oksijen nemlendirilmelidir. Hedef periferik oksijen satürasyonu %94-98 olmalı ve normokapni sağlanacak şekilde ventilasyon ayarlanmalıdır.

İlaç ve sıvı resüsitasyonu için ilk tercih edilen yol intravenöz (İV) yoldur. Eğer hastada varsa santral venöz yol öncelikle kullanılmalıdır. Eğer periferik damar yolu varsa her ilaç enjeksiyonundan sonra 10 cc serum fizyolojik verilmeli ve ekstremitelere 10 saniye kadar elevasyona alınmalıdır. Eğer İV yol bulunamıyorsa ikinci tercih edilmesi gereken yol kemik içi (İÖ) yoldur. Vazopressör olarak 1 mg adrenalin kullanılır. Asistoli ve NEA ritimlerinde damar yolu bulunur bulunmaz başlanır ve 3-5 dakikada bir tekrarlanır. Ventriküler fibrilasyon ve nVT'de 3. Şoktan sonra başlanır ve 3-5 dakikada bir tekrarlanır. Antiaritmik ilaçlar arasında amiodaron öncelikle tercih edilmelidir. Eğer bulunmuyorsa lidokain kullanılır. Üçüncü şoktan sonra 300 mg amiodaron ve eğer VF/nVT devam ediyorsa 5. Şoktan sonra 150 mg uygulanmalıdır. Amiodaron yoksa lidokain 100 mg ve 50 mg dozunda uygulanır. Polimorfik VT hipomagnezemi varlığında görölen bir periarrest ritmidir. Tedavisinde 2 mg magnezyum verilmelidir. Eğer yanıt alınamıyorsa doz tekrarlanmalıdır. Kalsiyum KPRde hipokalsemi, kalsiyum kanal blokerleri ile zehirlenmelerde, hiperkalemi ve hipermagnezemide kullanılmalıdır. Sodyum bikarbonat uzamış kardiyak arrestlerde asidoz tedavisi için kullanılır. Eğer kan gazı analizi yapılabiliyorsa buna göre tedavi şekillendirilmelidir. Ancak bu veriye ulaşamıyorsa 50 mmol sodyum bikarbonat 20-25 dakikalık kardiyak arrestte kullanılabilir. Pulmoner emboli tanısı konmuşsa trombolitik tedavi başlanabilir. Ancak trombolitik tedavi, başlanmışsa KPR 90 dakikadan daha kısa sü-

rede sonlandırılmaz. Sıvı tedavisi hipovolemi bulguları varsa anlamlı olmaktadır. Ekstrakorporeal KPR (eKPR) kardiyak arrest anında yanında birisi varsa ve derhal KPR başlanmışsa, ve KPR ile eKPR arasındaki süre 60 dakikadan fazla değilse, hayatı tehdit eden komorbiditesi olmayan 65-70 yaş altındaki kişilerde ve tedavi edilebilir, geri döndürülebilir nedenler biliniyorsa başlatılabilir.

İleri yaşam desteğinde tüm bu girişimler yapılırken, diğer yandan kardiyak arrestte neden olabilecek geri döndürülebilir nedenler düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Bunlara yönelik tanı ve tedavi adımları atılmalıdır. Bu amaçla artık ultrason yaygın olarak kullanılmaktadır. Geri döndürülebilir nedenler şunlardır:

- 1- Hipoksi
- 2- Hipovolemi
- 3- Hiperkalemi/hipokalemi vb. elektrolit denge bozuklukları
- 4- Hipotermi / hipertermi
- 5- Tromboz: koroner/pulmoner
- 6- Toksikite
- 7- Tamponad kalp
- 8- Tansiyon pnömotoraks

İleri yaşam desteği uygulamaları sürdürülürken bu nedenler üzerinde düşünülüp, tanı koymaya yönelik girişimlerde bulunulmalı ve nedene yönelik tedavilere ağırlık verilmelidir. Etkin ve kaliteli KPR sürdürülmesi hastanın spontan dolaşımının en kısa sürede geri dönmesini ve tam bir nörolojik iyileşmeyi beraberinde getirecektir.

Özel Durumlarda Kardiyak Arrest

Kardiyak arrest nedeni ne olursa olsun önemli olan yaşam zinciri kurallarına uyularak girişimlerin yapılmasıdır. Konunun başında bilinmesi gereken 5 önemli mesaj şunlardır:

- 1-Kontrol et
 - Gerekliyse güvenlik önlemlerini al
 - ABCDE algoritmasını izle
- 2-Tedavi et
 - İYD algoritmasını izle
 - Kompresyon yapılmayan süreyi kısalt

- Oksijenasyonu sağla
- Kaynaklarını kullan
- 3-Öncelikler
 - Geri döndürülebilir nedenler
 - 4 H
 - 4 T
- 4-Modifiye et
 - İYD algoritmasını modifiye et
 - Özel nedenler
 - Özel durumlar
 - Özel hastalar
- 5-Değerlendir
 - Transfer
 - eKPR

Kardiyak arrest nedeni ne olursa olsun önemli olan yaşam zinciri kurallarına uyularak girişimlerin yapılmasıdır. Kötüleşen hastada kardiyak arrest önlenmeye çalışılır, başılamamışsa arrest erken tanınmalı ve hemen yardım çağrılmalıdır. Böylece defibrilasyon uygulanabilir. Minimum kesintilerle yüksek kalitede KPR uygulanmalıdır. Geri döndürülebilir nedenlerin tedavisi sonucu spontan dolaşımı başlayan hastalar resüsitasyon sonrası bakım ünitelerine sevk edilebilirler. Bazı durumlarda temel ve ileri yaşam desteği uygulamalarında modifikasyonlar gerekebilir. Üç bölümde incelenebilir:

1-Özel nedenler: Hipoksi, hipovolemi, elektrolit denge bozuklukları, hipotermi, hipertermi, tromboz, toksisite, kalp tamponadı, tansiyon pnömotoraks, toksisite

2-Özel durumlar: operasyon odasında, kardiyak cerrahide, kateterizasyonda, diyaliz ünitesinde, diş hekimliğinde, ulaşım esnasında, sporda

2-Özel hastalar: Astım ve KOAH, nörolojik hastalıklar, obezite, gebeler

Özel nedenler.

Hipoksi önlenabilir ve geri döndürülebilir nedenler arasında yer alır. Direkt hipoksiye bağlı kardiyak arrest çok nadir olarak görülür. Asfiksiye sekonder hipoksi meydana gelir ve kardiyak arrestle sonuçlanır. Asfik-

si travma, ası, KOAH, astım, havayolu obstrüksiyonu, boğulma, santral hipoventilasyon, alveolar ventilasyonun nörolojik hastalıklara bağlı bozulması, pnömoni, tansiyon pnömotoraks, yükseklik, çığ altında kalma, ve anemi nedeniyle meydana gelebilir. Bu nedenle asfiksi ve hipoksinin nedenini tedavi etmek en öncelikli olarak yapılmalıdır. En yüksek oksijenasyon ile etkin ventilasyon uygulanmalıdır.

Hipovolemi travma, anafaksi ve sepsis nedeniyle görülebilir.

Travmada boş kalbi pompalamak çok yarar sağlamayacaktır. Kanamayı durdurmaya yönelik girişimler (turnike, basınçlı kompresyon, vb) yapılmalıdır. Resüsitatif torakotomi düşünülebilir. Resüsitatif torakotomi ile desendan aorta klemp konularak hemostaz sağlanabilir. Travmatik kardiyak arrestte dolaşımın kan ve kan ürünleri ile restore edilmesi en önemli komponenttir.

Anafaksi gelişen hastada öncelikle yardım çağırılmalı ve biliniyorsa buna neden olan madde uzaklaştırılmalıdır. Anaflekside havayolundaki dil, uvula, tonsil gibi anatomik yapıların ödemi ile obstrüksiyon olabilir. Dispne, stridor, bronkospazm, hipoksemi nedeniyle solunumsal problemler önplanda olabilir. Hipotansiyon ve kardiyak arrest gibi dolaşım sorunları karşımıza çıkabilir. Bu hayatı tehdit edici olaylar deri döküntüleri ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Her olguda allerji öyküsü bulunmayabilir. Adrenalin 0.5 mg İM. olarak en kısa zamanda verilmelidir, eğer 5 dakika içinde düzelme olmazsa doz tekrarlanmalıdır. Hasta yatay pozisyonunda tutulmalıdır, İV kristalloid solüsyonların büyük miktarlarda verilmesi gerekebilir. Refrakter anafleksilerde adrenalin İV bolus (20-50 mcg) veya infüzyon şeklinde verilebilir. Ayrıca alternatif vazopressörler (vazopressin, noradrenalin, fenilefrin, metarminol) de göz önüne alınabilir. Beta bloker alan hastalar da İV. glukagon 1-2 mg kullanımı düşünülmelidir.

Sepsiste kardiyak arrest olmadan önce 1 saatlik hızlı tedavi paketi başlatılmalıdır. Arrest olduktan sonra hızlı sıvı resüstasyonu -500 ml- yapılmalıdır.

Elektrolit denge bozuklukları arasında hiperkalemi en sık karşılaşılan fatal seyirli durumdur. Hiperkalemi ile karşılaşıldığında arrest olmadan önce yakalandıysa ciddiyetine göre tedavi başlatılmalıdır. Resüsitasyonda kalbi korumak için kalsiyum (10 mL kalsiyum klorid) İV olarak verilmelidir. Potasyumun hücre içine geçişini sağlamak için glukoz-insülin solüsyonu, salbutamol ve 50 mmol sodyum bikarbonat verilebilir, vücuttan atılımını hızlandırmak için potasyum değiştirici reçineler, diüretikler ve diyaliz kullanılabilir. Hiperkalsemide vücuttan atılımı arttırmak için furosemid ve hidrokortizon kullanılabilir. Uzayan KPRde eKPR ve mekanik göğüs kompresyon cihazı düşünülmelidir. Hipokalemi özellikle gastrointestinal kayıplar, ilaçlar, hiperkalemi tedavisi, metabolik alkaloz,

renal kayıplar, diyaliz, diyetteki eksiklik, bazı endokrin bozukluklar nedeniyle karşımıza çıkabilir. İntrasellüler potasyum konsantrasyonunun devamlılığı için magnezyum önemlidir. Hipokalemik hastalarda magnezyum düşüklüğüne sık rastlanır. Magnezyum verilmesi ile hipokalemin tedavisi hızlanır. Hipokalemi hipomagnezemi ile birlikteyse önce 4 mL magnezyum sülfat İV olarak verilir ardından 40 mL potasyum klorür infüzyonu hastanın ciddiyetine göre hızı ayarlanarak verilir.

Hipotermi dört safhada karşımıza çıkar. İlk evrede vücut sıcaklığı 35-32°C iken titreme görülür, bilinç açıktır. İkinci evrede bilinç bulanıklaşmaya başlar, titreme kesilir. Bu safhada vücut sıcaklığı 32-28°C'dir. Üçüncü evrede vücut sıcaklığı 28°C'nin altındadır, bilinç kapalı vital bulgular vardır. Dördüncü evrede vücut sıcaklığı değişebilmekle birlikte bilinç kapalı ve vital bulgular yoktur. Hipotermide hastane öncesi izolasyon, triyaj, hastaneye hızlı transfer ve yeniden ısıtma anahtar müdahalelerdir. Vücut sıcaklığı ancak özel termometreler ile ölçülebilir. Transfer sırasında kalp masajı sürekli olmalıdır ve göğüs kompresyonu ve ventilasyon hızı normotermik hastalardan farklı olmamalıdır. Hipotermik hastada üç şoktan sonra VF devam ediyorsa çekirdek sıcaklık 30° C olana kadar defibrilasyon ertelenir, adrenalin verilmez. Vücut sıcaklığı 30°Cüzerine çıktığında adrenalin 6-10 dakika aralıklarla verilmelidir. Çünkü 30°C altında kalbin sinüs ritmine dönmesi mümkün değildir. Hastanın vücut sıcaklığı 28°C altındaysa eğer sahadaki koşullar tehlikeli veya uygun değilse KPR'nin başlatılması ertelenebilir. Sürekli KPR uygulanamıyorsa aralıklı KPR yapılabilir. Hastalarda ısıtma pasif , aktif dış ve aktif iç ısıtma şeklinde uygulanabilir. Hastaneye ulaştığında ekstrakorporeal dolaşım sağlanarak ısıtma denenebilir. Hipotermik hastalarda belirgin ölüm bulguları yoksa, ölümcül yaralar yoksa vücut sıcaklığı normale döndürülmeden eksitus kabul edilmemelidir. Normotermi vücut sıcaklığının 36.5-37.5° C arasındadır. Isı çarpması ile ölüm görülebilir. Yüksek ortam sıcaklığına karşın yeterince terleyememe nedeniyle hipertermi görülebilir. Hipertermi ilerledikçe sıcak çarpması meydana gelir çoklu organ yetmezliği ve kardiyak arrest görülebilir (vücut sıcaklığı 40°C üzerindedir). Hipertermik hastalar vücut sıcaklığı 39°C altına inene kadar hızla soğutulmaya çalışılmalıdır. Sıvı resüsitasyonu saatte 500 mL ile başlanmalı ve elektrolit dengesizlikleri izlenmelidir.

Tromboza bağlı kardiyak arrest pulmoner emboli nedeniyle meydana gelmişse hastada çoğunlukla NEA ritmi vardır. End-tidal karbondioksit ölçümü KPR sırasında düşükse (13 mmHg altında) pulmoner emboli lehine bir bulgudur. Trombolitik tedavi başlanmalıdır ve en az 90 dakika KPR uygulanmalıdır. Koroner tromboz söz konusu ise koroner girişim laboratuvarlarının olduğu hastanelerde peruktan koroner anjiyografi yapılmalı ya da eKPR düşünülmelidir.

Kalp tamponadında perikard en kısa sürede dekompresye edilmelidir. Ekokardiyografi tanıyı destekler, perikardiosentez veya resüsitatif torakotomi yapılabilir.

Tansiyon pnömotoraks tanısı ultrason ile konabilir. Bu hastalarda göğüs derhal torakotomi ile dekompresye edilmelidir. Eğere iğne ile dekompresyon sağlanmışsa devamında göğüs tüpü yerleştirilmeli ya da açık torakotomi uygulanmalıdır.

Toksisiteye bağlı kardiyak arrestlerde kurtarıcı güvenliğini sağlamaya özen göstermelidir. Kimyasal madde söz konusu ise ağızdan ağıza yapay solunum yapılmamalıdır. Spesifik antidotlar varsa kullanılmalıdır. Opioidlerin antidotu naloksandır. Burada unutulmaması gereken nokta opioidin etki süresinin naloksanın etki süresinden uzun olabilmesidir. Bu nedenle naloksan dozu tekrarlanmalıdır. Organofosfatlar ile zehirlenmelerde spesifik antidot pralidoksimdir. Ancak bu maddeler derin bradikardi meydana getirirler. Bu etkileri için hastalara atropin kullanılmalıdır. Atropin kullanımı günler boyunca infüzyon şeklinde kullanılabilir. Benzodiazepinler için flumazenil kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ile zehirlenmelerde kalsiyum, atropin ve lipid solüsyonları ile tedavi edilebilir. Lokal anesteziklerle zehirlenmelerde intravenöz lipid solüsyonları hayat kurtarıcı olmaktadır. %20'lik lipid solüsyonu 1.5 mL/kg bolus olarak verilir ardından 0.25 mL/kg infüzyon şeklinde verilmelidir. Maksimum kümülatif doz 12 mL/kg dır. Kokain ve amfetamin zehirlenmelerinde benzodiazepin ve nöbet kontrolü ile tedavi yapılmalıdır. Seçilmiş olgularda eKPR düşünülmelidir.

Özel durumlar.

Operasyon odasında kardiyak arrest meydana geldiğinde derhal cerrah bilgilendirilmeli ve yüksek kalitede göğüs kompresyonu ve ventilasyona başlanmalıdır. Kapalı göğüs kompresyonuna alternatif olarak açık kardiyak kompresyon seçenek olarak tercih edilebilir. Resüsitasyon ult-rason yardımı ile yönlendirilebilir. Konvansiyonel KPR başarısız olursa eKPR düşünülebilir.

Kalp cerrahisi esnasında veya sonrasında kardiyak arrest olduğunda resternotomi düşünülmelidir. Ventriküler fibrilasyon veya nVT varsa ard arda 3 şok uygulanmalıdır. Eğer asistoli veya NEA varsa pil yerleştirilebilir.

Kalp katetризasyonu sırasında kardiyak arrest durumunda VF veya nVT varsa ard arda 3 şok uygulanmalıdır. Ekokardiyografi ve anjiyografi ile geri döndürülebilir nedenler araştırılır. Mekanik göğüs kompresyonu ve e KPR düşünülmelidir.

Diyaliz ünitesinde diyaliz hemen durdurulmalı ve kan hastaya transfer edilmelidir. Diyaliz için kullanılan damar yolundan ilaçla uygulanabilir.

Diş hekimliği uygulamalarında kardiyak arrest meydana geldiğinde öncelikle ağız içindeki yabancı maddeler hemen uzaklaştırılmalıdır. Hasta tam horizontal pozisyona getirilmelidir. KPRye başlanmalıdır.

Ulaşım araçlarının içinde kardiyak arrest meydana geldiğinde KPR hemen başlatılmalıdır. Eğer uygun girişim yapılamıyorsa derhal en kısa zamanda hastanelere ulaşım sağlanmalıdır. Uçakta defibrilasyon işlemi güvenlidir.

Suda boğulmaya bağlı kardiyak arrestde KPR 5 yapay solunum ile başlar. Suda boğulma olayları submersiyon ve immersiyon şeklinde iki şekilde karşımıza çıkabilir. İmmersiyonda hipotermi ve kardiyovasküler instabiliteye bağlı olarak sekonder kardiyak arrest gelişebilir. Submersiyonda kardiyak arrest yine asfiksi ve hipoksiye bağlı meydana gelir. Kazazede bir an önce sudan çıkartılmalıdır. Ancak horizontal pozisyonda hareket ettirilmelidir. Spinal immobilizasyona dikkat edilmelidir. Yapay solunum deneyimli kişiler tarafından suyun içinde de başlatılabilir. Ancak karaya ulaşmada gecikmeye neden olmayacak şekilde uygulanmalıdır. Suda boğulmalarda akciğer ya da midedeki suyun çıkartılmaya çalışılması hem KPRye başlamayı geciktirebilir hem de regürjitasyona ve aspirasyona yol açabilir. Kaldı ki akciğerlere giden suyun çıkartılması imkansızdır. Hastalar en kısa zamanda entübe edilmelidir.

Özel hastalar.

Astım ve KOAHlı hastalarda havayolu hemen güvence altına alınmalı ve oksijen ile ventilasyon yapılmalıdır. Periferik oksijen saturasyon hedefi astımlı hastalar için %94-98, KOAHlı hastalar için %88-92 olmalıdır. Pnömotoraks açısından kontrol edilmeli gerekirse eKPR başlanmalıdır.

Obez hastalarda kardiyak arrest geliştiğinde pek çok farklı sorun doğabilmektedir. Hastanın transportu, havayolu ve vasküler girişimler, göğüs kompresyonlarının uygulanması ve kalitesi, vazoaaktif ilaçların dozu, defibrilasyonun etkinliği problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için kompresyonları uygulayan kişi daha sık yer değiştirebilir. Balon maske ventilasyonu iki kişi tarafından yapılabilir. Deneyimli bir kişi tarafından entübasyon işlemi en kısa sürede yapılırsa ventilasyonun etkinliği artabilir.

Gebelerde herhangi bir nedene bağlı olarak kardiyak arrest gelişebilir. Hastalar aorta kaval kompresyona maruz bırakılmamaları için derhal yere yatırılmalı ve sol yan pozisyona yakın bir pozisyona alınmalı ya da uterus elle sola doğru devrile edilmelidir. yirmi haftanın üzerindeki gebelerde sol tarafa doğru 15-30 derece eğim verilmelidir. Hipoksiyi önlemek için oksijen verilmeli, İV yol açılmalıdır. Kompresyonlar sternumun alt yarısına uygulanmalıdır. Eğer 4 dakika içinde KPR başarılı olmazsa acil sezaryan

ile bebek alınmalıdır. Yenidoğan bebek için de yenidoğan resüsitasyonunda uzman ayrı bir resüsitasyon ekibi hazır bulunmalıdır. Defibrilasyonda pedalların yeri ve enerji seçiminde fark yoktur ancak kendinden yapışkanlı pedallar tercih edilmelidir. Gebelerde var olan ödem nedeniyle erken endotrakeal entübasyon yapılmalı ve eKPR düşünülmelidir. Endotrakeal entübasyon uygulanırken krikoid bası unutulmamalıdır ve daha ince çaplı bir endotrakeal tüp tercih edilmelidir (Lott , 2021, 152-219).

KAYNAKLAR

- Olsaveengen T.M., et al (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. *Resuscitation*, 161, 98-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.009>
- Soar J., et al (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*, 161, 115-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.010>
- Lott C, et al. (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 161, 152-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.011>



BÖLÜM 5

DİYABET HASTALARINDA DENTAL YAKLAŞIM ESASLARI

Hilal DEMİR¹

¹ Dr., Konya Beyhekim Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, e-mail: hilal_tunc@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8825-2936

Giriş

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonunun azlığı, yokluğu veya etkisizliği ile karakterize , kan glikoz seviyelerinin yükselmesine ve lipid protein metabolizmasında bozukluklara neden olan, kronik bir metabolik hastalıktır (Stewart, 2001; Öztürk ve Keskin, 2003). DM, komplikasyonlarıyla hastaların yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra sağlık harcamalarını da önemli ölçüde etkileyen küresel bir salgın haline gelmiştir (Mauri-Obradors, Estrugo-Devesa, Jane-Salas, Vinas ve Lopez-Lopez, 2017).

1980’de 108 milyon olan diyabetli insan sayısı, 2014’te 422 milyona yükselmiştir. 18 yaş üstü yetişkinlerde diyabetin genel prevalansı 1980’de %4,7’den 2014’te %8,5’e yükselmiştir (Mauri-Obradors vd.,2017). Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun son istatistiklerine göre, 2021 yılında yaklaşık 537 milyon yetişkin (20-79 yaş) diyabet hastası ve 1,2 milyondan fazla çocuk ve ergen (0-19 yaş) tip 1 diyabet hastası tespit edilmiştir. Diyabetle yaşayan toplam insan sayısının 2030’a kadar 643 milyona ve 2045’e kadar 783 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Diyabet 6,7 milyon ölüme ve en az 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olmuştur. Bu rakam yetişkinlere yapılan toplam sağlık harcamalarının %9’udur (Uluslararası diyabet federasyonu internet sayfası).

Diabetes Mellitus

Diyabet için risk faktörleri:

- Aile öyküsü
- Aşırı kilolu olmak
- Hareketsizlik
- Yaş
- Genetik

Kişinin ebeveyn veya kardeşinde hastalık varsa diyabetik olma olasılığı yükselir. Tip 2 diyabet geliştirme riski yaşla birlikte, özellikle 45 yaşından sonra artar. Genetiğin de diyabet hastalığının gelişiminde rolü büyüktür. Tip 1 diyabet; beyaz ırkta ve Finlandiya ve İsveç gibi Avrupa ülkelerinde daha yaygındır. Tip 2 diyabet özellikle Afrika kökenli insanlarda, Asyalılarda ve Hispaniklerde yaygındır ve daha güçlü bir genetik geçmişe sahiptir. Diyabet, Asya alt kıtasındaki yaşlıların üçte birini etkilemektedir. ABD’deki Pima Kızılderilileri ve Pasifik’teki Nauru’da, tüm yetişkinlerin yaklaşık yarısı tip 2 diyabet hastasıdır ki bu oranlar dünyadaki en yüksek oranlardır. Özellikle aşırı kilolu çocuk ve ergenlerde de diyabet prevalansı artmaktadır (Scully, 2010).

Klinik Özellikleri

Diyabetli hastalar asemptomatik olabilir. Diyabet; rutin taramalarda rastgele saptanabilir, şiddeti ve başlangıç derecesine bağlı olarak çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir (Scully, 2010).

Uyuşukluk en yaygın görülen semptomdur. Hiperglisemi, poliüri ve polidipsi belirgindir. Diyabette, insülin eksik olduğunda veya etkisi bloke edildiğinde, glikoz hücrelere giremez. Glikoz da daha sonra kanda birikir (hiperglisemi). Hiperglisemi böbrek eşiğini aştığında idrarda glikoz görülmeye başlar (glikozüri). Aşırı glikozüri, su ve elektrolit kaybına neden olan poliüri (büyük hacimlerde idrar geçişi) ile ozmotik diürezi indükler. Vasküler hiperozmolarite ile birlikte artan idrar çıkışı, sıvı rezervlerini tüketme eğilimindedir. Beynin susama merkezindeki osmoreseptörler sıvı kaybını algılar ve polidipsi (aşırı susama) sonuçları ortaya çıkar. İnsüline bağımlı hücreler tarafından glikoz kullanımının olmaması, glikoza aç hücrelere yol açar. Hasta genellikle besin alımını artırır (polifaji), ancak birçok durumda yine de kilo kaybeder. Tip 1 diyabette strese tepki olarak kortizol salgılanması artabilir, bu da protein parçalanmasına ve idrarda nitrojen kaybına yol açar. Süreç devam ederken vücut, idrarla atılan zararlı ketonlara (aseton ve beta-hidroksibütirik asit) dönüştürülen serbest yağ asitlerini serbest bırakarak enerji için yağı metabolize eder. Bu ilerledikçe kişi, hızlı bir şekilde tedavi edilmezse komaya ve ölüme yol açabilen metabolik asidoz geliştirir. Sodyum bikarbonat tarafından ketonik asit tamponlanması, artan solunum hızı (hiperne) ile aşırı karbonik asit oluşumuna yol açar; bu, su ve karbondioksitin ortadan kaldırılmasıyla kan pH'ını yükseltmeye çalışan telafi edici bir mekanizmadır (Stewart, 2001).

Sınıflandırılması

- Gestasyonel diyabet (Hamilelik esnasında kadınlarda görülebilen ve genellikle doğumdan sonra düzelen diyabettir)
- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet
- Diğer spesifik diyabet tipleri:
 - ✓ Endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma)
 - ✓ Pankreas hastalıkları (Pankreatit, kistik fibrozis, hemokromatozis)
 - ✓ Tıbbi-kimyasal kaynaklı (örn. glukokortikoidler, nöroleptikler, interferon-alfa, pentamidin) (Petersman vd., 2019)

❖ Tip 1 Diyabet

İnsüline bağımlı DM olarak da isimlendirilir ve genellikle 40 yaşın altındaki bireylerde bulunur. Hastalık başlangıcı genellikle ergenlik

döneminde meydana geldiğinden, tanımlayıcı olarak "juvenil başlangıç" kullanılır. Bununla birlikte, tip 1 diyabet her yaşta ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabete duyarlılığın, sınıf II majör doku uygunluk kompleksinin spesifik alellerine bağlı olduğuna inanılmaktadır (Stewart, 2001). Çevresel faktörler de tip 1 DM duyarlılığında rol oynar. Virüsler veya çevresel toksinler, pankreasta bulunan Langerhans adacıklarında insülide neden olarak veya adacık otoantijenlerinin moleküler taklidi yoluyla bağışıklık sistemini aktive ederek hastalığın ilerlemesini hızlandırabilirler (Graves, Ding ve Yang, 2020). Beta hücrelerinin çoğu yok edildiğinde, mutlak insülin eksikliği oluşur ve tip 1 DM ortaya çıkar (Petersman vd., 2019).

Poliüri, polidipsi, polifaji ile beraber görülen kilo kaybı kısa bir süreç içinde belirgin hale gelir, genellikle hastalık başlangıcı çok anidir. Kaslarda kramplar, halsizlik, menstürasyon bozuklukları ve bulanık görme meydana gelebilir. İnsülinin olmamasına bağlı olarak kanda glikoz ve yağ asitleri artar; keton cisimleri idrar ve kanda ortaya çıkar (Öztürk ve Keskin, 2003). Bu kişiler gliseminin kontrolü için eksojen insüline ihtiyaç duyarlar ve insülin olmadan ketoasidoz ve komaya yol açan ciddi metabolik komplikasyonlar geliştirirler. Daha spesifik olarak, alınan gıda glikoza dönüştürüldüğünde, insülin salgılanması normal olarak uyarılır. İnsülin, glikozun kandan kas, yağ ve karaciğer dokularına aktarılması ve karaciğerin glikojen depolarını glikoza dönüştürmesini önlemek için gereklidir. İnsülin yoksa kan ve doku sıvılarında glikoz seviyesi yükselir. Kan şekeri, glikojenoliz ve yağ metabolizması nedeniyle aşırı üretimin yanı sıra yetersiz kullanımdan yükselir (Stewart, 2001).

❖ Tip 2 Diyabet

İnsüline bağımlı olmayan DM olarak da adlandırılır. Tip 2 diyabet, şeker hastalarının %80-90'ını oluşturur. Genellikle 40 yaş üstünde görülür. Hastalar insüline dirençlidir ve azalmış beta hücre fonksiyonuna sahiptir. Tip 2 diyabet en sık fazla kilolu hastalarda gelişir. Semptomlar genellikle kademeli olarak gelişir. Yorgunluk, sık idrara çıkma, alışılmadık susama, kilo kaybı, bulanık görme, sık enfeksiyonlar ve yaraların yavaş iyileşmesi görülür. Tip 2 diyabetli kişilerin yaklaşık %80'inde obezite, yüksek kan basıncı ve yüksek kan lipidleri içeren metabolik sendrom vardır. Olgunlukta başlayan gençlik diyabeti, genellikle 25 yaşın altındaki insanları etkileyen, nadir görülen, baskın olarak kalıtsal bir tip 2 diyabet türüdür (Scully, 2010).

Teşhis ve Tedavisi

Diyabet teşhisi için mevcut altın standart, venöz plazmada glikoz ölçümüdür. Kilo kaybı, polidipsi, poliüri gibi bulguların varlığında diyabet şüphesi ile tanı testleri yapılır. Açlık kan glikozu ≥ 126 mg/dL veya rast-

gele kan glikozu ≥ 200 mg/dL konsantrasyonda olursa HbA1c değerlerine bakılır ve şeker yükleme testi yapılır. 2 saatlik yükleme sonrası plazma glikoz ölçümü ≥ 200 mg/dL ve HbA1c $\geq \%6,5$ ise diyabet teşhisi konulur (Petersman vd., 2019).

Tip 1 diyabetli hastalarda kan glikozunu düzenlemek ve diyabetik ketoasidozu önlemek için eksojen insülin verilmelidir (Öztürk ve Keskin, 2003). Tip 2 diyabetli hastaların çoğu diyet ve oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilebilir (Scully, 2010). Teşhis ve ilk tedavinin uygulanmasından sonra, tıbbi tedavinin genel amacı gliseminin yeterli kontrolü yoluyla diyabetik komplikasyonların önlenmesidir. Uzun süreli kontrolü değerlendirmek için kullanılan birincil tahlil, HbA1c testidir. Bu test, önceki 6 ila 8 hafta boyunca kan şekeri konsantrasyonlarını gösterir. Diyabet yönetiminde diyet ve egzersiz tedavisi oldukça önemlidir. Bununla birlikte persistan hiperglisemiye tedavi etmek için insüline ihtiyaç duyulabilir. Hiperglisemiye kontrol altına almak için çaba gösterilmelidir, ancak bu tür bir tedavi, yüksek oranda tehlikeli hipoglisemik reaksiyon insidansına neden olmamalıdır (Stewart, 2001).

Akut Komplikasyonları

-Hipoglisemi koması: İnsülin tedavisi gören birçok hasta, gıda alımı ve kullanımı ile insülin tedavisi arasındaki dengesizlik nedeniyle hipoglisemiye eğilimlidir. Hipoglisemi hızlı başlayabilir ve bayılmaya benzeyebilir. Bilinç kaybolmadan önce güçlü ve hızlı bir nabız, terli cilt ve genellikle endişe, sinirlilik ve yönelim bozukluğuna yol açan adrenalin salınımı vardır. Bazen hasta konvülsiyon geçirebilir (Scully,2010).

-Ketoasidoz koması: Ciddi insülin yetersizliği sonucu hiperglisemi koması oluşur, ketoasidozla seyrederek. Kan glikozunun artmasıyla ozmotik diürez görülür. Lipolizin hızlanmasıyla kanda ketoasitler (asetoasetik asit, betahidroksibütirik asit) artışa geçer ve asidoza sebep olurlar. Hipotansiyon, taşikardi, dehidratasyon, sık ve derin solunum görülür, hastanın nefesinde aseton kokusu vardır (Öztürk ve Keskin, 2003).

Kronik Komplikasyonları

Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM, çok sayıda olası uzun vadeli komplikasyon sunar. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetik komplikasyonların şiddetinin genellikle hipergliseminin derecesi ve süresi ile orantılı olduğunu göstermektedir. Diyabetli hastalar, polimorfonükleer lökositlerin işlev bozukluğu (lökosit adezyonu, kemotaksis ve fagositoz), bozulmuş bakterisidal aktivite, antijenlere maruz kalmaya karşı değişen yanıt ve T lenfositlerin işlevinde değişiklik gösterirler. Birçok çalışma, kronik inflamasyon ile Tip 2 DM gelişimi arasında açık bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Mauri-Obradors vd., 2017).

Vasküler sistem, sinir sistemi, göz, böbrekler ve deride komplikasyonlar görülür. Enfeksiyonlara karşı direnç azalmıştır (Öztürk ve Keskin, 2003). DM, nefropati, retinopati, nöropati, hızlanmış ateroskleroz, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık ve gecikmiş yara iyileşmesi dahil olmak üzere birçok sistemik komplikasyona neden olur. Yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri açıkça kabul edilmektedir (Stewart, 2001).

-Vasküler komplikasyonlar: Orta ve büyük çaplı arterlerde lokalize ateroskleroz ve diyabetik mikroanjyopati izlenebilir. Ekstremitelerin gangren ve ülser, ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalıkları, beyindeki damarların etkilenmesi sonucu nörolojik belirtiler görülebilir. Küçük arter, ven, kapiller ve arteriollerde pozitif madde birikmesiyle bazal membran kalınlaşması yani mikroanjyopati ortaya çıkabilir (Öztürk ve Keskin, 2003).

-Gözle ilgili komplikasyonlar: Ön kamera hastalıkları ve diyabetik retinopatiji içerir. Bazen körlüğe kadar giden durumlar görülebilir. Göz dış kaslarında paraliz, geçici adaptasyon kusurları ve çift görme gibi hafif komplikasyonlar da olabilir.

-Nefrolojik komplikasyonlar: Piyelonefrit ve diyabetik glomerüloskleroz komplikasyonları görülebilir. Yıllar içinde proteinürü artar ve nefrotik sendrom oluşabilir. Glomerul fonksiyonunun bozulması ve kanda kreatinin artmasıyla, hipertansiyon kalıcı hale gelebilir.

-Nörolojik komplikasyonlar: Diyabetik nöropati, polinöropati ve mononöropati olarak görülebilir. Motor ve duyu kaybına sebep olabilir ve sonucunda kas atrofisi görülebilir.

-Deri komplikasyonları: Ateroskleroz ve turgor sonucu oluşan tonus bozulmalarından kaynaklanır. Bakteri enfeksiyonlarına bağlı olarak folikülit, mantar enfeksiyonları ve selülit görülebilir (Öztürk ve Keskin, 2003). Diyabetik ayak kronik nöropatinin sonucudur, enfeksiyon ve vasküler yetmezlikle daha ağır bir tabloya döner (Khanolkar, Bain ve Stephens, 2008).

Özellikle uzun süreli hiperglisemi diyabet komplikasyonlarına yol açar ve bu komplikasyonlar tüm diyabet tipleri için benzerdir. Diyabetin komplikasyonları arasında dehidrasyon, hiperozmolar koma, zayıf yara iyileşmesi ve miyokard enfarktüsü, inme, uzuv iskemisi, böbrek yetmezliği, körlüğe yol açan retinopati, nöropati, nörobilişsel gerileme ve amputasyona yol açabilen ayak enfeksiyonları yer alır. Kalp hastalığı ve inme, diyabetlilerde başlıca ölüm nedenleridir. Kontrolsüz diyabetin komplikasyonları genellikle yıkıcıdır ve diyabeti olmayan bireylere göre iki ila dört kat daha yüksek oranlarda ölüm, kalp hastalığı ve inme riskinde artışa neden olur (Genco ve Borgnakke, 2020).

Diyabet ile pankreas, meme, mesane, endometriyal ve kolorektal kanserler arasında dikkate değer bir ilişki vardır. Aynı şekilde, genel popülasyona kıyasla diyabetli hastalarda kanserden ölüm oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (Ramos-Garcia, Roca-Rodriguez, Aguilar-Diosdado ve Gonzales-Moles, 2020).

Diyabetli Hastada Ağız İçi Bulgular

Diyabetle ilişkili oral bulgular:

- Periodontal hastalık
- Tükürük salgısında azalma, ağız kuruluğu
- Nefesin aseton kokması
- Diş ve kök çürükleri
- Oral kandidiazis
- Pulpa nekrozu ve periodontal apse
- İyi huylu parotis hipertrofisi
- Fissür dil, tat alma bozuklukları
- Ağızda yanma

-Yara iyileşmesinde gecikme, cerrahi sonrası artan enfeksiyon insidansı (Mauri-Obradors vd., 2017)

Diyabet, başta enfeksiyonlar, iltihaplanmalar ve zayıf yara iyileşmesi ile ilgili olanlar olmak üzere çeşitli oral belirtilerle ilişkilidir. Hiperglisemi, ketoasidoz ve vasküler duvar hastalığı, kontrolsüz diyabetiklerin enfeksiyona duyarlılığının artmasına ve enfeksiyonları yönetme yeteneğinin azalmasına katkıda bulunur. Hipergliseminin lökositlerin fagositik fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. İlişkili vasküler duvar değişiklikleri, kan akışını ve granülositlerin yaralanma bölgesine taşınmasını engeller. Kserostomi ve azalmış tükürük akış hızlarıyla ilişkili olarak ağız hijyeni daha zor sağlanır (Stewart, 2001).

Uzun süreli hiperglisemi vasküler endotele zarar verebilir, bu da osteoklastların farklılaşmasını destekleyen ve osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını engelleyen büyük damarların veya mikrodamarların patolojik değişikliklerine yol açabilir. Hiperglisemi ayrıca patojenlere karşı aşırı bağışıklık tepkisine yol açar. İnterlökin-1b (IL-1b), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) gibi diyabetle yakından ilişkili inflamatuvar mediatörlerin tümü, diş eti, serum ve tükürükte tespit edilir. Bu faktörlerin varlığı oral dokuların inflamasyonunu şiddetlendirerek kollajen sentezini azaltarak kemik matriks oluşumunu ve hem sert hem de yumuşak dokuların iyileşmesini etkiler (Jiang, Zhu, Liu, Tian ve Zhu S., 2020; Liccario vd., 2019).

DM ile periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir; bu ilişkide diyabet periodontitis riskini artırır ve tersine periodontal inflamasyon glisemik kontrolü olumsuz etkiler. Ek olarak, periodontal tedavi diyabet semptomlarını iyileştirerek bunların ilişkisini ve genel organizma için ağız sağlığının önemini doğrular (Bui, Almeida-da-Silva, Huynk, Trinh, Liu vd., 2019). Diyabet ve periodontal hastalıkta ortak olan değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara içme, aşırı alkol tüketimi, obezite, fiziksel hareketsizlik ve aşırı rafine şeker tüketimi yer alır (Genco ve Borgnakke, 2020).

Diyabetli hastalarda, diyabetli olmayan hastalara göre tükürük akışı azalmaktadır. Bunun nedeni bez parankimindeki hasar, tükürük bezlerinin mikrodolaşımdaki değişiklikler, dehidrasyon ve glisemik kontroldeki bozukluklar olabilir. Tükürük akışındaki azalma da ağız kuruluşuna sebep olur. Konuşma, çiğneme, yutma gibi fonksiyonlar zorlaşır, çürük ve oral enfeksiyonlara karşı duyarlılık artabilir. Hastaların diyabetleri için kullandıkları ilaçlar da ağız kuruluşuna neden olma potansiyeline sahiptir. (Genco ve Borgnakke, 2020; Lopez-Pintor, Casanas, Gonzales-Serrano, Serrano, Ramirez vd., 2016)

Diyabetli Hastaya Dental Yaklaşım

Diyabetik hastanın diş tedavisi dört ana alanı içermelidir:

1. Daha önce tanı almamış hastaların taranması ve teşhisi (sağlık öyküsü incelemesi ve sözlü muayeneye dayalı olarak),
2. Oral belirtilerin uygun dental yönetimi,
3. Hipoglisemik şok, hiperglisemik şok ve akut kardiyovasküler ataklar ile ilgili işlemler sırasında komplikasyonların önlenmesi ve
4. Tıbbi acil durumların uygun yönetimi. (Stewart, 2001)

Teşhis için tarama ve sevk, hastanın sağlık geçmişinin ve sözlü muayenesinin kapsamlı bir incelemesine dayanmalıdır. Hasta başı glikoz taraması yararlı bilgiler sağlayabilir. Diyabet olduğundan şüphelenilen hastalar, kesin tanı ve uzun süreli tedavi için bir hekime sevk edilmelidir.

İyi bir tıbbi tedavi alan ve böbrek hastalığı, hipertansiyon veya koroner arter hastalığı gibi ciddi komplikasyonlar olmadan iyi kontrol edilen diyabetik hasta, belirtilen herhangi bir diş tedavisini güvenle alabilir. Hastalığı iyi kontrol edilen ve enfeksiyondan arınmış bir diyabetik hasta, diş tedavisi için profilaktik antibiyotik gerektirmez. Bununla birlikte, diş bakımı sırasında beklenmeyen olayların önlenmesine yardımcı olmak için bazı hususlara dikkat edilmelidir (Stewart, 2001).

Diyabetli hastalarda kan şekeri 150 – 250 mg/dl değerleri arasında olduğunda tedavi protokolünün belirlenmesi daha kolaydır. Lokal anestezi

genellikle diyabet hastalarında güvenle kullanılabilir, adrenalın dozunun kan glukoz seviyelerini önemli ölçüde artırması olası değildir. Bilinçli sedasyonda benzodiazepinler güvenle kullanılabilir. Diyabette otonom nöropati ortostatik hipotansiyona neden olabilir; bu nedenle sırtüstü yatan hasta dış hekimi koltuğunda yavaşça dik konuma getirilmelidir. Lokal anestezi altında rutin cerrahi olmayan prosedürler veya kısa küçük cerrahi prosedürler, özel bir önlem alınmadan gerçekleştirilebilir (Scully, 2010; Karaca ve Öztürk, 2016). Yapılacak işlemlerin kahvaltıdan sonra sabah saatlerinde planlanması uygundur, hastanın işlem sırasında yemek saatinin geçmemesine dikkat edilmelidir (Öztürk ve Keskin, 2003).

Cerrahi prosedürler için temel gereklilik, hipoglisemiden kaçınmak, ancak hiperglisemiye gecikmiş yara iyileşmesi veya fagosit disfonksiyonu nedeniyle zararlı olabilecek seviyelerin altında tutmaktır. Büyük ameliyatlara için, ara insülinler genellikle atlanır ve plazma glukoz düzeyine göre düzenli olarak ölçülen çözünür insülinin gerektiği şekilde eklenebileceği glukoz içeren bir intravenöz infüzyon verilir. Stres ve travmanın etkileri insülin gereksinimlerini artırabilir ve ketozu hızlandırabilir (Scully, 2010).

Dış hekimi hipoglisemi belirtilerini gözlemlemeli ve uygun şekilde tedavi etmelidir. Hipoglisemi belirtileri kişiden kişiye değişir. Dış hekimi, hastayı aşağıdakilerden herhangi biri için gözlemlemelidir:

- ❖ Açlık, halsizlik, hızlı kalp atışı, karıncalanma veya değişen duyumlar
- ❖ Karışıklık veya ruh hali değişikliği
- ❖ Terleme veya solgunluk
- ❖ Oryantasyon bozukluğu

Hipoglisemi tablosu oluştuğunda hastanın bilinci yerindeyse içecek yoluyla glukoz verilir Hipogliseminin ilk belirtileri belirgin değilse, hipotansiyon ve hızlı zayıf nabız gelişebilir ve hasta bilincini kaybedebilir. Bilinci yerinde değilse, %50 dekstroze, 30 ila 50 mL, intravenöz veya 1 mg glukagon, intramüsküler uygulanabilir. Bilinç kaybı yaşayan herhangi bir hasta devamı için acilen hastaneye götürülmelidir (Stewart, 2001).

Glisemik durum ve insülin tedavisi ile ilgili tıbbi konsültasyon istenmeli, hasta stabil olana ve durumu düzelene kadar yakın takip sürdürülmelidir. Kötü kontrol edilen diyabeti olan ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotikler önerilebilir (Stewart, 2001).

Periodontitisli hastalarda, periodontitis olmayan hastalara kıyasla diyabetik komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. Kötü ağız sağlığı ile DM arasında bir bağlantı vardır (Nguyen vd., 2020). Hastalar düzenli

olarak periodontitis açısından değerlendirilmelidir. Diyabetli hastanın periodontal hastalığı varsa, kesin olarak tedavi edilmelidir, tüm periodontal cepler azaltılmalı, glisemik kontrol sağlanmalı ve hastanın doktoru ile koordineli olarak yönetilen diğer komplikasyonlar kontrol edilmelidir. Glisemi, sigara ve obezite gibi yaygın risk faktörlerinin değiştirilmesi, tam periodontal tedavi ve düzenli periodontal bakım, hastanın ömür boyu iyi bir ağız ve genel sağlık elde etmesine yardımcı olacaktır (Genco ve Borgnakke, 2020; Baeza vd., 2019).

Diyabetik hastalarda periodontitis ve diş kaybı sıklığı artmıştır ve diyabet, gecikmiş yara iyileşmesi, mikrovasküler hastalık prevalansı ve enfeksiyona bozulmuş yanıt ile ilişkili olması nedeniyle dental implantlar için riskli bir durum olarak kabul edilmiştir (Wagner, Spille, Wiltfang ve Naujokat, 2022). Buna göre diyabet, implant tedavisi için göreceli bir kontrendikasyon olmaya devam etmektedir; yani, iyi kontrol edilen diyabetik hastalar implant tedavisi için uygun kabul edilebilirken, glisemik kontrolü iyi olmayan diyabetik hastalar implant tedavisinin faydalarından mahrum kalabilir. Çok sayıda çalışma, diyabet hastalarının dental implant tedavisine dayalı oral rehabilitasyondan fayda gördüğüne dair dolaylı kanıtlar sunmaktadır (Chrcanovic, Albrektsson, Wennerberg, 2014; Jiang vd., 2020). Ayrıca diş hekimleri, diyabetin kök kanal tedavisinin sonucunu etkileyebilecek preoperatif bir faktör olduğunu bilmelidir (Segura-Egea, 2019).

Sonuç

Diş hekimi, diyabetin belirti ve semptomlarını tanıyarak erken teşhis konulmasına yardımcı olabilir. Diyabetli kişilerin artan ağız sağlığı komplikasyonları riski konusunda eğitilmesi, düzenli diş muayenesi yaptırmaya teşvik edilmesi ve iyi bir ağız hijyeni sağlama konusunda motive edilmesi önemlidir. Uzun vadede hastalık kontrolünü kolaylaştırmak için hasta ve doktoruyla iletişim halinde kalınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Baeza, M., Morales, A., Cisterna, C., Cavalla, F., Jara, G., Isamitt, Y., Pino, P., Gamonal, J.(2020). Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci.*,28, 1-13.
- Bui, F.Q., Almeida-da-Silva, C.L.C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Homer Asadi, H., Ojcius, D.,M.(2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 42, 27-35.
- Chrcanovic, B.R., Albrektsson, T., Wennerberg, A.(2014). Diabetes and Oral Implant Failure: A Systematic Review. *J Dent Res*, 93(9), 859-67.
- Genco, R.J., Borgnakke, W.S.(2020). Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology 2000*, 83, 40–5.
- Graves, D.T., Ding, Z., Yang, Y.(2020). The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 82, 214–24.
- Jiang, X., Zhu, Y., Liu, Z., Tian, Z., Zhu, S.(2020). Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and metaanalysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, DOI: 10.1080/00016357.2020.1761031
- Karaca, İ.R., Öztürk, D.N.(2016). Diş Hekimliği Açısından Riskli Sistemik Hastalıklar ve Bu Hastalıklara Bağlı Oluşabilecek Acil Durumlar: Bölüm 1-Sistemik Hastalıklar. *J Dent Fac Atatürk Uni Supplement*, 16, 147-156.
- Khanolkar, M.P., Bain, S.C., Stephens, J.W.(2008). The diabetic foot. *Q J Med*, 101, 685–95.
- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., Rengo, G.(2019) Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 2-14; doi:10.3390/ijms20061414.
- López-Pintor, R.M., Casañas, E., González-Serrano, J., Serrano, J., Ramírez, L., de Arriba, L., Hernández, G.(2016). Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Research*, 1-16 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4372852>.
- Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., López-López, J.(2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 22(5), 586-94.
- Nguyena, A.T.M., Akhtera, R., Gardea, S., Scottc, C., Twigg, S.M., Colagiurib, S., Ajwanif, S., Eberharda, J.(2020). The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres>.
- Öztürk, A., Keskin, A.(2003). Diş Hekimliğinde Tıbbi Sorunlar.(s. 112-20) Ankara: Özyurt Matbaacılık.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U.A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E.(2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 127, 1–7.
- Poudel, P., Griffiths, R., Wong, V.W., Arora, A., Flack, J.R., Khoo, C.L., Ajesh

- George, A.(2018). Oral health knowledge, attitudes and carepractices of people with diabetes: asystematic review. BMC Public Health, 18, 1-12 <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5485-7>.
- Ramos-Garcia, P., Roca-Rodriguez, M.M., Aguilar-Diosdado, M., Gonzalez-Moles, M.A.(2020). Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. Oral Diseases, 1–18.
- Scully, C.(2010). Endocrinology.(s. 138-145). Medical Problems in Dentistry. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.
- Segura-Egea, J.J., Cabanillas-Balseira, D., Jimenez-Sanchez, M.C., Martín-Gonzalez, J.(2019). Endodontics and diabetes: association versus causation. International Endodontic Journal, 52, 790–802.
- Stewart, C.M.(2001). Endocrine Diseases. Silverman, S., Eversole, L.R., Truelove, E.L.(Ed.). Essentials of Oral Medicine.(s. 84-92). London: BC Decker Inc Hamilton.
- Uluslararası Diyabet Federasyonu internet sayfası erişim adresi: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- Wagner, J., Spille, J.H., Wiltfang, J., Naujokat, H. (2022). Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. International Journal of Implant Dentistry, 8(1), 1-21.

BÖLÜM 6

ADİPOSİT YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (FABP4)- ADENOSİN KİNAZ (ADK) -NÜKLEOZİT DİFOSFAT KİNAZ (NDPK) KOMPLEKSİ: FABKİN HORMONU

Kıvanç İRAK¹, Memiş BOLACALI²

1 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; kivancirak@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9765-0330>.

2 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; bolacali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4196-2359>.

Giriş

Diabetes mellitus (DM); insülin salgılanma yetersizliği ve/veya hedef dokularda insülinin metabolik etkisine karşı gelişen direnç hali ile karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara neden olan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan metabolik hastalıklardan birisidir (İrak, 2014). Obezite, Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür ve diyabet ile obezite ile arasındaki bağlantı insülin direnci ile ilişkilidir (Karşlıoğlu, 2019). Obez hastaların çoğunda, adiposit hipertrofisine, hipoksiye ve adipoz dokuda çeşitli streslere ve enflamatuar süreçlere yol açan genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden dolayı adipoz dokunun işlevi bozulmuştur. Visceral obezite de dahil olmak üzere ektopik yağ birikimi; bozulmuş insülin duyarlılığı, adipositlerde artmış lipid depolanması, hücresel kompozisyondaki değişiklikler ve proinflamatuar, aterosjenik ve diyabetojenik adipokin paterni ile karakterizedir. (Blüher, 2009). Adiposit dokusu tarafından salgılanan adiponektin seviyesinde azalma, interlökin 6 (IL6), tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), leptin, serbest yağ asitleri ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretiminde artış metabolik sendromun gelişimindeki temel faktörler arasında sayılabilmektedir (Ahima ve Osei, 2008). Adipositlerden enerji depolarının serbest bırakılması, enerji açığı durumlarında yaşamı desteklemek için kritik öneme sahiptir; ancak insülin direnci ve/veya insülin yetersizliği ile ilişkili lipoliz metabolik homeostazi bozmaktadır (Jensen ve ark., 1989; Kim ve ark., 2017).

Yağ asitlerinin göreceli olarak çözünmezliği ve serbest formlardaki potansiyel toksisiteyi nedeniyle tamponlayıcı bileşiklere duyulan ihtiyaç, Yağ asidi Bağlayıcı Proteinler (FABP) de dahil olmak üzere katalitik olmayan bağlayıcı proteinlerin araştırılmasına yol açmıştır (Gordon, 1977; Hotamisligil ve Bernlohr, 2015). FABP, hidrofobik molekülleri bağlayan ve membranlardan taşınmalarına yardımcı olan hücre içi lipid şaperonlarıdır (Furuhashi ve ark., 2014). Metabolik enflamasyonun patogeneğinde önemli bir rol oynadığı varsayılan FABP, yağ asitleri ve bunların asil-CoA türevleri gibi ligandları yüksek afinite ile bağlayan, hücre içi lipid bağlayıcı proteinlerdir (Gargari ve ark., 2022). FABP'in işlevleri aydınlatıldıkça, bu proteinlerin sadece lipidleri tamponlamakla kalmayıp aslında metabolik ve diğer biyolojik faaliyetlerin önemli araçları olduğu ortaya çıkmıştır.

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP, FABP4), FABP süper ailesinin bir üyesidir ve adipositler ve makrofajlar aracılığıyla adipoz dokuda yüksek oranda eksprese edilir (Krušinová ve Pelikánová, 2008). Sitoplazmik bir protein olduğu düşünülen FABP4'ün adipositlerden kan dolaşımına da salındığını tespit edilmiştir (Xu ve ark., 2006).

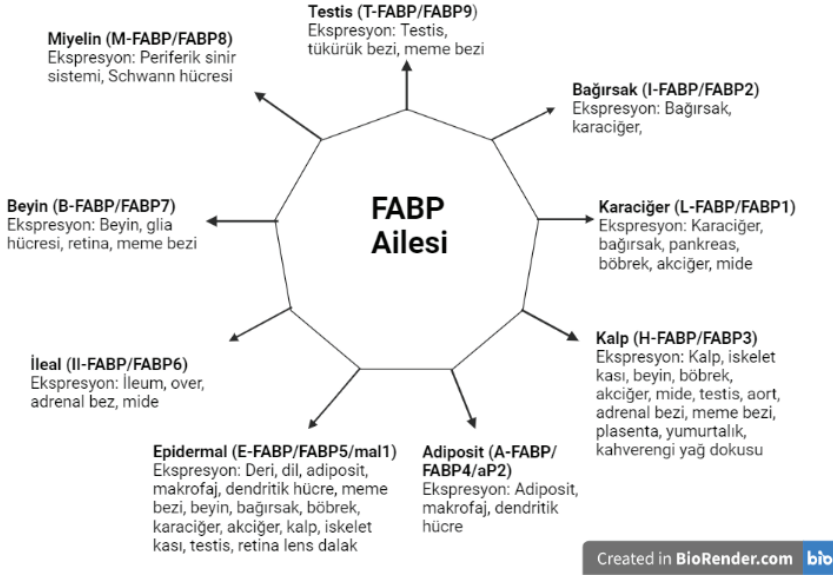
FABP4 ile tip 2 diyabet gelişimini birbirine bağlayan kesin mekanizma çok yakın zamana kadar tanımlanmamış olmakla birlikte; FA-

BP4-ADK (Adenozin kinaz)-NDPK (Nükleozid Difosfat Kinaz)'nin üçlü moleküler kompleksi olan bir hormon tanımlanmıştır. Yeni keşfedilen ve “Fabkin” olarak adlandırılan bu hormonun, enerji durumunu metabolik organların işleviyle bütünleştiren etki mekanizmasını temsil ettiği ve metabolik hastalığa karşı umut verici olduğu bildirilmiştir (Prentice ve ark., 2021).

Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler (FABP), Adenozin Kinaz (ADK) -Nükleozit Difosfat Kinaz (NDPK) Kompleksi ve Fabkin

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandları yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlayan, metabolik ve enflamatuvar yollarla güçlü bir şekilde bağlantılı olan hücre içi lipid şaperonlarıdır (Zimmerman ve Veerkamp, 2002; Chmurzyńska, 2006; Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

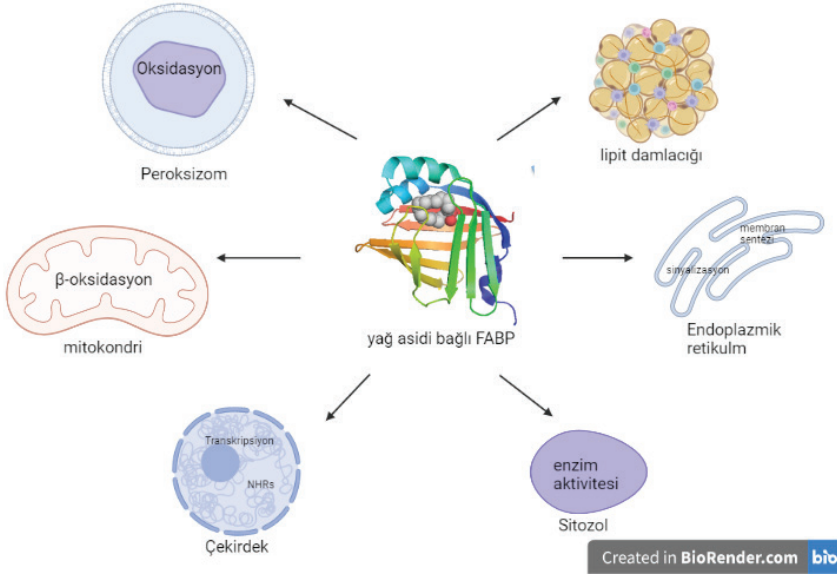
FABP, 14-15-kDa proteinlerden oluşan bir ailedir. İlk tanımlanan FABP, uzun zincirli yağ asitlerine nonkovalent olarak bağlanma kabiliyetine sahip, sıçan jejunumunda tespit edilen ~12 kDa'lık küçük moleküler ağırlıklı bir hücre içi proteindir (Ockner ve ark., 1972). FABP ailesinin en az dokuz üyesi tanımlanmış olduğu, bu üyelerin benzersiz doku ekspresyonu modelleri sergilediği ve aktif lipid metabolizmasında yer alan dokularda en bol şekilde eksprese edildiği bildirilmiştir. Aile; karaciğer (FABP1/L-FABP), bağırsak (FABP2/I-FABP), kalp (FABP3/H-FABP), adiposit (FABP4/A-FABP /aP2), epidermal (FABP5/ E-FABP/mal1), ileal (FABP6/ Il-FABP), beyin (FABP7/ B-FABP), miyelin (FABP8/ M-FABP) ve testis (FABP9/ T-FABP) izoformlarını içermektedir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).



Şekil 1. Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) ailesi (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008'den uyarlanmıştır)

Metabolik ve inflamatuvar yollarla kuvvetli ilişkisi olan FABP;

- i. Lipidlerin oksidasyonu,
- ii. Çekirdekte lipid aracılı transkripsiyonun regülasyonu, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi,
- iii. Lipid damlacıklarının sitoplazmada depolanması,
- iv. Endoplazmik retikulumda (ER) sinyalizasyon ve membran sentezi,
- v. Yağ asitlerinin eikozanoidlere dönüştürülmesi ve lökotrienlerin stabilizasyonu gibi olaylarda görev almaktadır (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).



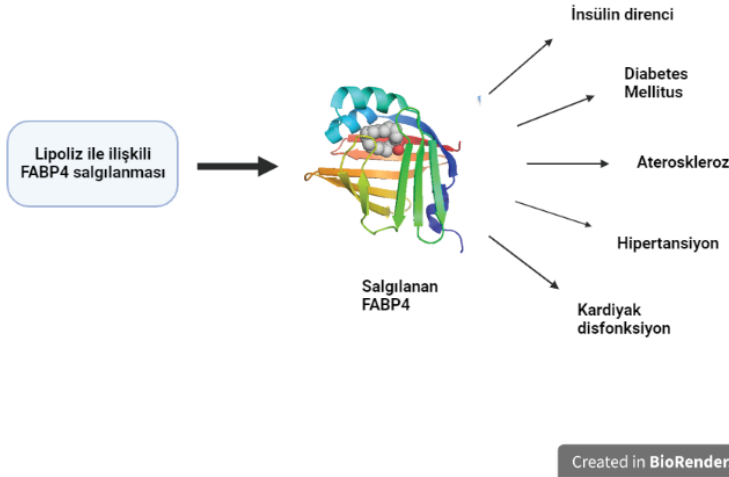
Şekil 2. FABP'nin hücre içi fonksiyonları (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008'den uyarlanmıştır. (NHRs: Nükleer Hormon Reseptörleri).

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP, FABP4)

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP FABP4), FABP süper ailesinin bir üyesidir ve adipositler ve makrofajlar aracılığıyla adipoz dokuda yüksek oranda eksprese edilir (Krušinová ve Pelikánová, 2008). Ayrıca endotel hücrelerinde de önemli miktarlarda üretilmektedir (Elmasri ve ark., 2009). FABP4, farklılaşmış yağ hücrelerinde toplam sitozolik proteinin %6'sına kadarını oluşturur. FABP4 geni, 132 amino asit ve 14,6 kDa moleküler kütleye sahip bir polipeptidi kodlamaktadır (Kralisch ve Fasshauer, 2013). Peroxisom, endoplazmik retikulum, mitokondri ve çekirdek gibi hücresel bölmeler boyunca esterleşmemiş yağ asitlerinin taşınmasını kolaylaştıran bir lipid şaperonu görevi gören A-FABP (Coe ve Bernlohr, 1998), ayrıca lipit depolanmasını ve oksidasyonunu düzenler ve hormona duyarlı lipaz ve adipoz trigliserit lipazın bir ko-aktivatörü ile etkileşim yoluyla lipolizde rol oynar (Shen ve ark., 2001; Hofer ve ark., 2015). A-FABP'nin adipositlerdeki gen ifadesi yağ asitleri, glukokortikoidler, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör gama (PPAR γ) agonistleri tarafından transkripsiyonel olarak aktive edilir (Cook ve ark., 1988; Kletzien ve ark., 1992).

Yapılan çalışmalarda FABP4'ün diabetes mellitus (Tso ve ark., 2007), gestasyonel diyabet (Lorenzo-Almorós ve ark., 2019), insülin direnci (Simón ve ark., 2009), metabolik sendrom (Xu ve ark., 2006), ateroskleroz

ve kardiyovasküler hastalıklarla (Jin ve ark., 2010; Furuhashi ve ark., 2014; Rodriguez-Calvo ve ark., 2017) ilişkili olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda, dolaşımdaki AFABP konsantrasyonlarının yaş, obezite indeksleri, hipertansiyon, homeostatik insülin direnci modeli (HOMA-IR), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) gibi olumsuz kardiyometabolik risk faktörleriyle pozitif ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ile negatif korelasyon göstermektedir (Tso ve ark., 2007).



Şekil 3. Dolaşımdaki FABP4'ün muhtemel etkileri (Furuhashi ve ark., 2014'ten uyarlanmıştır).

Adenozin Kinaz (ADK) -Nükleozit Difosfat Kinaz (NDPK)

Hormonal FABP4'ün biyolojik işlevini ortaya çıkarmak için diğer proteinlerle etkileşime girebileceği bildirilmiştir. Hem NDPK hem de ADK, aralarında yüksek afiniteli bir etkileşim olan çift yönlü kinazlardır (Prentice ve ark., 2021). Bu kinaz kompleksinin karmaşık mekanizmasını aydınlatmak için yapılan araştırmalar bazı önemli bulguları ortaya çıkarmıştır. Prentice ve ark. (2021), ADK-NDPK kompleksinin glukoz düzeyinin yüksek olduğu ortamda insülin salgılanmasını uyardığını, ancak glukoz düzeyinin düşük olduğu ortamda bu etkinin görülmediğini ortaya koymuştur. FABP4'ün hem tek başına hem de NDPK ile kombinasyon halinde ADK tarafından ATP üretimini önemli ölçüde artırdığı, NDPK'nın ise tek başına hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. FABP4 ayrıca NDPK aktivitesini de baskılamış ve FABP4 ve/veya ADK ilavesiyle NDPK'nın ATP

üretme kapasitesi üzerinde herhangi bir etki olmamıştır. İlgili çalışmadaki bu bulgular; FABP4'ün ADK'ya bağlandığına ve FABP4'ün kompleksteki kinaz aktivitesini düzenlediğine dair kanıt sağlayarak, ADK'nın NDPK aktivitesinin birincil düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (Prentice ve ark., 2021).

Fabkin (FABP4-ADK-NDPK Kompleksi)

Pankreas adacıklarında FABP4 varlığından yola çıkarak, molekülün fonksiyonları ve etki mekanizmaları araştırılmış, sonuçta hormonal FABP4'ün hücre dışı ATP ve ADP seviyelerini düzenlemek için ADK ve NDPK ile fonksiyonel bir hormon kompleksi oluşturduğu keşfedilmiş ve bu kompleks “Fabkin” olarak adlandırılmıştır (Prentice ve ark., 2021).

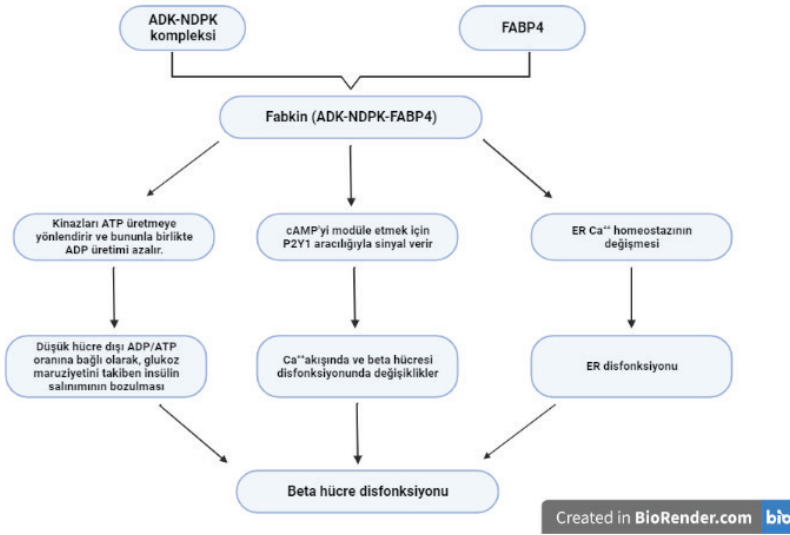
Fabkin (FABP4- ADK-NDPK kompleksi)'in;

1. ADP/ATP etkileşimi sonucu Glikoz Uyarımlı İnsülin Sinyalinin (GSIS) modülasyonu ile (Fabkin, kinazları ATP üretmeye yönlendirir, bununla birlikte ADP üretimi azalır ve sonuçta glikoza maruz kalmanın ardından insülin salgılanmasında bozulmaya neden olur),

2. Hücre içi kalsiyum dinamiklerini düzenleyerek (purinerjik reseptör (P2Y1) aracılı cAMP değişiklikleri yoluyla Ca^{++} akışında azalma sonucu beta hücre işlev bozukluğuna neden olur),

3. Endoplazmik Retikulum (ER) stresi üretmek suretiyle (değişen Ca^{++} homeostazı sonucu ER disfonksiyonuna bağlı olarak in vitro beta hücre disfonksiyonu/ölümü) etkisini gösterdiği düşünülmektedir (Gargari ve ark., 2022).

Prentice ve ark. (2021), Tip 1 diyabette FABP4'ün beta adacıkları ile etkileşimlerinin mekanizmasını inceledikleri çalışmada, normoglisemik ve yeni başlangıçlı Tip 1 diyabetiklerde serum FABP4 düzeylerinin arttığını, farklı hastalık sürelerine sahip yaşlı Tip 1 diyabetik hastalarda serum FABP4 seviyelerinin hemoglobin A1c (HbA1c) seviyeleri ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar Fabkin'in, FABP4'ün düzensiz olduğu ve/veya purinerjik reseptör aktivitesi ilişkili bazı patolojik durumları (enflamasyon, insülin direnci, kardiyak patofizyolojiler gibi) etkilemek için diğer dokuları hedeflediğini, beta hücre fonksiyonunu artırarak Tip 1 ve Tip 2 diyabeti önlemek için beta-hücre bütünlüğünü koruduğunu ortaya koymuşlardır.



Şekil 4. Fabkin'in fonksiyonları (Gargari ve ark., 2022)

Sonuç ve Öneriler

Dolaşımdaki FABP4'ün biyolojik aktivitesine aracılık etmek üzere, iki hücre dışı nükleozit kinaz olan ile işlevsel bir kompleks oluşturduğu yeni bir hormon keşfedilmiş ve bu üçlü kompleks “Fabkin (FABP4-ADK-NDPK kompleksi)” olarak adlandırılmıştır. Fabkin'in enflamasyon, insülin direnci, kardiyak patofizyolojiler de etkili olabileceği bildirilmiştir. Fabkin, ER Ca⁺⁺ homeostazını değiştirerek ER işlev bozukluğuna, çevresel strese karşı artan duyarlılığa ve in vitro beta hücre ölümünün güçlenmesine neden olur. Bu mekanizmalar hem T1D hem de T2D patogenezinde kritik öneme sahiptir. Sonuç olarak; yeni keşfedilmiş bir kompleks olan Fabkin'in endokrinoloji alanında kullanım potansiyellerinin araştırılmasının metabolik hastalıklar açısından umut verici olabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışmadaki şekillerin hazırlanmasında “<https://biorender.com/>” internet sitesinden yararlanılmıştır.

KAYNAKLAR

- Ahima, R. S., & Osei, S. Y. (2008). Adipokines in obesity. *Obesity and Metabolism*, 36, 182-197.
- Blüher, M. (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 117(06), 241-250.
- Chmurzyńska, A. (2006). The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of applied genetics*, 47(1), 39-48
- Coe, N. R., & Bernlohr, D. A. (1998). Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochimica Et Biophysica Acta-Lipids and Lipid Metabolism*, 1391(3), 287-306.
- Cook, J. S., Lucas, J. J., Sibley, E., Bolanowski, M. A., Christy, R. J., Kelly, T. J., & Lane, M. D. (1988). Expression of the differentiation-induced gene for fatty acid-binding protein is activated by glucocorticoid and cAMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(9), 2949-2953.
- Elmasri, H., Karaaslan, C., Teper, Y., Ghelfi, E., Weng, M., Ince, T. A., ... & Cataltepe, S. (2009). Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells. *The FASEB Journal*, 23(11), 3865-3873.
- Furuhashi, M., & Hotamisligil, G. S. (2008). Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*, 7(6), 489-503.
- Furuhashi, M., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2014). Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 8, CMC-S17067.
- Gargari, P., Mukhopadhyay, P., Saboo, B., Mishra, A., & Ghosh, S. (2022). Fabkin and glucose homeostasis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 102565.
- Gordon, G. B. (1977). Saturated free fatty acid toxicity: II. Lipid accumulation, ultrastructural alterations, and toxicity in mammalian cells in culture. *Experimental and molecular pathology*, 27(2), 262-276.
- Hofer, P., Boeszoermenyi, A., Jaeger, D., Feiler, U., Arthanari, H., Mayer, N., ... & Preiss-Landl, K. (2015). Fatty acid-binding proteins interact with comparative gene identification-58 linking lipolysis with lipid ligand shuttling. *Journal of Biological Chemistry*, 290(30), 18438-18453.
- Hotamisligil, G. S., & Bernlohr, D. A. (2015). Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(10), 592-605.
- İrak, K. (2014). Diyabetli Ratlarda Üzüm Çekirdeği Ekstraktının Bazı Enzim ve

Metabolitler Üzerine Etkisi. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora-Tezi, Van.

- Jensen, M. D., Caruso, M., Heiling, V., & Miles, J. M. (1989). Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes*, 38(12), 1595-1601.
- Jin, J., Peng, D. Q., Yuan, S. G., Zhao, S. P., Ning, X. H., Wang, S. H., & Li, S. L. (2010). Serum adipocyte fatty acid binding proteins and adiponectin in patients with coronary artery disease: the significance of A-FABP/adiponectin ratio. *Clinica Chimica Acta*, 411(21-22), 1761-1765.
- Karşlıoğlu, D. H. (2019). Obezite, Tip 2 Diyabet ve Beslenme. *Klinik Tıp Bilimleri*, 7(3), 36-43.
- Kim, J. Y., Nasr, A., Tfayli, H., Bacha, F., Michaliszyn, S. F., & Arslanian, S. (2017). Increased lipolysis, diminished adipose tissue insulin sensitivity, and impaired β -cell function relative to adipose tissue insulin sensitivity in obese youth with impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 66(12), 3085-3090.
- Kletzien, R. F., Foellmi, L. A., Harris, P. K., Wyse, B. M., & Clarke, S. D. (1992). Adipocyte fatty acid-binding protein: regulation of gene expression in vivo and in vitro by an insulin-sensitizing agent. *Molecular Pharmacology*, 42(4), 558-562.
- Kralisch, S., & Fasshauer, M. (2013). Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease?. *Diabetologia*, 56(1), 10-21.
- Krušinová, E., & Pelikánová, T. (2008). Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis?. *Diabetes research and clinical practice*, 82, S127-S134.
- Lorenzo-Almorós, A., Hang, T., Peiró, C., Soriano-Guillén, L., Egido, J., Tuñón, J., & Lorenzo, Ó. (2019). Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 1-16.
- Ockner, R. K., Manning, J. A., Poppenhausen, R. B., & Ho, W. K. (1972). A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*, 177(4043), 56-58.
- Prentice, K. J., Saksi, J., Robertson, L. T., Lee, G. Y., Inouye, K. E., Eguchi, K., ... & Hotamisligil, G. S. (2021). A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function. *Nature*, 600(7890), 720-726.
- Rodriguez-Calvo, R., Girona, J., Alegret, J. M., Bosquet, A., Ibarretxe, D., & Masana, L. (2017). Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular. *Journal of Endocrinology*, 233, R173-R184.
- Shen, W. J., Liang, Y., Hong, R., Patel, S., Natu, V., Sridhar, K., ... & Kraemer, F. B. (2001). Characterization of the functional interaction of adipocyte lipid-binding protein with hormone-sensitive lipase. *Journal of Biological*

Chemistry, 276(52), 49443-49448.

- Simón, I., Escoté, X., Vilarrasa, N., Gómez, J., Fernández-Real, J. M., Megía, A., ... & Vendrell, J. (2009). Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity*, 17(6), 1124-1128.
- Tso, A. W., Xu, A., Sham, P. C., Wat, N. M., Wang, Y., Fong, C. H., ... & Lam, K. S. (2007). Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes care*, 30(10), 2667-2672.
- Xu, A., Wang, Y., Xu, J. Y., Stejskal, D., Tam, S., Zhang, J., ... & Lam, K. S. (2006). Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical chemistry*, 52(3), 405-413.
- Zimmerman, A. W., & Veerkamp, J. H. (2002). New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59(7), 1096-1116.



BÖLÜM 7

YABAN KEÇİSİNİN YERLİ IRKLAR İLE GENETİK YAKINLIĞI, BAZI ÖZELLİKLERİ VE HASTALIKLARI

Memiş BOLACALI¹,

Kıvanç İRAK²,

Özgür Yaşar ÇELİK³

1 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootečni Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; bolacali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4196-2359>.

2 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; kivancirak@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9765-0330>.

3 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; kivancirak@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6365-2688>.

Ülkemiz, coğrafi koşullara bağlı olarak farklı doğal alanlar, çeşitli bitki ve yaban hayatına sahip olmasından dolayı Avrupa'nın doğal yaşama sahip ülkeleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Buna ilaveten ülkemizin doğal hayatı; tür bakımından on bir binden fazla bitki, yüz elli civarında memeli, beş yüze yakın kuş, yedi yüzden fazla balık ve yüz elli civarında sürüngenden oluşan zengin biyoçeşitliliğe sahiptir.

Yüz ölçümü bakımından dünyanın sadece 1/1000'i oluşturan Türkiye, barındırdığı memeli türleri bakımından ise dünyadaki memelerin % 2.9'una sahiptir (Kiriş ve ark., 2013; Yasin ve Oğurlu, 2022). Ülkemizde yaban hayatta Ulu Geyik (*Cervus elaphus* (L.)), Ala Geyik (*Dama dama* (L.)), Karaca (*Capreolus capreolus* (L.)), çengel boynuzlu dağ keçisi (*Rupicapra Rupicapra* (L.)), Yaban Keçisi (*Capra aegagrus*), Yaban Koyunu (*Ovis orientalis anatolica*, *Ovis orientalis armeniana*, *Ovis orientalis vignei*), Ceylan (*Gazella dorcas*, *Gazella subgutturosa*), Yaban domuzu (*Sus scrofa*), tavşan (*Leptus europaeus*) ve Ada Tavşanı (*Oryctolagus cuniculus*) gibi memeli türlerinin birçok alt türünün bulunduğu bildirilmektedir (Huş, 1974).

Genel olarak dünyada yayılım gösteren Yaban keçisi (*C. Aegagrus*)'nin *C. aegagrus ssp. aegagrus*, diğerleri ise *C. aegagrus ssp. blythi*, *C. aegagrus ssp. chialtanensis*, *C. aegagrus ssp. cretica* ve *C. aegagrus ssp. Turcmenica* olmak üzere 5 alt türü bulunmaktadır (Shackleton, 1997). Türkiye başta olmak üzere Afganistan, Azarbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran, Pakistan ve Rusya yayılım gösteren Yaban Keçisinin alttürü *C. aegagrus ssp. Aegagrus*'dur (Huş, 1974; Turan, 1987; Shackleton, 1997; Gündoğdu, 2006; Yıldızbakan ve ark., 2010; Clutton-Brock, 2012; Ahmed ve ark., 2016).

Tablo 1. Ülkemizde bulunan Yaban Keçisi'nin Taksonomisi (Yıldızbakan, 2015)

Alem	: Animalia
Şube	: Chordata
Sınıf	: Mammalia
Takım	: Artiodactyla
Alttakım	: Ruminantia
Familya	: Bovidae
Altfamilya	: Caprinae
Cins	: <i>Capra</i>
Tür	: <i>aegagrus</i>
Alttür	: <i>aegagrus</i>
Otör	: Erxleben, 1777

Yaban Keçilerinin Yerli Irklar ile Genetik Yakınlığı

Yaban Keçisinin (*C. Aegagrus*) evcil keçinin (*Capra hircus*) atalarından biri olduğu düşünülmekte ve dünyada geniş bir yayılım alanı ve uyum yeteneği sahip olmakla birlikte büyük bir gen havuzuna sahip olduğu bildirilmektedir (Clutton-Brock, 2001; Yıldırım, 2015; Ahmed ve ark., 2016). Türkiye’de keçi popülasyonlarında daha çok protein ve enzim polimorfizmini kapsayan genetik çalışmalar yapılmıştır. (Ertuğrul ve Akyüz, 2000; Çak ve Küçük, 2005). Son yıllarda yaban keçisinin de genetik çeşitliliğini ortaya koyan araştırmalara (Yıldırım, 2015; Ulusoy, 2018; Ekinci, 2019) rastlamak mümkündür. Yıldırım (2015), mikrosatellitler kullanılarak Kilis, Shami, Honamlı, Saanen, Kıl ve Ankara Keçisi ile yaban keçileri arasındaki genetik benzerlik ve farklılıkları belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada yaban keçilerinin genetik olarak diğer evcil keçilerden daha saf olduğu ve ayrı olarak gruplanabildiği sonucuna varmıştır. Aynı çalışmada yaban keçisinde tespit edilen ortalama allel sayısının (11.10) çalışmada kullanılan evcil keçilere oranla oldukça yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durumun yaban keçilerinin doğal ortamda serbest olarak çiftleşerek çoğalmalarından kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Yaban Keçileri ile Ankara keçileri arasındaki mtDNA cyt b bölgesinde bulunan polimorfizmleri değerlendirilerek genetik yakınlıklarının araştırıldığı çalışmada; haplotip sayısı bakımından Yaban keçilerinin Ankara keçilerine göre çok sayıda ve özgün haplotipe sahip olduğu bildirilmiştir (Ulusoy, 2018). Ekinci (2019), hem haplotip analizleri hem de filogenetik analizler sonucunda Antalya Bölgesindeki Yaban Keçilerinde çeşitli coğrafik etmenler ve polimorfizmler ile tür içi farklılaşmaların olduğunu tespit etmiştir.

Morfolojik Özellikleri

Yaban keçilerinde vücut, açık kırmızımtırak veya sarımtırak pas rengindedir. Ergin erkeklerde yaş ilerledikçe farklı renkler gözlenmesine karşın dişilerde hiçbir renk değişikliği gözlenmemektedir. Tekelerde 3 yaşından itibaren cidagodan başlayarak aşağıda önyaklara, geriye doğru sırta ve öne doğru ise enseye uzanan siyah renkte bir kuşak (kolan) bulunduğu, ek olarak bazı hayvan türlerinde görülen ester çizgisini andıran ancak kahverenginde sırtının üstünde önden arkaya doğru uzanan, bel bölgesinden kuyruğa doğru incelen ve bir çizgi bulunmaktadır. Tekelerde kışın vücut rengi beyaza yakın olmasına karşın yaş ilerledikçe sırtta grimsi kılların olduğu ve karın bölgesinde ise kılların beyaz olmasından dolayı bu bölgenin beyaza yakın açık renkte olduğu bilinmektedir. Yaşlı tekelerde ise boyundan başlayarak sırt bölgesini de içine alan bölgede yele bulunmaktadır. Her iki cinsiyetteki Yaban Keçilerinin çene altında uzun bir sakal bulunmakla birlikte, ergin tekelerin sakallarındaki kıllar daha sert bir yapıdadır (Huş, 1963;1974).



Resim 1. Ülkemiz Yaban Keçilerine ait yaşlı teke grubu (DKMP, 2019).

Yaban Keçilerinin vücut uzunluğu, cidago yüksekliği, ergin canlı ağırlığı, sakal, boynuz yapısı ve boynuz uzunluğuna ait bilgiler tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Yaban Keçilerinin bazı morfolojik özellikleri (Huş, 1974; Turan, 1984; Gündoğdu, 2006).

	Ergin Tekelerde	Ergin Dişilerde
Vücut uzunluğu (cm)	120-140	60-80
Cidago Yüksekliği (cm)	80-100	80-90
Ergin Canlı ağırlık (kg)	50-85	35-60
Sakal	Var	Var
Kolan*	Var	Yok
Boynuz yapısı	Geriye doğru eğik	Geriye doğru eğik
Boynuz uzunluğu (cm)	100-145	25-30

Evcil keçilere benzer bir şekilde Yabani Keçilerin kuyruğu yukarıya doğru dik ve kısadır. Aksine sarp kayalıklara tırmanma yeteneğinden dolayı ön bacaklar arka bacaklara göre biraz daha kısa ve zayıftır (Gündoğdu ve Oğurlu, 2009).

Ülkemizde Yayılışı

Yaban Keçileri, genelde rakımı 1500-3000 m arasındaki eğimli, sarp, kayalık ve dağlık alanlarda yaşamayı tercih ederler. Buna ilaveten Korsunov (1994) Yaban Keçisi yaşam alanlarının yükselti olarak; deniz seviyesinden 4.200 m yükseltiye kadar herhangi bir rakımdaki sarp ve kayalık bölgeler olabileceğini de ifade etmiştir. Ülkemizde yaban keçisinin son yarım yüzyıldan beri Karadağların bulunduğu Datça yarımadasından doğuya doğru sahil şeridine paralel olarak Marmaris - Köyceğiz – Fethiye - Kaş - Finike'nin kuzeyinde yer alan dağlık-ormanlık alanlar; Manavgat ile buranın doğu istikametindeki Toros ve Anti-Toroslar dağları; Pozantı Dağı, Akdağ, Aladağ'da; Doğu, Kuzeydoğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri ile Doğu Karadeniz bölgesinin sarp-kayalık-dağlık alanlarında yayılım gösterdiği bilinmektedir (Huş, 1974; Turan, 1984; Turan, 1987; Paşalı, 2014; Kantarlı, 2019). Bunlara ilaveten yapılan envanter çalışmaları neticesinde bir çok ilimizde de Yaban Keçisinin bulunduğu tespit edilmiştir (DKMP, 2022a,b; TOB, 2022a,b,c,d)



Şekil 1: Yaban Keçisinin ülkemizdeki yayılışı (Huş, 1974; Turan, 1984; Paşalı, 2014; Kantarlı, 2019; DKMP, 2022a,b; TOB, 2022a,b,c,d)

Beslenme Davranışları

Genel olarak Yaban keçileri; sarp, kayalık, çalılık ve iğne yapraklı bitki faunasına sahip dağlık alanlarda yaşamayı tercih ederler. Günün erken saatlerinde ormandan çıkarak yüksek yerlerde otlamak suretiyle beslenen bu keçiler akşam üzeri tekrar ormanlık alanlara dönerler. Günün en sıcak olduğu öğle saatlerinde kaya ve ağaç gölgeleri ile inlerde yatarak istirahat ederler. Öğleden sonra yeniden belenmek için otlamaya çıkarlar ve gün batımına kadar beslenmeye devam ederler. Ancak dolunayın olduğu veya ay ışığı olduğu gecelerde beslenme davranışı sabaha kadar da sürebilir. Günde bir defa su kaynaklarına gelerek su ihtiyaçlarını karşılarlar. Ya-

ban Keçileri; her çeşit dağ bitkileri, kokulu otlar, taze tahıl yaprakları gibi otsu bitkilerin yanında ahlata, alıç, ardıç, böğürtlen, dağ muşmulası, erik, karaağaç, kızılbaş, kuşburnu, menengiç, meşe, sarıçam ve sumak gibi ağaç ve çalılıkların meyve, ince dal, üzüksü kozalak, yaprak ve ibreleri ile beslenmektedirler (Huş, 1974; Korshunov, 1994; Çanakçıoğlu ve Mol, 1996; Paşalı, 2014; Arpacık ve Alptuğ, 2022).

Üreme

Yaban Keçilerinin kızgınlık mevsimi iklim koşullarına bağlı olarak, Kasım-Şubat ayları arasındadır. Erkek ve dişiler sürüde üreme döneminden doğum dönemine kadar bir arada yaşamaktadırlar. Genç ve güçsüz erkekler gruplarından ayrılarak kendi aralarında küçük sürüler halinde dolaşmaktadırlar. Cinsiyete göre grup teşekkülüne bakıldığında; sadece dişilerden veya erkek-dişi karışık gruplardan oluşanlara da rastlanmaktadır (Gündoğdu, 2006).

İlkbahardan sonbahar mevsimine kadar tek başına dolaşan kuvvetli tekeler çiftleşme mevsiminde dişilerle çiftleşmek amacıyla dişilerin bulunduğu gruplarına katılırlar. Dişinin erkeği kabul edeceği süreçte dişi; kuyruğunu sağa – sola sallar, özellikle erkeğin yanına geldiğinde sık sık idrar yapar ve erkeğin çiftleşme davranışında bulunmasına müsaade eder ve teke, dişi ile 1 saat içinde 3-4 kez çiftleşme davranışı gösterirler. Kızgınlık periyodu boyunca tekeler dişilerle birlikte kalarak sürü içindeki kızgınlık gösteren tüm dişilerle çiftleşmektedir. Diğer taraftan sürüye yeni bir ergin erkek geldiğinde sürüdeki mevcut teke, kendini güçsüz hissediyorsa yerini yeni gelen tekeye bırakabilir. Ancak testosteron hormonunda etkisiyle kendinin heybetli ve yeni gelenden daha kuvvetli olduğunu sezdiği anda yeni gelen teke ile şiddetli çarpışmaya veya kavgaya başlar. Bu çarpışma esnasında tekelerin geriye doğru kıvrılmış büyük boynuzların birbirine hızlı bir şekilde teması sonucunda, bir baltanın ağaca vurmasıyla çıkan sese benzeyen bir ses çıkmasına neden olmaktadır. Tekelerin bu mücadelesinde bazen boynuzlar birbirlerine çatışır ve bu durumdan kurtulmak için vücutlarını yerlerde yuvarlayarak çılgınca bir çaba harcarlar. Bu mücadelede, hayvanın ağzı, burnu ve boynuzun dip kısımları kanlar içinde kalabilir. Mücadeleyi kazanan teke, sürüde ki dişilerle çiftleşerek neslinin devamına katkıda bulunur (Huş, 1974).

Bölgeye göre değişiklik göstermekle birlikte Yaban Keçilerinin ülkemizdeki doğum mevsimi, nisan ayında başlamakta ve temmuz ayına kadar sürmektedir. Genelde 12-18 aylık yaşta pubertaya erişirler. Yaban Keçilerinde gebelik süresi 5 aydır. Dişiler doğum yapacakları zaman sürüden ayrılırlar ve yavrularını yırtıcı kuşlardan korumak amacıyla ormanın sık olduğu alanlara çekilirler. Yaban Keçilerinin doğum tipine bakıldığında, genelde ikiz doğum görülmesine karşın nadir de olsa tek veya üçüz doğum da gö-

rülebilmektedir. Yavrular ortalama 3 kg doğarlar ve doğumu takiben birkaç saat içerisinde ayağa kalkarak emme davranışında bulunurlar. Yavrular, doğumun ertesi sabahında ise annesi ile birlikte dolaşabilecek duruma gelirler. Yaban keçilerinin sütleri beyaz renkli ve kıvam olarak evcil keçilerin sütüne göre daha sulu kıvamdadır. Evcil keçilerin memelerin yapısı ile karşılaştırıldığında Yaban Keçilerinin memeleri daha küçük olmakla birlikte sarkık değildir. Emzirme, yavru 6 aylık olana kadar sürebilir. Yavrular 1 yaş veya daha uzun yaşlara kadar annelerini izleyebilirler (Huş, 1974).

Dişiler; kendi ve yavrularının su ihtiyaçlarını gidermek ve yavrularını yırtıcılardan korunmak için suya yakın alanları tercih ederler. Anne Yaban Keçiler, yavrularından çok fazla uzaklaşmazlar ve tehlike anında ses çıkararak yavrularını uyarırlar. Yaban keçilerinin koku alma ve duyma duyuları çok iyi gelişmiştir. Bu özellikleri sayesinde; çok uzaktaki tehlike veya düşmanın kokusunu algılayabilir. Kulaklarının daima dik bir biçimde olmasından olayı ise en ufak bir hareketliliği dahi sezme iç güdülerine sahiptirler. Yaban Keçilerinin vücutları, tehlike anında her türlü arazide hızlı bir biçimde koşmaya, dağlık-sarp arazide zıplamaya/atlamaya elverişli bir yapıya sahiptir (Huş, 1974).

Neslinin Devamlılığı

Biyolojik çeşitliliğin küresel olarak durumu ile ilgili en geçerli rehber olarak kabul edilen ve “Dünya Doğayı ve Doğal Kaynakları Koruma Birliği (IUCN)” tarafından oluşturulan kırmızı listede Yaban Keçisi, nesli tükenmekte olan türlerin arasında yer almaktadır. Bu listede yer alan ve IUCN tarafından, önümüzdeki 10 yıl veya gelecek 3 generasyon süresi dikkate alındığında bu süre zarfında neslinin devamının tehlike girme olasılığının kuvvetle muhtemel olduğu türlerden biride Yaban keçisidir (IUCN, 2022).

Yaban hayatı ekosisteminin ayrılmaz bir üyesi olmakla birlikte nesli tükenme tehlikesi ile karşı karşıya ve tür olarak koruma altında olan Yaban Keçisi; ülkemizde yaşayan yabani büyük memeli türlerinden biridir. Ülkemizin yaban hayatının sürdürülebilirliği ve popülasyonunun korunması açısından belli bölgelerde ve belli sayılarda Yaban Keçisinin avına, Doğa Koruma ve Milli Parklar Bölge Müdürlükleri tarafından her yıl yapılan envanter çalışması doğrultusunda izin verilmektedir. Ülkemizde, tür koruma programı kapsamında Yaban Keçilerinin av turizminden elde edilen gelirlerin önemli bir kısmı yine yaban hayatının korunması amacıyla kullanılarak doğal hayatın sürdürülebilirliğine katkıda bulunmaktadır (Yıldızbakan ve ark., 2010).

İnsanlar tarafından Yaban Keçilerinin yasadışı avlanması, popülasyonlarının azalmasında en etkili neden olarak görülmektedir. Ayrıca, oğlakların canlı yakalanarak insanlar tarafından yetiştirilmesi de Yaban Ke-

çilerinin azalmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Yaban Keçilerinin asıl düşmanları bilinçsiz avlanan insandan başka pars, vaşak, kurt, altın kartal ve kızıl akbaba gibi türlerdir. Kartal, çakal ve tilki ise daha çok yavruların düşmanı olarak gelecek nesilleri tehlikeye atmaktadır. İklim koşullarının sert geçtiği dönemlerde yırtıcı hayvanlar için doğaya besin bırakılması, Yaban Keçisi popülasyonunda artış sağlayabilir.

Canlıların yaşam ve verimleri üzerine en etkili çevre faktörlerinden biri beslenmedir (Tufan ve ark., 2021). Bu açıdan değerlendirildiğinde beslenme; tüm canlılarda olduğu gibi Yaban Keçilerinin döl verimini doğrudan etkileyen ovulasyon, gebelik, laktasyon, sperma kalitesi gibi faktörler üzerine son derece etkilidir. Ek olarak, dişilerin benden ağırlıkları ile oğlak verimleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu unutulmamalıdır. Bu bağlamda, Yaban Keçilerinin bulunduğu alanlardaki bitkilerin vejetasyon dönemleri incelenmeli, kuraklık olduğu dönemlerde belirlenen alanlara kaba yem veya kesif yem bırakılabilir. Böylelikle hem erkeklerin hem de dişilerin kondisyonlarının olumsuz etkilenmesinin önüne geçilerek Yaban Keçilerinin neslinin korunmasına katkıda bulunulabilir.

Sosyal statü birçok hayvan türünde olduğu gibi Yaban Keçilerinin her iki cinsiyetindeki döl verimini etkilemektedir. Örneğin; dişilerin sosyal statüsü ve yaşı arttıkça oğlak verimi de artmaktadır. Erkeklerde ise; sürü içerisinde genellikle en iri ve en güçlü teke hiyerarşik olarak sürü lideri konumundadır. Sürü lideri tekenin, neredeyse tüm dişilerle çiftleşme olanağı bulurken bu durum diğer tekelerde aşağılık duygusunu ortaya çıkarabilir ve sonuçta bu teke tüm keçilere yetmeyebilir. Bunun sonucu olarak da keçilerin döl veriminde azalmalar gözlenebilir. Diğer taraftan, çiftleşme sezonunda izlenebilen sürüler, grup içindeki sosyal statüsü en yüksek tekeler yakalanarak spermatolojik muayeneler yapılmalıdır.

Yaş Tayini:

Yaban Keçilerinde boynuza bakılarak yaş tayini yapılabilmektedir. Boynuz incelendiğinde ise kalın halkalar ile düz bölgelerin olduğu görülmektedir. Hem yaban keçilerinde hem de melez Yaban Keçilerinin boynuzlarındaki her bir kabartı bir yaşı ifade edilmekte ve böylelikle yaş tayini yapılabilmektedir (Şekil 2 ve 3). Yaban keçileri 15-20 yaşına kadar yaşayabilmesine karşın en yaşlı bireylerin ortalama ömürleri 13-16 yaş arasında değişmektedir (Turan 1984; Gündoğdu, 2006; Yıldızbakan ve ark., 2010).



Şekil 2. Yaban keçisinin erkek bireyinde yaş tayini (Av Turizmi Uygulama Talimatı, 2022)



Şekil 3: Melez yaban keçisinin erkek bireyinde yaş tayini (Av Turizmi Uygulama Talimatı, 2022)

Yaban Keçilerinde Görülen Bazı Hastalıklar

Türkiye’de yaban keçisi hastalıklarıyla ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Gerçekleştirilen çalışmalarda parazitolojik ve virolojik veriler bildirilmiştir.

Özmen ve Dolu (2018) tarafından Antalya’da, Gündoğdu ve ark., (2018) tarafından Giresun’da Yaban Keçilerinde (*Capra aegagrus aegragus*) bulaşıcı ektima tespit edildiği bildirilmiştir. Hasircioglu ve ark., (2017) tarafından Antalya’da gerçekleştirilen bir çalışmada Yaban Keçisi (*Capra hircus aegagrus*) oğlaklarında pestivirus antijenlerine rastlandığı belirtilmiştir. Yeşilbağ ve ark., (2011) tarafından Bursa ve Antalya hayvanat bahçelerindeki toplam 21 Yaban Keçisinden (*Capra aegagrus aegagrus*) alınan kan örneklerinin analizi sonucunda Bovine Adeno Virus, Bovine Respiratory Syncytial Virüs, Mavidil ve Malignant Cataral Fever tespit edildiği bildirilmiştir.

Karakurt ve ark., (2019) tarafından Kars ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada ve Tüfekçi ve ark., (2022) tarafından Kayseri’de gerçekleştirilen çalışmalarda Yaban Keçilerinde (*Capra aegagrus aegagrus*) Coenurus cerebralis kistleri tespit edildiği bildirilmiştir. Karakurt ve ark., (2020) tarafından Kars ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada Yaban keçilerinde Oestrus ovis görüldüğü bildirilmiştir. Antalya ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada melez bir Yaban keçisinde E. granulosus’un koyun suşunun bulunduğu rapor edilmiştir (Ütük & Pişkin, 2010). Antalya yöresinde gerçekleştirilen farklı bir çalışmada nekropsisi yapılan ve mide bağırsak helmintleri bakımından incelenen iki Yaban Keçisinde ibex (*Capra aegagrus aegagrus Erxleben, 1877*) Trichostrongylid nematodlardan 7 türün tespit edildiği bildirilmektedir (Gönenç ve ark., 2018). Erzurum ilinde bir yaban keçisinden (*Capra aegagrus*) toplanan kenelerin morfolojik kriterlere göre yapılan tür identifikasyonunda Rhipicephalus (Boophilus) kohlsi olduğu bildirilmiştir (Güven ve ark., 2019).

KAYNAKÇA

- Ahmed, A. V., Classeva, A., Kitanova, S. ve Genov, P. (2016). Bezoar wild goat (*Capra aegagrus Erxleben, 1777*) history and opportunities for development of the species in Bulgaria. J Ani Vet Advan, 6, 171-175.
- Arpacık, A., & Alptuğ, S., (2022). Yaban keçisi (*Capra aegagrus Erxleben, 1777*)'nin diyetini oluşturan bazı odunsu bitki türleri: Giresun, Çamoluk örneği. Ormancılık Araştırma Dergisi, 9(2), 78-86.
- Av Turizmi Uygulama Talimatı, 2022. 2021 - 2022 Av Yılı (1 Nisan 2021 - 31 Mart 2022) Av Turizmi Uygulama Talimatı. <https://www.tarimorman.gov.tr/DKMP/Belgeler/AV%20Y%C3%96NET%C4%B0M%C4%B0%20DA%C4%B0RES%C4%B0/2021-2022+AV+YILI+AV+TURIZMI+UYGULAMA+TALIMATI.pdf> Erişim tarihi: 12.12.2022
- Clutton-Brock, J. (2012). Animals as domesticates: a world view through history. MSU Press.
- Clutton-Brock, J. 2001. Storia naturale della domesticazione dei mammiferi. Bol-
lati Boringhieri, Torino, 279 pp.
- Çak, B., Küçük, M. (2005). Renkli Tiftik Keçilerinde Transferrin Tipleri ile Bazı Tiftik Özellikleri Arasındaki İlişkiler. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 16(2), 61-64.
- Çanakçıoğlu, H., Mol, T., 1996. Yaban Hayvanları Bilgisi, İstanbul Üniversitesi Yayın No: 3948, Fakülte Yayın No: 440. İstanbul, 550.
- DKMP, (2019). Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü <https://www.facebook.com/milliparklar/photos>. Erişim Tarihi: 31.12.2019.
- DKMP, (2022a). Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü <https://www.tarimorman.gov.tr/DKMP/Menu/19/Yaban-Hayati-Istatistikleri>. Erişim tarihi: 12.12.2022
- DKMP, (2022b). Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü <https://bolge11.tarimorman.gov.tr/Haber/172/Ordu-Ve-Tokat-İllerinde-Yaban-Hayvanlari-Envanter-Calismasi-Yapildi> Erişim tarihi: 01.12.2022
- Ekinci, H. (2019). Yaban Keçisi (*Capra Aegagrus Erxleben, 1777*)'Nin Genetik Varyasyonu; Göller Yöresi Örneği. Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Isparta.
- Ertuğrul, O. ve Akyüz B. (2000). Halk Elinde Yetiştirilen Ankara Keçilerinde (*Capra Hircus*) Bazı Kan Protein Polimorfizmi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 47(01).
- Gönenç, B., Hasan, E., & Iacob, O. (2018). Digestive tract helminths of Turkish ibex (*Capra aegagrus aegagrus Erxleben, 1877*). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 65(3), 247-251.
- Gündoğdu, E. ve Oğurlu, I. (2009). The distribution of Wild Goat *Capra ae-*

- gagrus Erxleben 1877* and population characteristics in Isparta, Turkey. Journal of Animal and Veterinary Advances, 8(11), 2318-2324.
- Gündoğdu, E., 2006: Isparta Yöresinde Yaban Keçisi *Capra aegagrus Erxl. 1777*'nin Populasyon Ekolojisi, SDÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Isparta.
- Gündoğdu, E., Arpacık, A., Sarı, A., & Başkaya, Ş. (2018). Orf Virus Infection In Wild Goats (*Capra Aegagrus Erxleben 1777*) Of Saricicek Mountain. Applied Ecology and Environmental Research, 16(4), 4515-4521.
- Güven, E., Kirman, R., & Akyüz, M. (2019). Scanning electron microscopy images of *Rhipicephalus (Boophilus) kohlsi* from a wild goat in northeastern Anatolia, Turkey. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 25(5), 725-728.
- Hasircioglu, S., Ozmen, O., Kale, M., & Saltik, H. (2017). Pestivirus infections in kids of wild goats (*Capra hircus aegagrus*). Indian J Animal Res, 51(4), 752-755.
- Huş, S., (1974). Av Hayvanları ve Avcılık. İ.Ü. Yayın No: 1971, İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Yayın No: 212, 416, İstanbul.
- Huş, S., 1963. Av Hayvanları Bilgisi. İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Yayın No: 91, 300, İstanbul.
- IUCN. 2022. The IUCN Red List of Threatened Species. Version 2022-2. <https://www.iucnredlist.org>. Accessed on [10.12.2022].
- Kantarlı, M. 2019. Köyceğiz Yaban Hayatı Geliştirme Sahası Yaban Keçisi (*Capra Aegagrus Erxleben, 1777*) Popülasyonunun Demografik Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Sahanın Taşıma Kapasitesinin Belirlenmesi. Doğanın Sesi, 2, (3), 3-24.
- Karakurt, E., Nuhoglu, H., Barış, S., Serpil, D., Atila, A., & Beytut, E. (2019). Clinical, Pathological and Parasitological Evaluation of *Coenurus cerebralis* Infecting Domestic and Wild Ruminants. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 12(2), 122-127.
- Karakurt, E., Nuhoglu, H., Sarı, B., Dağ, S., Alça, A., Beytut, E., . . . Büyükba-ki, B. (2020). Clinical, Histopathological and Parasitological Evaluation of *Oestrus ovis* Infecting Mountain Goats and Sheep. Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences, 10(1), 19-24.
- Kiriş, S., Akcan, C. ve Kantarlı, M. (2013). Hunting and Wildlife in Turkey (Book), Ministry of Forestry and Water Affairs General Directorate of Nature Conservation and National Parks, Design and Printing: CTA Ltd., 40 p. Ankara.
- Korshunov, V.M., 1994. Ecology of the Bearded Goat *Capra aegagrus Erxleben 1777* in Turkmenistan. Biogeography and Ecology of Turkmenistan, , 231-246, Netherlands.
- Özmen, Ö., & Dolu, H. (2018). Pathological and electron microscopical observa-

- tions on naturally occurring contagious ecthyma outbreak in two wild goats (*Capra aegagrus aegragus*). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 65(4), 419-423.
- Paşalı, H. (2014). Türkiye’de Yaban Keçisi *Capra aegagrus aegragus*. Animal Health Production and Hygiene, 3(1), 245-247.
- Shackleton, D. M. (1997). Wild sheep and goats and their relatives: status survey and conservation action plan for Caprinae. ISBN: 978-2-8317-0353-4.
- TOB (2022a). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 6. Şube Müdürlüğü, <https://bolge6.tarimorman.gov.tr/Sayfalar/Detay.aspx?Liste=Ihaleler>. Erişim Tarihi: 10.12.2022
- TOB (2022b). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 4. Şube Müdürlüğü, <https://bolge4.tarimorman.gov.tr/Sayfalar/Detay.aspx?Liste=Ihaleler>. Erişim tarihi: 12.12.2022
- TOB (2022c). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 6. Şube Müdürlüğü, <https://bolge11.tarimorman.gov.tr/Haber/172/Ordu-Ve-Tokat-Illelerinde-Yaban-Hayvanlari-Envanter-Calismasi-Yapildi>. Erişim Tarihi: 10.12.2022.
- TOB (2022d). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 7. Şube Müdürlüğü, <https://bolge7.tarimorman.gov.tr/Sayfalar/Detay.aspx?Liste=Ihaleler>, Erişim tarihi: 12.12.2022
- Tufan T, Baran MS, Irmak M. 2021. Koç ve Tekelerin Rasyonel Beslenmesi ve Beslenme Hastalıkları. Baran MS, editör. Koyun ve Keçilerin Rasyonel Beslenmesi ve Beslenme Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.32-8. ISBN: 978-625-401-577-9.
- Turan, N (1984). Türkiye’nin Av ve Yaban Hayvanları-Memeliler, T.C. Orman Bakanlığı, 87, Ankara.
- Turan, N (1987). Antalya-Termessos Yaban Keçisi (*Capra aegagrus aegagrus*) Populasyonunun Gelişimi, Bugünkü Durumu ve Sorunları. Uluslararası Sempozyum, Türkiye ve Balkan Ülkelerinde Yaban Hayatı, 16-20 Eylül, İstanbul, 83-105, Turkey.
- Tüfekçi, E., Akar, Y., Ekinci, G., Atay, Y. E., Güneş, V., & Keleş, İ. (2022). Gebe Bir Anadolu Yaban Keçisinde (*Capra aegagrus aegagrus*) Coenurus cerebralis Olgusu. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(1), 55-59.
- Ulusoy, Z. (2018). Türkiye’de Bulunan Yaban Keçileri (*Capra Aegagrus*) Ve Ankara Keçileri Arasındaki Sitokrom B Polimorfizminin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.
- Ütük, A. E., & Pişkin, F. Ç. (2010). Melez bir dağ keçisinde kistik hydatidosis ve moleküler karakterizasyonu. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 16(4), 671-673.
- Yasin, Ü., & Oğurlu, İ. (2022). Population Status of Wild Goat (*Capra aegagrus Erxl. 1777*) in the Yazılıkaya State Reserve in Isparta: Isparta Yazılıkaya

Devlet Avlağında Yaban Keçisi (*Capra aegagrus Erxl. 1777*)'nin Popülasyon Durumu. Journal of Protected Areas Research, 1(1), 24-33.

Yeşilbağ, K., Alpay, G., & Karakuzulu, H. (2011). A serologic survey of viral infections in captive ungulates in Turkish zoos. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 42(1), 44-48.

Yıldırım, İ. S., (2015). Türkiye’de Bulunan Evcil ve Yaban Keçilerinin Genetik Benzerlik ve Farklılıklarının Mikrosatellitlerle Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.

Yıldızbakan, A. (2015). Doğu Akdeniz Bölgesindeki Yaban Keçisi (*Capra Aegagrus Erxleben*) Popülasyon Büyüklüğünün İrdelenmesi (2010-2014). 2023’e Doğru 3. Doğa ve Ormancılık Sempozyumu, 26-29 Kasım 2015 Antalya.

Yıldızbakan, A., Gündoğdu, E., Fakir, H., Akgün, C., & Ulusoy, H. (2010). Cennemdere Yaban Hayatı Geliştirme Sahasında Yaban Keçisi *Capra Aegagrus Erxleben 1777*’nin Yayılışı ve Habitat Kullanımı Çevre ve Orman Bakanlığı Yayın No.: 433, DOA Yayın No: 59 SBN 978-605-393-100-3.



BÖLÜM 8

YUTMA FİZYOLOJİSİ VE PARKİNSON HASTALIĞINDA YANSIMALARI

Mümüne Merve PARLAK¹, Cansu YILDIRIM²

1 Dr.Dkt., Hacettepe Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Ankara,
ORCID: 0000-0002-1603-2360

2 Uz.Dkt, Bakırçay Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İzmir,
ORCID: 0000-0002-9957-3006

YUTMA FİZYOLOJİSİ

Sağlıklı yutma fonksiyonu, bolusun oral kaviteden mideye hızlı bir şekilde aktarılmasına bağlıdır. Sıvı bir bolus farenksten 2 saniye içinde geçebilir ve mideye 5 saniyeden daha kısa sürede ulaşabilmektedir. Etkili bolus hareketi, bolus üzerine uygulanan nöromüsküler kontraksiyonun gücü ve yerçekimi kuvvetleri ile sağlanmaktadır. Koordineli nöromüsküler kasılmalar ve gevşemeler ile bolus üzerinde yüksek basınç bölgeleri ve bolus seviyesinin altında negatif basınç bölgeleri oluşturulduğunda gerçekleşmektedir. Özefagus gibi yutma zincirinin bazı kısımları, konumları nedeniyle negatif basınç altında kalmaktadır. Yüksek ve düşük basınç bölgelerinin oluşturulması büyük ölçüde yutma kapakçıklarının (Şekil 1) koordinasyonu ve gücü ile gerçekleştirilmektedir.



Şekil 1: Yutma kapaklar sistemi

Dil ilk pozitif itici gücü sağlamaktadır. Dilin posterior defleksiyonu, hyoid kemiğe traksiyon uygulayarak larengeal elevasyon için temel oluşturmaktadır. Etkili (yani zamanında ve güçlü) larengeal elevasyon, farenkste özellikle PES bölgesinde negatif bir basınç bölgesi oluşturmaya yardımcı olmaktadır. Bu, bolusun yüksek basınç bölgesinden negatif basınç bölgesine hızla ve dolayısıyla güvenli bir şekilde hareket etmesini sağlamaktadır. Patolojik bir durum (örn. kas zayıflığı veya koordinasyon

bozukluğu) nedeniyle yüksek basınçlı bir bölgeden başka bir yüksek basınçlı bölgeye geçmek bolus akışını engelleyebilir ve kalıntılara (rezidü) neden olabilir (Groher ve Puntil-Sheltman, 2009).

Yutma eylemi hem pasif hem de aktif kuvvetler tarafından yönlendirilmektedir. Pasif kuvvet; (a) bağ dokuların (bağlar ve zarlar), kıkırdakların ve kemiklerin doğal olarak dinlenim durumuna geri dönmesi (recoil), (b) bitişik yapılar arasındaki yüzey gerilimi, (c) yerçekimi ve (d) aeromekanik faktörler dahil olmak üzere birçok kaynaktan gelmektedir. Aktif kuvvet; solunum, larengeal, velofarengeal-nazal ve farengeal-oral kasların çeşitli kombinasyonlarının aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018) (Şekil 2).



Şekil 2: Yutmayı gerçekleştiren kuvvetler

Sağlıklı yeme ve yutmanın fizyolojisini tanımlamak için iki paradigmatik model önerilmektedir. Bunlar: sıvı besinleri içme ve yutma için **Dört Fazlı Model**; katı besinleri yeme ve yutma için **Beslenme Süreç (Process) Modeli**'dir. Sağlıklı yutma için başlangıçta; bolusun ağızdan mideye ulaşması sürecinde bolusun konumuna göre oral, farengeal ve özefageal faz üç fazlı bir ardışık model olarak tanımlanmıştır. Oral faz daha sonra oral hazırlık aşaması ve oral transit (taşıma) olarak ikiye ayrılmıştır ve yutma dört fazlı bir model olarak kabul edilmiştir (Şekil 3). Dört fazlı

bu model temel alınarak yapılan çalışmalar sıvı besinlerin komutla yutulması sırasında biyomekaniğini ve hareketini yeterince tanımlamaktadır. Ancak bu model katı besinlerin yeme ve yutma sürecini tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle katı besinlerin yeme ve yutma sürecini temsil etmesi için Beslenme Süreç Modeli oluşturulmuştur (Matsuo ve Palmer, 2008).



Şekil 3: Sıvı gıdalar için dört fazlı model

Sıvı Gıdalar İçin Oral Hazırlık Fazı

Sıvı bolusun anterior oral vestibül yapılarıyla temas etmesiyle bu faz başlamaktadır. Mandibula aşağı inmiş ve dudaklar yutma beklentisi ile abdüksiyon konumunu almaktadır. Sıvı bolus oral kaviteye alındıktan sonra mandibula yükselmekte ve dudaklar bolusu oral kavitede tutacak şekilde ekstansiyona gelmekte ve kapanmaktadır. Bolus, dilin ve diğer yapıların hareketleri ile oral kavitenin anterior bölgesinde tutulur (genellikle 1 saniye civarında). Anterior dil bastırılmakta ve dilin yanları bolus için bir kap oluşturmak üzere yükselmektedir.

Bolus kişiye bağlı olarak oral kavitede iki şekilde tutulabilir. Bazı kişiler bolusu dil ucu yukarıda ve maksiller kesici dişlerin arka yüzeyine temas edecek şekilde tutarken, diğer kişiler bolusu anterior dilde ve oral kavite tabanında tutar (sırasıyla *“dipper”* ve *“tipper”* yutmalar olarak adlandırılmaktadır). Dilin arka kısmı, velum ile temas edecek şekilde yükselerek oral kaviteyi farenks boşluğundan ayıran bir arka duvar oluşturur ve hiçbir maddenin pulmoner hava yollarına kaçmamasını sağlamaya yardımcı olmaktadır. Velofarenks, solunumun devam edebilmesi için açıktır. Bununla birlikte, birçok kişi yutmanın *apneik aralık* denilen bu noktada (ya da bardak veya pipet dudaklara ulaşmadan önce anlık olarak nefes almayı bırakmaktadır. Apneik aralık aspirasyon riskini azaltmaya yardımcı olmaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018 ; Matsuo ve Palmer, 2008).

Sıvı Gıdalar İçin Oral Transit (Taşıma) Fazı

Oral transit fazında, dil ucu yükselerek üst dişlerin hemen arkasındaki sert damağın alveolar sırtına temas ederken, posterior dil oral kavitenin arkasını açmak için düşmektedir. Dil yüzeyi yukarı doğru hareket ederek dil-damak temas alanını önden arkaya doğru kademeli olarak genişletmekte ve sıvı bolusunu damak boyunca geriye ve farenkse doğru sıkıştırır.

maktadır. Dil, bolusu hareket ettirmek ve temizlemek için özellikle etkili bir yapıdır çünkü muskuler bir hidrostasat gibi davranır ve neredeyse sonsuz şekilde hareket edebilir ve şekil değiştirebilir.

Bolusu itmek için gereken kuvvet bolus viskozitesine (bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç) göre değişmektedir. Dudaklar genellikle birbirine sıkıca bastırılmakta ve bolusu dilin üzerinde tutmak için yanaklar hafifçe içe doğru çekilmektedir. Aynı zamanda velum yükselmeye başlar ve üst özefageal sfinkter gevşemektedir. Sağlıklı bireylerde oral transit fazı genellikle kısa ve bir saniyeden az sürmektedir. Sıvı gıdaları içerken farengeal faz normalde oral transit fazı sırasında başlamaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 201; Matsuo ve Palmer, 2008).

Katı Gıdalar İçin Oral Faz (Beslenmenin Süreç Modeli)

Dört Fazlı Model'in insanlarda normal yemek yeme sürecini, özellikle de orofarenkste gıda taşınmasını ve bolus oluşumunu tanımlamak için sınırlılıkları bulunmaktadır (Dua ve ark., 1997; Hiimeae ve Palmer, 1999). Sağlıklı bireyler katı gıdaları yediğinde, ezilmiş (çiğnenmiş ve nemlendirilmiş) yiyecekler genellikle yutmanın farengeal aşamasından birkaç saniye önce orofarenkste (vallekula dahil) bolus oluşumu için fossalardan geçmektedir. Yiyecekler oral kavitede kalırken ve çiğneme devam ederken ek yiyecek kısımları orofarenkse geçebilir ve orada birikebilir. Bu fenomen; oral hazırlık, oral transit ve farengeal fazlar arasındaki örtüşme nedeniyle Dört Fazlı Modelle tutarlı değildir. Bu nedenle katı gıdalarla beslenme sırasında gözlemlenebilen olaylar, kökeni memeli canlıların beslenmesine ilişkin çalışmalara dayanan (Hiimeae, 2000) ve daha sonra insanlarda beslenmeye uyarlanan Süreç Modeli ile daha iyi tanımlanmaktadır (Palmer ve ark., 1992).

1) I. Aşama Taşıma- Gıda ağza alındığında, dil gıdayı köpek dişleri arkasındaki bölgeye taşımakta ve lateral olarak dönerek gıdayı işlenmek üzere alt dişlerin oklüzal düzeyine yerleştirmektedir.

2) Gıda İşleme- Gıda işleme I. aşama taşımanın hemen ardından gerçekleşmektedir. Gıda işleme sırasında, gıda parçacıklarının boyutu çiğneme yoluyla küçültülür ve yutmak için en uygun hale gelene kadar tükürük salgısı ile yumuşatılır. Çiğneme, gıdanın tamamı yutulmaya hazırlanana kadar devam etmektedir. İşlem sırasında çenenin döngüsel hareketi dil, yanak, velum ve hyoid kemiğin hareketi ile koordineli şekilde gerçekleştirilmektedir.

Gıda işleme sırasında sıvı gıdayı alırken gerçekleşen sürecin aksine dil ve velumun her ikisi de çene hareketi ile birlikte döngüsel olarak hareket etmekte ve oral kavite ile farenks arasında geçişe izin verilmektedir. Çene ve dil hareketleri havayı farenks yoluyla nazal kaviteye pompala-

arak gıdanın aromasını burundaki kemoreseptörlere iletmektedir. Dil ayrıca çiğneme sırasında mediolateral olarak hareket etmekte ve uzun (anterioposterior) ekseninde dönmektedir. Bu hareketler, yiyecekleri alt dişlerin oklüzal yüzeylerinde tutmak için yanak hareketi ile koordine edilmektedir. Hyoid kemikte beslenme sırasında sürekli harekete eder ancak hareketi çene veya dil hareketlerine göre daha değişkendir. Hyoid, suprahoid ve infrahyoid kaslar aracılığıyla kraniyal taban, mandibula, sternum ve tiroid kıkırdak ile mekanik bağlantılara sahiptir. Bu kas bağlantıları sayesinde hyoid, çene ve dil hareketlerinin kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır.

3) II. Aşama Taşıma- Gıdanın bir kısmı yutmaya hazır hale geldiğinde, dil yüzeyine yerleştirilmekte ve fossalar yoluyla orofarenkse itilmektedir. II. aşama taşımanın temel mekanizması, sıvı bolusun oral transit fazındaki süreçler ile benzerdir. Dilin anterior kısmı ilk olarak üst kesici dişlerin hemen arkasındaki sert damağa temas etmektedir. Dil-damak temas alanı yavaş yavaş geriye doğru genişler ve çiğnenmiş gıdayı damak boyunca orofarenkse doğru sıkıştırır. II. aşama taşıma dil aracılığıyla gerçekleştirilmektedir ve yerçekimi gerektirmemektedir (Matsuo ve Palmer, 2008).

Farengeal Faz

Yutmanın farengeal fazı; bolus anterior faucial pillarları geçtiğinde tetiklenmektedir, ancak tetiklemenin tam yeri bolus tipine ve bireyin yaşına bağlı olarak değişebilmektedir. Farengeal fazda hava yolunu korurken bolusu farenks boyunca hızla hareket ettirmek için birkaç olay hızlı ve neredeyse aynı anda gerçekleşir. Bu aşama “otomatik” nöral kontrol altındadır, bu nedenle bir kez tetiklendiğinde, istemli olarak değiştirilemeyen (üretilen basınçların büyüklüğü ve süresi hariç) nispeten sabit bir dizi olay olarak ilerlemektedir (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018; Murry, Carrau ve Chan, 2020).

Farengeal faz sırasında velofarenks, velumun yükselmesi ve farengeal duvarların daralması ile bir sfinkter kapakçığı gibi kapanmaktadır. Bu kapanma, materyalin nazofarenksten burna geçmesini engellemek için kuvvetli olmaktadır. Hyoid kemik ve larenks, ekstrinsik dil kaslarının kasılması sonucunda anterior-superior yönde hareket eder; geniohyoid kasının yukarı ve mylohyoid kasının ileri hareketine büyük katkı sağlamaktadır. Hyoid kemik anterior-superior yöne doğru çekilirken, larenkste hyoid kemiğe olan kas ve kas dışı bağlantıları sayesinde aynı yönde çekilmektedir. Bu anatomik yapıların bir birim olarak hareket etme eğilimleri sebebiyle bu yapılara hyolarengeal kompleks adı verilmektedir. Larenksin yükselmesi farenksin kısılmasına neden olmaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018; Groher, 2016; Matsuo ve Palmer, 2008).

Larenksin yutma sürecinde kapanması, pulmoner hava yollarını korumak için trakea girişine bir mühür oluşturan larengeal yapının katlanması olarak tanımlanmıştır. Kapanma; vokal foldlar, ventriküler foldlar, aryepiglottik foldlar ve epiglottu içeren çoklu seviyelerde gerçekleşmektedir. Ayrıca larenksin anterior-süperior yönde hareketi de aynı anda larenksi dil köküne doğru sıkıştırarak ve trakeayı sindirim yolundan uzaklaştırarak hava yolunun korunmasına katkıda bulunmaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018; Matsuo ve Palmer, 2008).

Dil bolusu farenkse doğru iterken, farenks yukarıdan aşağıya doğru segmental kasılmaya uğramaktadır. Dil kökü retrakte olur ve farenks duvarları bolusu özefagusa doğru sıkıştırmak için daralır. Tüm bu olaylar gerçekleşirken, üst özefageal sfinkter bolusun özefagusa geçmesine izin vermek için açılır. Üst özefageal sfinkterin açılmasında hyolarengeal kompleksin anterior-süperior yönde hareketi ve cricopharyngeus kasının gevşemesi rol oynamaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018; Matsuo ve Palmer, 2008).

Bolus farengeal faz sırasında mekanik (yapısal) kuvvetler ve aeromekanik kuvvetlerin bir kombinasyonu ile farenksten özefagusa doğru itilmektedir. Mekanik kuvvetler dilin bolusu farenkse doğru itmesi ve farenksin segmental kasılması ile oluşur. Aeromekanik kuvvetler, bolusun ilerlemesine yardımcı olan bölgesel basınç değişiklikleri şeklindedir. Basınç farkı (bolusun arkasındaki basıncın önündekinden daha yüksek olması) bolusun doğru yapıya ilerlemesine yardımcı olmaktadır (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018).

Özefageal Faz

Özefageal faz, bolus üst özefageal sfinktere girdiğinde başlamakta ve alt özefageal sfinkterden mideye geçtiğinde sona ermektedir. Bu aşama 8 ila 20 saniye arasında sürebilir. Üst özefageal sfinkter bolusun özefagusa geçmesine izin vermek için açılırken aynı zamanda alt özefageal sfinkter gevşer. Bolus, özefagus duvarlarının peristaltik hareketleri (değişen kasılma ve gevşeme dalgaları) ile özefagus boyunca ilerletilmektedir. Peristaltik kasılma bolusun arkasındaki basıncı yükseltir ve gevşeme bolusun önündeki basıncı düşürerek bolusu mideye doğru itmek için gereken basınç farkını oluşturur.

Peristaltik hareketin hızı; bolusun doğasına (sıvı veya katı), vücut pozisyonuna (özefagus ve bolusun yerçekimine olan ilişkisi) ve diğer faktörlere bağlı olarak bir miktar değişmektedir. Birincil peristaltizmi takiben geride rezidü kaldığında, bu madde sonraki peristaltik dalga ile temizlenmektedir. Özefagus genellikle maddeleri mideye doğru taşıya da kusma veya geğirme durumunda olduğu gibi maddeleri veya gazı mideden uzağa da taşıyabilmektedir (Hixon, Weismer ve Hoit, 2018; Matsuo ve Palmer, 2008; Murry, Carrau ve Chan, 2020).

DİSFAJİ

Disfaji ismini Yunanca yutmak veya içine çekmek anlamlarına gelen “phagein” kökünden alır. *Dys-* öneki “phagein” sözcüğü ile birleştiğinde yutma bozukluğu veya yutma zorluğu anlamlarına gelmektedir (Groher ve Puntil-Sheltman, 2009). Disfaji terimi tükürük, sıvı ve katı gıdalar, tüm kıvamdaki ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli kıvamlarda yutmada zorluğu kapsamaktadır (Murry, Carrau ve Chan, 2020).

Disfajinin sözlük temelli tanımları, yutma için rol oynayan kaslardaki fizyolojik bir değişikliğin sonucu olduğuna dayandırılmaktadır. Fizyolojik değişim genellikle disfajinin iki belirtisine yol açar: ağızdan mideye geçerken bolusun transferinde gecikme veya bolusun yanlış yapılaraya yönlendirilmesi. Yanlış yönlendirme, bolus materyalinin üst solunum yollarına veya akciğerlere girmesi veya materyalin yutma girişimleri sırasında ağza, farenks veya özefagusa girmesine rağmen mideye ulaşamaması olarak tanımlanabilmektedir (Groher ve Puntil-Sheltman, 2009). Ayrıca yutma hazırlığındaki davranışsal, duyuşsal ve motor bozuklukları; örneğin bilişsel farkındalık bozukluklarını, yiyeceklerin görsel ve kokusal olarak tanınmasını ve yiyeceklerin kokusuna ve varlığına verilen fizyolojik tepkileri içermektedir (Denk-Linnert, 2012).

Disfaji, primer tıbbi tanı olmamakla birlikte altta yatan hastalığın belirtisidir ve patofizyolojik yönlerini ele almak için semptom olarak görülmelidir. Disfaji ile ilgili en önemli semptom, tükürük, gıda veya gastrik sekresyonun vokal foldlar seviyesinin altındaki hava yoluna girmesi olarak tanımlanan aspirasyondur. Disfajinin diğer belirtileri odinofaji, salya akması, sızıntı, nazal penetrasyon, larengeal penetrasyon, göllenme veya farengeal regürjitasyondur (Denk-Linnert, 2012; Groher ve Puntil-Sheltman, 2009).

Dil ve konuşma terapisi klinik uygulamaları orofarengeal disfaji alanında yoğunlaşmaktadır. Orofarengeal disfajide yutmanın oral hazırlık, oral ve/veya farengeal fazlarının etkilendiği görülmektedir (Denk-Linnert, 2012).

Taber (1993), *Cyclopedic Medical Dictionary* kitabında disfajinin beş alt kategorisini tanımlamaktadır (Şekil 4).



Şekil 4: Disfajinin beş alt kategorisi

Disfaji, morbidite ve mortaliteye yol açabilen ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında malnütrisyon ve/veya dehidratasyon (Carrion ve ark., 2015), solunum yolu enfeksiyonları ve aspirasyon pnömonisi ile sonuçlanabilen boğulma ve trakeobronşiyal aspirasyon da yer almaktadır (Ekberg, 2012). Ek olarak, hastaneye yatış ve hastanede kalış süresinde artış, anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere artmış psikolojik yük ve beraberinde yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır (Ekberg ve ark., 2002; Han ve ark., 2011; Ortega, 2017).

PARKİNSON HASTALIĞI

Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı (PH), striatal dopamin kaybıyla karakterize ilerleyici dejeneratif bir nöromusküler bir bozukluktur (Murry, Carrau ve Chan, 2020). Parkinson hastalığı, dünya çapında en yaygın görülen nörolojik bozukluklardan biridir. Parkinson hastalığının küresel prevalansı, 40-49 yaş arası bireylerde 100.000'de yaklaşık 40'tan, 80 yaş üstü bireylerde 100.000'de yaklaşık 1900'e kadar yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde artmaktadır (Suttrup ve Warnecke, 2016). Ayrıca dünya çapında Parkinson hastası birey sayısının 6,1 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir ve yaşam süresinin artmasıyla birlikte dünya çapında Parkinson hasta sayısının artacağı öngörülmektedir (Cosentino ve ark., 2021).

Parkinson hastalığında temel problem, istemli hareketin yürütülme-
sindeki bozukluktur. Parkinson hastalığının klasik özellikleri arasında
istirahat tremoru, bradikinezi ve rijidite yer almaktadır. Bu hastalığın ne-
deni tam olarak bilinmemekle birlikte, motor değişikliklerin ilk nedeni
nörokimyasal dopaminin tükenmesidir; bu da istemli hareketler sırasında
bazal gangliyonların işlevinin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu de-
ğişiklikler bazı ilaçların uzun süreli kullanımından da kaynaklanabilir veya
bazal gangliyon performansını etkileyebilen daha kapsamlı dejeneratif
hastalıkların bir parçası olabilir (Jankovic, 2008).

Parkinson hastalığı birbiriyle ilişkili çeşitli klinik belirtilerle ortaya
çıkabilir. Bilişsel görevlerde yavaşlık ve bazı durumlarda bir tür demans,
hastalık ilerledikçe maske benzeri bir yüz gösterebilirler. Sıklıkla karakte-
ristik bir dizartri, yazı yazma bozukluğu (mikrografi), postür ve yürüyüş-
te değişiklikler, hareket kabiliyeti veya instabilitenin azalmasıyla ilişkili
diğer potansiyel değişiklikler görülmektedir. Parkinson hastalığının bazı
klinik özelliklerinin özeti Şekil 5’de gösterilmektedir. Parkinson hastalı-
ğının ilerleyişi hastalar arasında farklılık göstermektedir. Tıbbi müdahale
genellikle ilaçlardan oluşmaktadır, ancak güncel çalışmalar müdahaleye
yönelik cerrahi yaklaşımları da tanımlamaktadır (Groher ve Crary, 2020).



Şekil 5: Parkinson hastalığının bazı klinik özellikleri

Parkinson Hastalığında Disfaji

Disfaji, PH'de sık görülen ve klinik olarak önemli bir semptomdur. James Parkinson ilk tanımlamasında disfajiyi ve buna bağlı siyaloreyi (drooling-salya akması) PH'nin temel semptomları olarak kabul etmektedir (Parkinson, 1817). Miller ve arkadaşları (2009) PH'si olan 137 katılımcıdan oluşan bir örneklemin %84'ünde disfaji tespit etmiştir. Ayrıca katılımcıların %23'ü şiddetli disfaji olarak tanılanmış ve 150 mL su yutma görevini tamamlayamamıştır. Son 15 yılda, PH'de disfaji prevalansı üzerine yapılan çeşitli çalışmalar, PH'si olan bireylerin büyük çoğunluğunun hastalıklarının seyri sırasında yutma bozukluğu geliştireceğini doğrulamıştır.

Cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve demans, PH'de yutma bozukluklarının oluşmasını etkiliyor gibi görünmektedir. Genellikle subjektif olarak bildirilen şiddetli bir disfaji formu PH'nin ilerleyen evrelerinde, motor semptomların başlamasından ortalama 10-11 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte fiberoptik endoskopik yutma değerlendirmesi (FEYD) veya videofloroskopik yutma çalışması (VFYÇ) gibi enstrümental değerlendirme araçları kullanılarak, subjektif olarak asemptomatik olarak belirtilen Parkinson hastalarının %50'sinden fazlasında yutma disfonksiyonu tespit edilebilmektedir (Suttrup ve Warnecke, 2016). Leopold ve Kagel (1996) farklı şiddetlerde Parkinson hastalığı olan 72 bireyde %82'ye varan oranda disfaji olduğunu tespit etmiştir. Walker, Dunn ve Gray (2011) öz bildirim yoluyla veri toplayan bir ölçek olan *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* kullanarak, hasta örneklemelerinin %32'sinin disfajiden şikayetçi olduğunu bulmuştur. Sung ve arkadaşları (2010), hastalığın erken evresinde tekrarlayan yutma görevleri sırasında özefagus hareketliliğinde bozulmalarla birlikte hem sıvı hem de daha viskoz bolus türlerinde manometrik anormallikler saptamışlardır. Ayrıca, özefagus anormalliklerinin disfaji belirtileri ortaya çıkmadan önce bile mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Kalf ve arkadaşları (2012) meta-analiz çalışmasında Parkinson hastalarında subjektif sonuçlara dayanan prevalansın %35 olduğunu ancak yutma disfonksiyonunun enstrümental değerlendirme sonuçları dikkate alındığında oranın %82'ye yükseldiğini bildirmişlerdir.

Genel olarak PH'de orofarengeal disfaji; istemsiz hareketlerin neden olduğu zayıf bolus kontrolünden, bolusun zayıf yutma fonksiyonunun ardından rezidü olarak kalmasından veya yanlış yönlendirilmesinden kaynaklanabilmektedir. Buna ek olarak, genel bir yavaşlık PH'de disfajiyi karakterize etmekte ve bu da altta yatan bradikinezinin derecesini yansıtabilmektedir (Groher ve Crary, 2020). Nadir durumlarda, ortaya çıkan disfaji PH'nin ilk belirtisi olabilmektedir. Ancak tipik olarak, hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıl içinde şiddetli disfajinin ortaya çıkması atipik Parkinsonizme işaret etmektedir (Suttrup ve Warnecke, 2016).

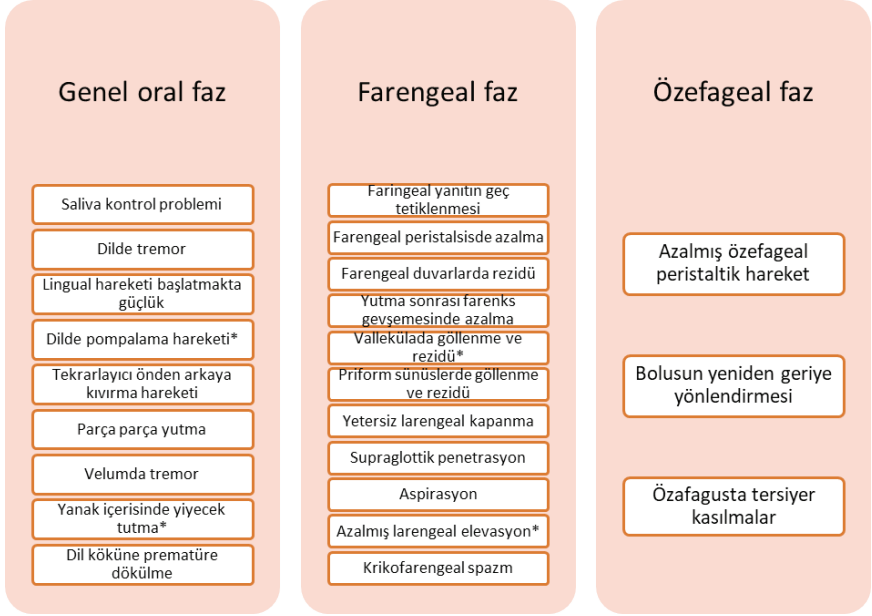
Bazı bağlamlarda siyalore, PH'si olan bireylerde yaygın bir sorundur ve disfajinin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olabilmektedir (Nóbrega ve ark., 2008). Parkinson hastalarında siyalore; tükürük retansiyonu ile sonuçlanan duyuşal bozukluk ve spontane yutma sıklığının azalmasının bir kombinasyonundan kaynaklanabilmektedir. Preliminer çalışmalardan elde edilen sonuçlar; siyalore hastalarının sessiz aspirasyon açısından artmış risk altında olduğunu, bunun da solunum yolu enfeksiyonları ve ardından ölüm riskini arttırabileceğini göstermiştir. Bu riskler hastalığın ilerleyen aşamalarında ve şiddetli siyalore hastalarında daha yüksektir (Groher ve Crary, 2020).

Yutmanın oral fazındaki bozukluklar, özellikle katı gıdalar için PH'de yaygındır. Dilde aşırı sallanma veya pompalama hareketi, lingual tremor, bolusun ağızdan farenks boşluğuna tam olarak aktarılamaması, farenks ve/veya larenkse (ve bazen ağızdan dışarıya) dökülme ile birlikte bolusun yutma öncesinde kontrolünün kaybı ve yutma tereddüdü görülmektedir.

Farengal fazdaki bozukluklar arasında farengal yapılarda rezidü birikmesi ve farengal yanıtın geç tetiklenmesi yer almaktadır ve bu durum hastayı yutmadan önce aspirasyona yatkın hale getirmektedir. Azalmış lingual hareket aralığı ve rijidite, hyolarengeal ekskürsiyonun azalmasına sebep olmaktadır. Bu da üst özefageal segmentin yetersiz veya eksik distansiyonuna ve hava yolunun tam olarak korunamamasına neden olmakta ve bunu genellikle aspirasyon takip etmektedir. Özefagus motor anormallikleri PH'si olan bireylerde de yaygın olarak görülmektedir (Groher ve Crary, 2020; Murry, Carrau ve Chan, 2020).

Farengoözefageal motor anormallikler PH'de disfajide rol oynamaktadır. Parkinson hastalığı olan bireylerde kas güçsüzlüğü nedeniyle; hastalarda sınırlı farengal kasılma, anormal farengal duvar hareketi, bozulmuş farengal bolus transportu vardır ve genellikle tam olmayan üst özefageal sfinkter gevşemesi gösterirler. Alt özefageal sfinkterin fonksiyon bozukluğu sfinkterin açık olmasını veya gecikmeli açılmasını, Gastroözefagel reflüyü (GÖR) içermektedir. Diğer özefageal anormallikler arasında gecikmiş taşıma, staz, bolusun yeniden geriye yönlendirmesi (*redirection*) ve özefagusun tersiyer kasılmaları yer almaktadır (Murry, Carrau ve Chan, 2020). Parkinson hastalığında görülen yutma bozukluklarının özeti Şekil 6'da gösterilmektedir (Groher ve Crary, 2020).

Parkinson hastalarının sindirim sistemi boyunca gastroparezi ve çeşitli defekatuvar disfonksiyonlar gösterdiği bildirilmektedir. Bu düzensizlikler PH'de hareket bozukluğuyla veya hastalığı tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçların etkisiyle ilgili olabilir. Disfaji klinisyenleri PH'si olan bireylerde disfajiyi değerlendirirken gastrointestinal fonksiyonların spektrumlarını da göz önünde bulundurmalıdır (Groher ve Crary, 2020).



Şekil 6: Parkinson hastalığında görülen yutma bozuklukları (* sık görülenleri göstermektedir)

Parkinson hastalığında oral ve farengeal disfaji multifaktöriyeldir. Bilişsel bozukluk, yemek sırasında baş ve boyun duruşu, genelleştirilmiş üst ekstremitte dismotilitesi, dürtüsel beslenme davranışı ve yiyeceklerin oral kavitede tutulması hastalığın ilerleyen evrelerinde yaygın olmaktadır (Murry, Carrau ve Chan, 2020). Parkinson hastalığının motor bileşenine ek olarak, duyuşsal bozukluklar da disfajiye ve ilgili zorluklara sebep olabilmektedir. Hammer, Murphy ve Abrams (2013), sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında PH'si olan bireylerde anormal hava yolu somatosensoriyel fonksiyonları ve artmış orofarengeal rezidü bildirmiştir. Ek olarak, bu araştırmacılar duyuşsal eşikler ile disfaji arasında pozitif bir korelasyon tanımlamıştır. Bu duyuşsal eksiklikler, hastalıkla ilişkili farenksteki periferik duyuşsal sinir değişikliklerine dayanıyor olabilir ve bu popülasyonda tükürüğün ve diğer sıvıların aspirasyonuna katkıda bulunabilir. Ayrıca bu duyuşsal sınırlamalar PH'si olan bireylerde disfaji semptomlarını eksik bildirmesinin sebebi olabilir (Groher ve Crary, 2020).

Parkinson hastalığı ile ilişkili disfaji; özellikle yaşam kalitesinin düşüşü, yetersiz ilaç alımı, yetersiz beslenme, dehidrasyon ve PH'de önde gelen ölüm nedeni olan aspirasyon pnömonisi açısından ciddi klinik komplikasyonlarla ilişkilidir (Cosentino ve ark., 2022; Fasano ve ark., 2015; Lin ve ark., 2012). Ayrıca son çalışmalar korku ve depresyon gibi afektif semptomların disfajisi olan PH'si olan bireylerde olmayanlara göre daha sık görüldüğünü göstermektedir (Manor ve ark., 2009).

Parkinson Hastalığında Disfaji Müdahale Yaklaşımları

Parkinson hastalığında disfaji tedavisinin etkinliğine ilişkin klinik araştırmalar sınırlıdır. Yutma bozukluğuna yönelik rehabilitatif, cerrahi, farmakolojik veya diğer tedavileri tanımlayan sistematik derlemeler incelendiğinde Bajens ve Speyer (2009) 16 makale, Van Hooren ve arkadaşları (2014) 12 makale tespit edebilmiştir. Çoğu makale kendi özel oluşturdukları müdahale programından bir dereceye kadar olumlu fayda sağladığını bildirmiştir. Ayrıca mevcut çalışmaların sonuçları, heterojen çalışma popülasyonları ve müdahale yöntemlerinin yanı sıra farklı sonuç ölçümleri nedeniyle birbirleriyle karşılaştırılamamaktadır. Literatürden genel öneriler çıkarılamayacağı için en etkili müdahale her PH'si olan kişiye özel bireyselleştirilmiş programın belirlenmesi olacaktır. Bu nedenle ilk adımda, PH'si olan bireydeki disfajinin spesifik doğası incelenmelidir. İkinci olarak, bir müdahaleye başlamadan önce farklı tedavi seçeneklerinin etkinliği test edilmelidir. Örneğin, vallekulada rezidü kalan hasta için eforlu yutma manevrası kullanılırken, prematüre taşma için oral bolus kontrolünü iyileştiren egzersizlerin verilmesi faydalı olacaktır (Suttrup ve Warnecke, 2016).

Çeşitli müdahale yöntemlerinin PH'si olan bireylerde yutma fonksiyonunun bazı yönlerini iyileştirebileceği düşünülmektedir. Örneğin Felix, Corrêa ve Soares (2008) 2 haftalık eforlu yutma tekniği ile birlikte kombine uygulanan biofeedback uygulamasının ardından su ve daha az ölçüde de bisküvi yutmanın iyileştiğini bildirmiştir. Manor ve arkadaşları (2013) PH'si olan bireylerde disfaji terapisinde biofeedback olarak FEYD kullanmışlardır. Katılımcılara genel yutma sürecinin yanında kendi yutmalarının FEYD videoları izletilmiştir. Çalışma sonucunda FEYD biofeedback olarak kullanılan grupta farenksteki rezidünün önemli ölçüde azaldığını raporlamışlardır. Athukorala ve arkadaşları (2014) da yardımcı biofeedback kullanmış ancak hastaların sadece yutma fonksiyonunu iyileştirmek yerine uzaysal-zamansal koordinasyon gerektiren bir beceriye odaklandığı yeni bir uygulama da kullanmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, yutmanın zamanlaması terapiden sonra iyileşmiş ve devam eden 2 hafta boyunca korunmuştur.

El Sharkawi ve arkadaşları (2002) *Lee Silverman Voice Treatment* (LSVT) sonrasında yutmanın bazı parametrelerinin iyileştiğini bildirmiştir. LSVT, PH'si olan bireylerde konuşma ve sesin iyileştirilmesi için iyi bilinen bir terapidir. Bu çalışmada LSVT'nin yutma performansı üzerindeki çapraz sistem etkisi incelenmiştir. Yutmanın oral ve farengeal fazları sırasında oral dil ve dil tabanı fonksiyonunda iyileşme olduğu bildirilmiştir. Pitts ve arkadaşları (2009) haftalık ekspiratuar kas gücü eğitiminin hem istemli öksürüğü hem de bazı yutma parametrelerini iyileştirdiğini bildirmiştir. Bu çalışmalar genel olarak düşünüldüğünde hem müdahale-

nin odak noktası hem de sonuçları açısından çok çeşitli davranışsal müdahaleleri temsil etmektedir. Bununla birlikte, her bir müdahale, PH'ye bağlı disfajisi olan hastaları seçmek için uygun ve yararlı olabilir; ancak, disfaji klinisyenlerinin tıbbi ve cerrahi müdahalelerin de belirli hastalar için uygun olabileceğini unutmamaları gerekmektedir (Groher ve Crary, 2020).

Miller ve arkadaşları (2006), PH'nin nörolojik seyrini yutma bozukluklarına etkileri ile birlikte özetlemiştir. Parkinson hastalığının tedavisindeki zorlukların, hastalığın ilerleyici doğası ve yaşam kalitesine ilişkin motor olmayan yönleriyle ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Rehabilitasyon ekibinin hastanın durumunu ve ilaçlarını sürekli olarak yeniden değerlendirmesi ve müdahaleyi hastanın fonksiyonel seviyesine göre ayarlaması gerektiğini öne sürmektedirler. Bazı kanıtlar ilaçların PH'de yutma fonksiyonu üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini göstermektedir ancak bu fayda tüm hastaları veya yutmanın bazı parametrelerini kapsamayabilir. İlaçlar zaman döngülerinde çalışma eğiliminde olduğu için ilaçların maksimum yararlı etkisiyle ilişkili olarak beslenme öğünlerini zamanlamak önemlidir (Groher ve Crary, 2020; Murry, Carrau ve Chan, 2020).

KAYNAKLAR

- Athukorala, R. P., Jones, R. D., Sella, O., & Huckabee, M. L. (2014). Skill training for swallowing rehabilitation in patients with Parkinson's disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(7), 1374-1382.
- Baijens, L. W., & Speyer, R. (2009). Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia*, 24(1), 91-102.
- Carrión, S., Cabré, M., Monteis, R., Roca, M., Palomera, E., Serra-Prat, M., ... & Clavé, P. (2015). Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. *Clinical nutrition*, 34(3), 436-442.
- Cosentino, G., Avenali, M., Schindler, A., Pizzorni, N., Montomoli, C., Abbruzzese, G., ... & Alfonsi, E. (2021). A multinational consensus on dysphagia in Parkinson's disease: screening, diagnosis and prognostic value. *Journal of neurology*, 1-18.
- Denk-Linnert, D. M. (2012). Evaluation of symptoms. In *Dysphagia* (pp. 71-81). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Dua, K. S., Ren, J. U. N. L. O. N. G., Bardan, E. Y. T. A. N., Xie, P. E. N. G. Y. A. N., & Shaker, R. E. Z. A. (1997). Coordination of deglutitive glottal function and pharyngeal bolus transit during normal eating. *Gastroenterology*, 112(1), 73-83.
- Ekberg, O. (Ed.). (2012). *Dysphagia: diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media.
- Ekberg, O., Hamdy, S., Woisard, V., Wuttge-Hannig, A., & Ortega, P. (2002). Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia*, 17(2), 139-146.
- El Sharkawi, A., Ramig, L., Logemann, J. A., Pauloski, B. R., Rademaker, A. W., Smith, C. H., ... & Werner, C. (2002). Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®): a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(1), 31-36.
- Fasano, A., Visanji, N. P., Liu, L. W., Lang, A. E., & Pfeiffer, R. F. (2015). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 14(6), 625-639.
- Felix, V. N., Corrêa, S. M. A., & Soares, R. J. (2008). A therapeutic maneuver for oropharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Clinics*, 63, 661-666.
- Groher, M. E. (2016). Normal swallowing in adults. In *Dysphagia* (pp. 19-40). Mosby.
- Groher, M. E., & Crary, M. A. (2020). *Dysphagia-E-Book: clinical management in adults and children*. Elsevier Health Sciences.
- Groher, M. E., & Puntil-Sheltman, J. (2009). Dysphagia unplugged. *Dysphagia*

E-Book: Clinical Management in Adults and Children, 1.

- Hammer, M. J., Murphy, C. A., & Abrams, T. M. (2013). Airway somatosensory deficits and dysphagia in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 3(1), 39-44.
- Han, M., Ohnishi, H., Nonaka, M., Yamauchi, R., Hozuki, T., Hayashi, T., ... & Mori, M. (2011). Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(6), 437-439.
- Hiiemae, K. M. (2000). Feeding in mammals. *Feeding: Form, function, and evolution in tetrapod vertebrates*, 1, 411-48.
- Hiiemae, K. M., & Palmer, J. B. (1999). Food transport and bolus formation during complete feeding sequences on foods of different initial consistency. *Dysphagia*, 14(1), 31-42.
- Hixon, T. J., Weismer, G., & Hoit, J. D. (2018). *Preclinical speech science: Anatomy, physiology, acoustics, and perception*. Plural Publishing.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Kalf, J. G., De Swart, B. J. M., Bloem, B. R., & Munneke, M. (2012). Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 18(4), 311-315.
- Leopold, N. A., & Kagel, M. C. (1996). Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*, 11(1), 14-22.
- Lin, C. W., Chang, Y. C., Chen, W. S., Chang, K., Chang, H. Y., & Wang, T. G. (2012). Prolonged swallowing time in dysphagic Parkinsonism patients with aspiration pneumonia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 93(11), 2080-2084.
- Manor, Y., Balas, M., Giladi, N., Mootanah, R., & Cohen, J. T. (2009). Anxiety, depression and swallowing disorders in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15(6), 453-456.
- Manor, Y., Mootanah, R., Freud, D., Giladi, N., & Cohen, J. T. (2013). Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(2), 207-211.
- Matsuo, K., & Palmer, J. B. (2008). Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 19(4), 691-707.
- Miller, N., Allcock, L., Hildreth, A. J., Jones, D., Noble, E., & Burn, D. J. (2009). Swallowing problems in Parkinson disease: frequency and clinical correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(9), 1047-1049.
- Miller, N., Noble, E., Jones, D., & Burn, D. (2006). Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age and ageing*, 35(6), 614-618.

- Murry, T., Carrau, R. L., & Chan, K. (2020). *Clinical management of swallowing disorders*. Plural Publishing.
- Nóbrega, A. C., Rodrigues, B., Torres, A. C., Scarpel, R. D. A., Neves, C. A., & Melo, A. (2008). Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease?. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(3), 243-245.
- Ortega, O., Martín, A., & Clavé, P. (2017). Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia among older persons, state of the art. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(7), 576-582.
- Palmer, J. B., Rudin, N. J., Lara, G., & Crompton, A. W. (1992). Coordination of mastication and swallowing. *Dysphagia*, 7(4), 187-200.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*: London: Whittingham and Rowland for Sherwood. *Neely and Jones*.
- Pitts, T., Bolser, D., Rosenbek, J., Troche, M., Okun, M. S., & Sapienza, C. (2009). Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease. *Chest*, 135(5), 1301-1308.
- Sung, H. Y., Kim, J. S., Lee, K. S., Kim, Y. I., Song, I. U., Chung, S. W., ... & Choi, M. G. (2010). The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(14), 2361-2368.
- Suttrup, I., & Warnecke, T. (2016). Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*, 31(1), 24-32.
- Taber, C. W. (1993). *Taber's cyclopedic medical dictionary*. FA Davis.
- Van Hooren, M. R. A., Baijens, L. W. J., Voskuilen, S., Oosterloo, M., & Kremer, B. (2014). Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*, 20(8), 800-807.
- Walker, R. W., Dunn, J. R., & Gray, W. K. (2011). Self-reported dysphagia and its correlates within a prevalent population of people with Parkinson's disease. *Dysphagia*, 26(1), 92-96.
- Yorkston, K., Miller, R., & Strand, E. (2004). *Management of Speech and Swallowing in Degenerative Diseases*. 2nd edn (Austin, TX: PRO-ED).

BÖLÜM 9

KÖK KANAL DOLGU YÖNTEMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Recai ZAN¹, Fatoş ALBAYRAK²

1. Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-posta: drrecaizan@hotmail.com
ORCID 0000-0002-2781-355X

2. Dr. Öğr. Üyesi. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, e-posta: fatosdt3248@outlook.com
ORCID 0000-0002-2682-162X

Kök Kanal Dolgusunun Amacı ve Önemi

Başarılı bir kök kanal tedavisinde amaç, kök kanallarının uygun bir şekilde genişletilip, dezenfekte edildikten sonra inert, boyutsal olarak stabil ve biyouyumlu bir kök kanal dolgu materyali ile koronalden apikal foramene kadar sızdırmaz bir şekilde üç boyutlu olarak doldurulmasıdır. Biyolojik açıdan kök kanal dolgusunun esas görevi, periapikal dokuların enfeksiyonuna karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktır (1). Matsumiya ve Kitamura (2), kök kanallarının şekillendirilmesi ve kimyasal dezenfeksiyonundan sonra derin kısımlarında bakteri ürünlerinin kalabileceğini, apikalden kök kanalı içerisine sızabilecek periapikal eksudanın bu bakterilere besin kaynağı olabileceğini ve bakterilerin çoğalıp yeniden patojenite kazanabileceğini rapor etmişlerdir. Bu nedenle başarılı bir endodontik tedavi için kök kanallarının hermetik bir şekilde apikalden koronale üç boyutlu olarak doldurulması, lateral kanal bağlantılarından, koronalden ya da apikal foramenden kök kanalı içerisine girebilecek mikroorganizmaların kök kanalını yeniden kontamine etmesini engellemek için çok önemlidir. Böylece ağız boşluğundaki sıvıların ve periapikal eksudanın kök kanal boşluğu içerisine sızıntısının ve dolayısıyla kök kanallarının yeniden enfekte olmasının önüne geçileceği, iyileşme için uygun bir biyolojik çevrenin oluşturulabileceği bildirilmiştir (3, 4).

Yetersiz bir kemomekanik preparasyon ve hermetik olmayan bir kök kanal dolgusunda mikroorganizmalar ve onların artık ürünleri periapikal dokulara geçer ve yeniden bir iltihabi reaksiyona neden olur. Bu mikroorganizmalar daha sonra çoğalarak periapikal bölgede yıkım meydana getirebilir (4).

Kök kanallarının sızdırmaz bir şekilde doldurulmasının amaçları;

1. Mikroorganizmaların oral kaviteden periapikal dokulara geçişine engel olan bir bariyer oluşturmak,
2. Kök kanallarının şekillendirme ve dezenfeksiyon işlemleri sonrasında hala kök kanallarında mevcut olabilecek mikroorganizmaları izole etmek, hapsetmek ve periapikal dokuların irritasyonunu önlemek,
3. Mikroorganizma artışına sebep olabilecek besinlerin kök kanal sistemine girişini engellemek,
4. Gingival sulkustan veya periodontal cepten kök kanal sistemine ulaşabilecek sızıntı ve mikroorganizma geçiş riskini azaltmaktır (3).

Kök kanal sisteminin geleneksel yöntemlerle sızdırmaz bir şekilde doldurulması; apikal deltalar, aksesuar ve lateral kanallar ile birlikte karmaşık bir yapıya sahip olması nedeniyle mümkün değildir (5). Bu nedenle,

kök kanallarının ideal şekilde temizlenip şekillendirildiği olgularda dahi yeterli obtürasyon sağlanamazsa tedavi başarısının büyük ihtimalle tehlikeye girebileceği unutulmamalıdır. Bu sebep- sonuç ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, endodontik tedavilerde uygulanan kök kanal dolgu yöntemleri ve dolgu materyalleri tedavinin prognozu açısından kritik önem taşımaktadır (6).

Kök Kanal Dolgu Materyalleri

Kök kanal dolgu materyallerinin gelişiminde birçok farklı yöntem izlenmiş ve bu materyallerin iyi bir tıkama kabiliyetine, sızdırmazlığa ve biyouyumluluğa sahip olmaları ön plana çıkmıştır (7).

Grossman (8) endodontide kullanılan kök kanal dolgu materyallerini katı ve yarı katı olmak üzere 2 ana başlık altında toplamıştır;

Katı materyaller;

- Gümüş konlar
- Resilon
- Guta perka konlar
- Guta perka kaplanmış kor materyaller

Yarı-katı materyaller;

- Kök kanal dolgu patları

Kök kanalına rahat yerleştirilebilecek şekilde tasarlanan katı materyallerin kök kanal sistemindeki düzensizliklere tam bir uyum sağlamaları zordur. Katı materyaller kök kanalına yerleştirildiğinde kök kanal dolgu boyutunun ayarlanabilmesine olanak sağlasalar da genellikle kök kanal duvarları ile dolgu materyali arasında boşluk oluşturmaktadır. Bu nedenle katı materyallerin, yarı-katı materyallerle beraber kullanılması tavsiye edilmektedir (3, 9). Yarı-katı materyaller sınıfında olan kök kanal patları, katı materyalin dış yüzeyi ile dentin duvarı iç yüzeyi arasındaki boşlukların doldurulması için daha uygun ve etkili bulunmuştur (10).

Günümüz koşullarında ideal kullanıma sahip kök kanal dolgu materyali mevcut olmamakla birlikte pek çok araştırmacı tarafından kök kanal dolgu materyalinin sahip olması gereken ideal özellikler sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Bu araştırmacıardan bir tanesi olan Grossman'a (8) göre ideal bir kök kanal dolgu materyali aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır;

- Çalışma süresi yeterli olmalı ve kolay uygulanabilmeli,
- Kök kanalının anatomik yapısına uyum sağlayarak hem lateral hem de apikalde tıkama sağlayabilmeli,

- Boyutsal stabiliteye sahip olmalı,
- Neme karşı dayanıklı olmalı,
- Periapikal dokulardan gelebilecek doku sıvılarından etkilenmemeli ve yapısı bozulmamalı,
- Bakteri çoğalmasını önleyebilmeli,
- Periapikal dokularda irritasyona sebep olmamalı,
- Radyoopak olmalı,
- Dişlerde renklenmeye yol açmamalı,
- Sterilizasyona uygun olmalı,
- Gerekirse kök kanalından kolayca uzaklaştırılabilmelidir.

Günümüz koşullarında en çok kullanılan ve en uygun özelliklere sahip kök kanal dolgu materyali guta perkadır.

Guta Perka Konlar

Guta perka günümüzde kök kanal boşluğunun doldurulmasında en yaygın kullanılan kök kanal dolgu materyalidir (11). İlk olarak Jose D'Almeida tarafından 1843 yılında gündeme gelmiştir. Uzun yıllardır kök kanal dolgu materyali olarak kullanılmaktadır (12, 13). Doğal organik bir polimer olan guta perka, Güney Afrika'da bulunan "Sapotaceae" ailesine ait ağaçlardan üretilen "Palaquium gutta" özünden elde edilir. Minimal toksisite ve doku irritasyonu gösteren, kök kanalında kaldığı sürece alerjik etkisi minimum seviyede olan biyoyumlu bu materyal, kök kanal dolgu yapımında hala popülerliğini sürdürmektedir (14).

Diş hekimliğinde kullanılan guta perka konlarının yapısında, %18-20 oranında guta perka matriks, %59-76 oranında çinko oksit doldurucu, radyoopasiteyi arttırmak için %1-18 oranında metal sülfat, plastikliği arttırmak için %1-4 oranında mum veya rezin bulunmaktadır. Yüzdelere farklı üreticiler arasında değişim gösterebilmektedir (15). Bu üreticiler farklı formüller kullanarak guta perkanın özelliklerini daha iyi hale getirmeye çalışmaktadırlar. Bu yapılan değişiklikler sayesinde guta perkanın kırılma dayanıklılığı, sertliği, çekme dayanımı ve radyoopasitesi ayarlanarak kök kanal tedavisi açısından çok daha uygun bir materyal haline getirilmiştir (16).

Saf moleküler yapıda olan guta perka, doğal organik polimer molekülü trans-1,4 poliizopren transizomeridir ve yaklaşık olarak %60 kristal yapıdadır. Alfa, beta ve amorf olmak üzere üç ayrı formu bulunur (17, 18). Alfa ve beta fazlardaki guta perkanın mekanik özelliklerinde belirgin bir fark olmadığı ancak termal ve hacimsel olarak farklılıklarının gözlemlendiği belirtilmiştir (19).

Geleneksel guta perka konları beta formundadır ve bazı sentetik değişiklikler sonucu elde edilir. Beta fazındayken, 49 °C sıcaklık değerine geldiğinde alfa fazına dönüşüm yaparlar. Isıtılmaya devam edildiğinde 57 °C'de eriyip amorf hale geçer, 64 °C'de yumuşar, 100 °C üzerinde erir, 150 °C üzerinde ise deforme olurlar. Faz değişimleri sonucu hacimsel değişimler de meydana gelmektedir. Isıtılan guta perkanın soğuması esnasında büzülmesi kök kanalı içerisinde boşluk alanların oluşmasına neden olabilmektedir (20-22).

Isıtılmamış beta fazında olan guta perka materyali katı formdadır. Isıtıldığında alfa fazına geçerek yumuşak ve yapışkan bir yapıya dönüşür. Alfa fazında guta perka ısıtılıp soğutulduğunda daha az büzülme gösterir. Bu özelliğinden dolayı, termoplastik kök kanal dolgu tekniklerinde kullanıldığında boyutsal stabilitesinin korunması sayesinde daha ideal bir kök kanal dolgusu gerçekleştirilebilir (10).

Guta perkanın sıcaklık artışıdaki hacimsel değişim kök kanal tedavilerinin başarısı açısından çok önemlidir. Guta perka ısıtıldığında bir miktar hacim artışı gözlenmektedir. Guta perkanın ısıtılmasıyla uygulanan kök kanal dolgu tekniklerinde guta perkanın uygulama esnasında mevcut hacminin artarak genişlemesi sonucunda taşkın kök kanal dolgusuna neden olabileceği gösterilmiştir (23). Aynı zamanda ısıtılmış guta perka vücut sıcaklığına dönerken %1-2 oranında büzülme göstermektedir. Bu nedenle tüm ısıtılmış guta perka tekniklerinde soğurken meydana gelebilecek hacimsel değişimin önüne geçebilmek amacıyla vertikal basınç uygulanması tavsiye edilmektedir (24).

Guta perkanın steril bir şekilde üretilen formları bulunmaktadır. Fakat saklama koşulları ve kullanımı esnasında kontamine olma ihtimali vardır (25). Bu nedenle guta perkanın kök kanallarına yerleştirilmeden önce %5,25'lik sodyum hipokloritte (NaOCl) 1 dk. süre ile bekletilmesini takiben %70'lik etil alkol solüsyonu ile üzerindeki kristallerden arındırılması ve daha sonra kurutularak kök kanalına yerleştirilmesi önerilmektedir. Böylece kök kanallarında oluşabilecek enfeksiyonun önüne geçilmiş olunur (26).

Guta perka, ideal bir kök kanal dolgu materyalinde olması gereken özelliklerin çoğuna sahip olsa da tüm ideal özellikler mevcut değildir (15).

Guta Perka Kök Kanal Dolgu Materyalinin Avantajları

- Radyografide radyopak görünürler.
- İnert yapıdadırlar.
- İyi bir boyutsal stabiliteye sahiptirler.

- İyi bir doku toleransı mevcuttur.
- Sıkıştırılabilme özellikleri vardır.
- Isıtıldığı zaman plastik özellik kazanırlar.
- Kök kanal dolgusu yenileme işlemlerinde kullanılan çözücü maddeler yardımıyla kök kanalları içerisinden uzaklaştırılabilirler.
- Isıtıldığında akışkan bir özellik kazanıp kök kanal duvarlarına iyi adaptasyon gösterirler.
- Dentini boyamazlar ve renklendirmezler.
- Ucuzdur.
- Raf ömürleri uzundur (15).
- Antibakteriyel özelliği mevcuttur.
- Yumuşak dokulara karşı iyi bir biyouyumluluk gösterirler (27, 28).

Guta Perka Kök Kanal Dolgu Materyalinin Dezavantajları

- Rijitidesinin az olmasından kaynaklı olarak ufak numaralı guta perka konlarının kullanımı sırasında zorluklar yaşanır.
- Kök kanal dolgusu sırasında apikal stopun iyi olmadığı durumlarda bir engelle karşılaşmadıklarında basınçla birlikte kolayca apikal kısımdan taşabilirler; bu nedenle çalışma uzunluğunun kontrolü kolay değildir.
- Zamanla kırılabilirlik kazanabilirler (15, 29).

Guta perkaların standart ve standart olmayan olmak üzere iki ayrı formu bulunmaktadır. Standart olanlar beyaz, sarı, kırmızı, mavi, yeşil, siyah renklerde ve küçükten büyüğe doğru kendini tekrar eden şeklindedir. Bu renk kodlamasıyla 10 numaradan 140 numaraya kadar standardize edilmiştir. Artan taper açısına sahip olan ve yine küçükten büyüğe doğru extra-fine, fine-fine, medium-fine, fine, medium ve coarsa olarak ayarlanmış standart olmayan guta perka konlar da piyasada bulunmaktadır. Standart olmayan guta perka konlar, anatomisi normalden farklı olan kök kanallarının dolgu işlemlerinde yardımcı kon olarak kullanılmaktadır (1, 15). Kök kanalında bulunan guta perkanın miktarını ve homojenitesini arttırmak amacıyla büyük taper açılı guta perka konlar, 0.02 taper açılı standardize konlara alternatif olarak sunulmuştur (10).

Günümüzde kullanılmakta olan guta perka konların hiç birisi dar kanallara rahat bir şekilde yerleştirilememekte ve piyasada sunulan şekilleriyle kök kanal düzensizliklerine tam bir uyum sağlayamamaktadır (7). Bu zorlukları gidermek amacıyla ısı, mekanik enerji ve çeşitli eriticiler kullanılarak yumuşatılan guta perkanın kondansasyonundan yararlanılmıştır (30). Guta perkanın ısıtılmasıyla uygulanan kök kanal dolgu

tekniklerinde, yumuşamış guta perkanın kök kanal duvarları ve anatomik boşluklara daha iyi uyum sağlayacağı raporları, bu tekniğin endodontik tedavilerde daha güncel hale gelmesi sonucunu ortaya çıkarmıştır (31, 32).

Isıtılmış guta perka teknikleriyle beraber guta perkanın, ısıtma cihazına yerleştirilmesine uygun olması amacıyla pelet formunda veya paketlenmiş kanül ya da kartuş şeklinde üretimine başlanmıştır. Taşıyıcı sisteme sahip guta perka ürünleri ise metal veya plastik bir taşıyıcı etrafını saran guta perkadan meydana gelmektedir (29).

Kök kanal tedavisinde, guta perkanın uygulanması esnasında kök kanal duvarlarına adaptasyonu ile ilgili bazı sorunlar oluşmaktadır. Bu sorunlar; guta perkanın tek başına adesiv özelliğinin olmaması, kök kanal duvarlarına yapışmaması, yetersiz kondansasyonda kök kanal duvarlarındaki düzensizliklere ulaşamaması olarak sıralanabilir. Dolayısıyla kök kanal duvarı ile guta perkanın aynı zamanda guta perka konların kendi arasında boşlukların kalması nedeniyle, guta perkanın kök kanal patı ile birlikte kullanılması gerekliliği ortaya çıkmıştır (33). Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda kök kanal dolgu patları ile gerçekleştirilen kök kanal dolgularında daha başarılı sonuçların elde edildiği bildirilmiştir (30, 34-38). Kök kanal dolgusunda guta perka konlar ve dolgu patlarının beraber kullanımı ile dişin direncini arttırmak, kök kanallarında oluşabilecek sızıntıyı engellemek ve dentin kanallarına daha iyi bir bağlantı sağlamak amaçlanmaktadır. Kök dentini ile kök kanal patları arasında oluşacak kimyasal bir bağlantı, mekanik bağlantıya kıyasla çok daha güçlü olacaktır. Fakat günümüz koşullarında aktif olarak kullanılan kök kanal patlarının büyük bir bölümü istenilen bu özelliğe sahip değildir (39, 40). Kök kanal dolgusunun üç boyutlu, sızdırmaz bir şekilde, kök kanalları içinde monoblok bir yapı oluşturarak kök kanal duvarlarına tam bir bağlantı sağlaması istenmektedir (41). Bu beklenen bağlantı kök kanal tedavisinin uzun dönem başarısında büyük etki gösterebileceğinden dolayı tercih edilecek olan kök kanal patı ve taşıdığı özellikler ciddi öneme sahiptir.

KÖK KANAL DOLGU YÖNTEMLERİ

Geçmişten bugüne kadar birçok farklı kök kanal dolgu tekniği uygulanmıştır. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte kök kanal dolgu yöntemlerinde gelişmeler kaydedilse de esas amacımız kök kanallarının temizlenmesi ve preparasyonu sonrasında doku sıvıları ile mikroorganizmaların periapikal geçişini engelleyecek bir materyal kullanılarak hermetik ve sızdırmaz bir şekilde dolgusunun yapılmasıdır (4, 42).

Kök kanal dolgusunda uygulanan yöntemleri Gutmann ve Witherspoon (43) dört grup altında toplamışlardır;

1. Guta perkanın soğuk kompaksiyonu

2. Kök kanalı içinde ısıtılmış guta perkanın soğuk kompaksiyonu

3. Termoplastik guta perkanın kök kanalı içerisine enjekte edilmesinden sonra soğuk kondansasyonu

4. Kök kanalı içerisine yerleştirilen guta perkanın mekanik olarak yumuşatılarak kondense edilmesi

Dummer (44) guta perka dolgu yöntemlerini aşağıdaki gibi gruplandırmıştır;

1. Soğuk guta perka dolgu yöntemleri

- Lateral kondansasyon

2. Isı ile yumuşatılmış guta perka dolgu yöntemleri

A. Kök kanalı içinde ısıtma yöntemleri

- Devamlı ısı ile obturasyon yöntemi

- Sıcak vertikal kondansasyon yöntemi

- Termatik kondansasyon yöntemi

B. Kanal dışında ısıtma yöntemleri

- Guta perka taşıyıcı sistemleri

- Termoplastik enjeksiyon sistemi

- Termokompaktör sistemleri

Regan (3) ise guta perka dolgu yöntemlerini şu şekilde sınıflandırmıştır;

1. Lateral kondansasyon

2. Sıcak vertikal kondansasyon

3. Termokompaksiyon ve hibrit yöntemler

4. Termoplastik guta perka ile kaplanmış taşıyıcı kor yöntemleri

5. Termoplastik guta perkanın enjeksiyonu

Çalışkan (1) kök kanal dolgu yöntemlerini şu şekilde sınıflandırmıştır;

I. Katı guta perka yöntemleri

A. Tek kon yöntemi

B. Soğuk lateral kompaksiyon yöntemi

II. Yumuşatılmış guta perka yöntemleri

A. Isı ile yumuşatma yöntemleri

1. Sıcak lateral kompaksiyon yöntemi (Endotec)
2. Vertikal kompaksiyon yöntemi
3. Termomekanik kompaksiyon yöntemi
4. Enjekttable termoplastize guta perka yöntemleri
 - a. Obtura (Yüksek ısılı)
 - b. Ultrafil (Düşük ısılı)
5. Trifekta
6. Thermafil
7. Soft-core
8. Alpha-seal
9. SuccessFil
10. Sistem B

B. Kimyasal Yumuşatma Yöntemleri

1. Kloroperka yöntemi
 - a. Johnston-Callahan yöntemi
 - b. Nygard-Ostby yöntemi
2. Ökaperka yöntemi

III. Diğer yöntemler

- A. Ultrasound ile kök kanal dolgu yöntemi
- B. Basınçla enjeksiyon yöntemi

Basit Tek Kon Yöntemi

Basit tek kon yöntemi ilk olarak endodontik alet ve materyallerde kaydedilen ilerlemelerle birlikte 1960 yıllarında gündeme gelmiştir (45). Bu teknik; kök kanal duvarlarının enine kesiti dairesel veya tam yuvarlak olduğunda ana kon kök kanalının apikal üçlüsüne tam olarak uyum sağlıyorsa ve kök kanalı standart guta perkaların yeterince uyum sağlayamayacağı genişlikte ise uygulanır (1). Bu teknikte Ni-Ti döner eğe sistemi kullanılarak kök kanallarında gerçekleştirilen preparasyonda kullanılan son eğenin konikliği ile uyumlu olan özel guta perka konlar kullanılabilir. Çalışma zamanı oldukça kısa olan cam iyonomer esaslı Ketac-Endo kök kanal patının basit tek kon yöntemiyle beraber kullanılması kök kanal dolgusunun uygulanması sırasında zaman açısından bir avantaj sağlayabilir. Zin esaslı kök kanal patı olan EndoREZ'in de basit tek kon tekniği ile kök kanallarına uygulanması önerilmiştir (7).

Uygulama:

Kök kanal preparasyonunda son kullanılan eğe ile aynı boyutlarda olan standardize guta perka kon seçilir. Ana kon kök kanalına yerleştirilir ve radyografi alınarak çalışma uzunluğuna uygunluğu ve apikalde tam tıkama sağlayıp sağlamadığı kontrol edilir. Ana kon daha sonra uygun bir pat ile birlikte kök kanalına yerleştirilir ve koronaldeki fazla guta perka ısıtılmış bir alet ile uzaklaştırılır (7).

Wu ve ark. (46) tek kon tekniğinin en önemli dezavantajının kullanılan konun kök kanalının koronal ve orta 1/3'lük bölümlerinde bulunan kanal içi düzensizliklere adaptasyonunun zayıf kaldığı durumlarda bu alanların kanal patı ile dolması olduğunu ve bu durumun tedavinin uzun dönem başarısını olumsuz etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Geleneksel patlar kullanılarak uygulanan basit tek kon yöntemi apikal tıkamada yetersiz bulunurken Ni-Ti döner eğe sistemi ile genişletilen kök kanallarında açılı guta perka ve güncel kök kanal patları kullanılarak yapılan kök kanal dolgularının daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (47). Friedman ve ark. (48) cam iyonomer esaslı kök kanal patı olan Ketac-Endo'yu tek kon ve soğuk lateral kondansasyon teknikleriyle kullandıkları çalışmalarında, bu iki teknik arasında başarı açısından fark bulamamışlardır. Kardon ve ark. (49) AH Plus kök kanal dolgu patını tek kon ve sıcak vertikal kondansasyon teknikleriyle karşılaştırdıklarında apikal tıkamanın sağlanmasında iki teknik arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.

Soğuk Lateral Kondansasyon Yöntemi

Soğuk lateral kondansasyon tekniği, kök kanal dolgu teknikleri arasında en yaygın olan ve pratikte en tercih edilen yöntemdir. Bu teknik çoğu klinik vakada uygulanabilen bir tekniktir. Kök kanallarının doldurulması esnasında uygulanan kondansasyon işleminde çalışma uzunluğu kontrolünün sağlanabilmesi en büyük avantajlarının başında gelir (10). Uygulanması basit ve hızlı aynı zamanda geleneksel dolgu yöntemi olarak da kabul edilen bir yöntemdir (44).

Kolay ulaşılabilir el aletleri gerektirir ve en az diğer teknikler kadar kök kanalında iyi bir örtücülük ve kök kanal dolgusu sağlayan bir tekniktir. Diğer tekniklere göre en önemli avantajı kök kanal dolgu aşamasında çalışma uzunluğu kontrolünün sağlanabilmesidir. Retreatment tedavisinin daha kolay yapılması, boyutsal stabilitenin sağlanabilmesi ve post uygulamalarına elverişli olması tekniğin diğer avantajları arasındadır (9).

Kök kanal eğimi fazla ve morfolojisi normalden farklı olan veya internal rezorpsiyon gibi düzensiz alanlara sahip kök kanallarında kullanımı uygun değildir. Bu istisnai durumlar haricinde apikalde yeterli dentin matriksi bulunan birçok kök kanalında kolaylıkla uygulanabilir (7). Bu yöntemle kök kanallarının dolgusu yapılmadan önce kök kanalına konik

formda bir preparasyon yapılmış olmalı ve kök ucunda apikal bariyer oluşturulmalıdır (50).

Uygulama:

Kök kanallarının şekillendirme işlemi tamamlandıktan sonra çalışma uzunluğunda kullanılan en büyük numaralı eğe ile uyumlu ana kon seçilir. Apikal daralımda ‘tug back’ olarak adlandırdığımız sıkışmayı hissetmek amacıyla ana kon kök kanalına yerleştirilerek uygunluğu radyografi ile kontrol edilir. Ana konun uygunluğunun radyografi ile doğrulanmasının ardından kök kanalına pat uygulanır ve ana kon pata bulanarak kök kanalına yerleştirilir. Daha sonra kök kanal genişliğine uygun spreaderlar belirlenir. Spreaderlar, guta perka konların boyutlarına uygun olarak tasarlanmış kondansasyon amacıyla kullanılan aletlerdir. Seçilen spreader çalışma uzunluğundan 2 mm daha kısa olacak şekilde kök kanalına yerleştirilir ve daha sonra ileri geri hareketlerle geri çekilir. Spreader tarafından oluşturulan boşluğa uygun büyüklükte yardımcı guta perka kon yerleştirilir. Bu işlem kök kanalının yaklaşık koronal üçlüsüne spreader’ın giremediği ana kadar tekrar edilir. Kök kanal dolgu işlemi tamamlandıktan sonra dışın koronal kısmından sarkan guta perka parçaları ısıtılmış bir el aleti yardımıyla kesilip uzaklaştırılır. Koronal kısımdaki guta perka uygun bir plugger ile vertikal yönde sıkıştırılır (3, 10).

Çalışma uzunluğunun kontrol edilebilmesi ve diğer sıcak guta perka kök kanal dolgu tekniklerine göre pat veya guta perkanın kök kanalının apikalinden taşma ihtimalinin daha az olması soğuk lateral kompaksiyon yönteminin önemli avantajlarından (51). Bunların aksine bu yöntemin, homojen bir kök kanal dolgusunun elde edilememesi, guta perka konlar arasındaki boşlukların pat ile dolmasının beklenmesi, kanal düzensizliklerinin sıcak veya akışkan yöntemlerde olduğu kadar iyi doldurulamaması ve spreader ile kondansasyon işlemi sırasında fazla kuvvet uygulanması sonucu kök kırığı riski taşınması gibi dezavantajlarının olduğu da bildirilmiştir (1, 52).

Sıcak Lateral Kondansasyon Yöntemi

Soğuk lateral kompaksiyon yöntemi sırasında kök kanalında oluşan boşlukları ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. 1990 yılında Martin ve Fischer (53) tarafından guta perka konların lateral kondansasyonu amacıyla şarj edilebilen pilli, ısıtıcı spreader (Endotec; Medidenta International Inc, Woodside, New York, ABD) kullanıma sunulmuştur. Endotec cihazının uç kısmının çapı 30-35 numaralı K- tipi eğe ile eşdeğerdir ve 21 mm uzunluğundadır. Cihaz aktif hale getirildiğinde 5 sn. içerisinde uç kısmından itibaren 16 mm’lik bölümde 170 °C’ye varan sıcaklık artışı görülmektedir. Kapatıldığında ise 2 sn. sonunda soğuma gerçekleşmektedir.

Uygulama:

Soğuk lateral kondansasyon tekniğinde olduğu gibi uygun ana kon seçilip kök kanalına pat gönderilir ve ana konda pata bulanıp kök kanalına yerleştirilir. Endotec cihazı aktif hale getirilir ve hafif basınç uygulanarak çalışma uzunluğundan 2-4 mm mesafeye kadar ana konun yanından ilerletilir. Uç kısmına 5-8 sn. süreyle apikal ve lateral yönde rotasyon hareketi ile baskı uygulanır. Spreaderin kök kanalı içerisindeyken soğuması sağlanır, aksi halde cihaz çıkarılırken kök kanalındaki guta perka da beraberinde gelecektir. Kök kanalından çıkartıldıktan sonra oluşan boşluğa yardımcı guta perka konular yerleştirilir ve işlemlere tüm kök kanalı dolduruluncaya kadar devam edilir (7).

Sıcak lateral kondansasyon yönteminde kök kanallarının obturasyonu sırasında fazla zaman gerekmesi, kullanılan spreaderların kırılma riskinin artması ve aletin ağırlığı gibi dezavantajlar mevcuttur. Bunların aksine, bu tekniğin post hazırlığı yaparken kök kanalında bulunan guta perka konların uzaklaştırılmasında kolaylık sağlaması ve uygulanması esnasında soğuk lateral kondansasyon tekniğinde görülebilen kanal içi boşlukların elimine edilebilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (2).

Sıcak Vertikal Kondansasyon Yöntemi (Schilder Yöntemi)

Sıcak vertikal kondansasyon yöntemi 1967 yılında Schilder (54) tarafından kullanıma sunulmuştur. Basit veya karmaşık yapıları kök kanallarında apikalde yeterli tıkamayı sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (7). Schilder bu yöntemi önerirken ısıtılmış guta perkanın vertikal yönde sıkıştırılması sonucunda kök kanallarının üç boyutlu, hermetik olarak doldurulabileceğini ve bu yöntemin soğuk lateral kondansasyon yöntemine göre birçok üstünlüğünün olduğunu bildirmiştir (54).

Yöntem, kök kanal preparasyonu sonrası uygun pluggerların ayarlanması, ana konun seçimi ve ana konun az miktarda bir patla kök kanalına yerleştirilmesi, guta perkanın ısıtıcı ile yumuşatılması ve yumuşatılmış guta perkanın pluggerlar ile kök kanal boşluğunda vertikal yönde sıkıştırılması şeklinde özetlenebilir (1).

Bu yöntemin başarılı olabilmesi için kök kanalları apikalden koronale doğru genişleyen formda hazırlanmalı ve apikal çap mümkün olduğunca dar bırakılmalıdır (36). Uygulama aşamasında kullanılan pluggerlar hiçbir zaman kök kanal duvarlarına temas etmemelidir. Kök kanal duvarları arasına sıkışan alet guta perkayı apikal yönde ilerletemez. Vertikal baskı ile guta perka kitlesinin sıkıştırılması vücut sıcaklığında oluşabilecek kontraksiyonu kompanse eder ve böylece kök kanal dolgusunda oluşabilecek büzüşmelerin önüne geçilir.

Uygulama:

Bu yöntemin uygulanması için önce preparasyonu tamamlanmış kök kanalının apikal, orta ve koronal bölgelerine uygun pluggerların seçimi ile uyumlandırılması yapılır. Daha sonra ana kon seçilir ve radyografik kontrolü yapılır. Ana konun apeksten

1-2 mm uzaklıkta olmasına dikkat edilmelidir. Ana kon kök kanalına az bir patla yerleştirildikten sonra guta perkanın kök kanal ağzında yer alan koroner kısmı ısıtılmış bir ekskavatörle alınır. Bu aşamadan sonra ısı iletme aleti ve pluggerların sırayla kullanımı gerçekleştirilir. Isı kaynağında ısıtılan alet, guta perkanın içerisine 3-4 mm girerek hemen çıkarılır. Her kullanımda alet yeterli ısıyı transfer etmeli ve guta perka donmadan çıkarılarak materyalin geri çıkması önlenmelidir. Kök kanalının orta üçlüsünde sıkışmayan önceden denenmiş soğuk bir plugger ile vertikal kompaksiyon uygulanır. Isıtılmış olan alet tekrar guta perka içerisine yerleştirilip çıkarılır. Uygun boyuttaki plugger ile vertikal yönde kompaksiyon yapılır. Bu işlem apikal 1/3 bölgenin ve varsa yan kanalların hermetik olarak doldurulması sağlanıncaya kadar tekrar edilir (Down-packing) (7). Kök kanal sisteminin apikal bölümünün üç boyutlu olarak tıkanmasının ardından, kök kanalının geri kalan bölümünün doldurulmasına geçilir (Back-filling). Bu işlem için 3-4 mm uzunluğunda kesilmiş guta perka parçalarından yararlanılır. Guta perka parçası kök kanalına taşınır. Öncelikle ısıtılmış olan aletle ısı uygulanır ve sonra soğuk pluggerla kondansasyon yapılır. Bu işlemler tekrarlanarak kök kanalında bütünleştirilmiş bir guta perka kitlesi elde edilir. İşleme benzer şekilde yeni guta perka parçaları eklenerek kök kanalı dolduruluncaya kadar devam edilir (1).

Sıcak vertikal kondansasyon yönteminin uygulanması sırasında çok zaman gerektirmesi, uygulanan kuvvetler sonucu vertikal kök kırıklarının oluşma riski, sürekli sıcak alet kullanımı nedeniyle ortamda oluşan ısının periodonsiyum üzerine zararlı etkileri ve apikal veya aksesuar kanallardan dolgu materyalinin taşması yöntemin dezavantajları olarak gösterilmektedir. Yine de bu yöntemle kök kanallarının üç boyutlu ve homojen olarak dolgusunun sağlanması tüm dezavantajları elimine edebilmektedir (8, 10).

Devamlı Isıyla Obtürasyon Yöntemi

Sıcak vertikal kondansasyon yönteminde doğrudan alev üzerinde ısıtılan aletlerle sıcaklık kontrolü yapmak zordur. Vücut sıcaklığının 10 °C üzerindeki bir artış periodonsiyumda kritik seviyedir ve aşıldığında kemik hasarı görülebilir. Bu nedenle ısı iletimini kontrollü olarak sağlayan farklı aletler gündeme gelmiştir (7, 55).

Analitik Teknoloji Firması aracılığıyla System B ısı kaynağı (Analytic Tech, EIE/Analytic) piyasaya sunulmuştur. Oldukça ün kazanan Sys-

tem B ısı kaynağı, ucundaki pluggera istenildiği zaman ısı ileten elektrikli bir cihazdır.

Bu alet dijital ısı göstergesi ve ısınin ayarlanmasını sağlayan rezistansa sahiptir. System B ısı kaynağı, ucundaki ısıyı monitörize eder ve böylece istenen ısı miktarı amaçlanan süreyle uygulanır. Sistemde non-standardize guta perka konlar kullanılır. Non-standardize guta perka konlar; fine, fine-medium, medium ve large olarak ayrılır. Kon uyumu sağlandığında tepici uyumu da sağlanmış olur. System B guta perkayı ısıtan ve aynı zamanda vertikal yönde kondense eden bir cihazdır. Isı kaynağının ucundaki tepiciler, ısıyı guta perka kona iletirler.

Uygulama:

System B cihazının ucunda bulunan plugger, çalışma boyundan 5-7 mm geride olacak şekilde ayarlanır. Ana kon kök kanalına patla birlikte yerleştirildikten sonra plugger ayarlanan uzunlukta guta perka konun yanından kök kanalına yerleştirilir. Isı kaynağı 1 sn. süre ile 200 °C'de aktif hale getirilir. Isı inaktive edilir ve 5-10 sn. daha vertikal kuvvet uygulanır. Isı tekrar 1 sn. süre ile aktive edilerek hızlıca guta perka ve plugger birbirinden ayrılır ve soğuk bir el pluggeri ile kondansasyon yapılır. Bu ayrılma ısısı apikal guta perkayı ısıtmak yerine apikaldeki guta perka ve pluggerin birbirinden ayrılması için kullanılır. Isıtılmış olan plugger çıkarılırken guta perkanın koronal parçası da beraberce çıkar. Bu yöntemde pluggerlar uç kısımlarından soğumaya bağladığı için apikal guta perka konun dışarıya çıkarılma riski azaltılır. Bu işlem birkaç kez tekrarlanır ve en sonunda guta perka apikalde kalır. Bu işlem ile kök kanalının apikal üçlüsü doldurulur. Bu bölge açılı tek kon ile doldurulduğundan apikal kısma ısı transferi olmaz. Bu işlemlerde apikal üçlünün doldurulmasına down-packing, geri kalan kısmın doldurulmasına ise back-filling denilmektedir. Kök kanalının orta ve koronal üçlüsü Sistem B ısı cihazının kullanımıyla tamamlanabileceği gibi yüksek ısıli enjeksiyon tekniği olan Obtura (Texceed Corp., Costa Mesa, Calif. USA) ile tek seferde de doldurulabilmektedir (1, 7).

Uygun vakalarda kullanıldığında apikalde guta perka kontrolünün iyi olması, lateral veya vertikal kondansasyon yöntemine göre daha fazla ve homojen guta perka kitlesinin bulunması, apikaldeki lateral ve aksesuar kanalların kolayca doldurulabilmesi, kolay öğrenilmesi ve tecrübe kazanıldığında kök kanal dolgusunun oldukça kısa sürede tamamlanabilmesi devamlı ısı ile obturasyon yönteminin avantajları arasındadır (56).

Bunun yanı sıra yöntemin, apikal daralım noktasının bozulmuş olduğu vakalarda uygulanamaması, iyi bir ana kon uyumu gerektirmesi, Sistem B cihazı ve pluggerların maliyetli olması gibi dezavantajları olduğu bildirilmiştir (57). Ayrıca kök yüzeyinde oluşabilecek sıcaklık artışı nedeniyle periodontal ligament ve alveolar kemik dokusuna zarar verebilme

riski de mevcuttur (28).

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte günümüzde Sistem B tipi cihazların kablosuz olanları piyasaya çıkmıştır. SuperEndo Sistem (B&L, Biotech, Ansan, Kore), Calamus Dual Sistem (Densply, Tulsa, OK) ve Elements Free Kablosuz Obturasyon Sistemi (SybronEndo/Kerr Endodontics, Orange, CA, ABD) gibi cihazlar bunlardan bazılarıdır.

Elements Free Kablosuz Obturasyon Sisteminin Downpack ve Backfill üniteleri bulunmaktadır. Bu ünitelerin şarj edilebilmesi için birleşik veya iki ayrı platform halinde çeşitleri vardır. Downpack ünitesi pluggerin ısıtılmasını sağlarken, Backfill ünitesi ısıtılmış guta perkanın akışkan olarak çıkışını sağlamaktadır. Downpack ünitesinin sıcaklık aralığı 100-400 °C arasında dijital olarak ayarlanabilir ve cihazın 0,5 sn.'den daha kısa bir sürede 200 °C sıcaklığa ulaşması mümkündür. Backfill ünitesinin ucuna guta perka kartuş yerleştirilerek 200 °C'de ısıtılır ve yumuşayan guta perka kök kanalı içerisine enjekte edilir. Soğuk bir el pluggeri ile tekrar vertikal yönde kondansasyon yapılır. El aletlerinin kablosuz ve hafif olması çalışma kolaylığı sağlamaktadır. Kullanımı kolay, konforlu ve hasta için güvenilir bir sistemdir (58).

Termomekanik Kondansasyon Yöntemi (McSpadden Tekniği)

McSpadden'ın 1978 yılında termomekanik kondansasyon yöntemini piyasaya sunmuş ve yönteme kendi adını vermiştir. Bu yöntem tersine çevrilmiş Hedstorm eğesine benzeyen McSpadden kompaktörü ile uygulanır. Aletin dk.'da 10.000 devirde kullanılmasıyla oluşan sürtünme ısıyla guta perkanın yumuşaması ve kök kanallarının doldurulması sağlanır (1, 7, 50).

Uygulama:

Bu teknikte ana kon olarak belirlenen guta perkanın seçiminde dik-katli olmak gerekir. Apikal foramenden taşmamak için çalışma uzunluğunda kullanılan en geniş alet ile aynı apikal çapa sahip ana kon seçilir. Ana kon çalışma uzunluğundan 1,5 mm geride olacak şekilde ayarlanır ve radyografi ile kontrolü yapılır. Ana konun apikal

1/3'lük kısmına az miktarda pat sürülerek kök kanalına yerleştirilir. Kompaktör seçimi apikal şekillendirmede kullanılan son kanal eğesinden bir numara daha büyük olarak belirlenir. Apikal kısımdan 3-4 mm daha kısa olacak şekilde ana konun yanından kök kanalına kompaktör yerleştirilerek saat yönünde basınç uygulamadan döndürülür ve sürtünme ile oluşan ısı guta perkayı 1 sn. içerisinde yumuşatır. Dolgu esnasında aletin kendini geri itme hissi oluştuğunda direnç gösterilmeden alet çalışır konumdayken kök kanalından geri çekilir. Daha büyük guta perka ve kompaktör yardımıyla koronal kısma doğru kök kanal dolgu işlemi tamamlanır (1).

Termomekanik kondansasyon yöntemiyle çok kısa bir sürede ve daha az guta perka kullanılarak kök kanalları doldurulabilir. Yetersiz kök kanal dolgusuna sahip vakalarda kök kanalında mevcut guta perka çıkarılmadan yeniden kompaksiyon işlemi yapılarak tedavi tamamlanabilir. Bu yöntem özellikle internal rezorbsiyon vakalarında başarılı sonuçlar vermektedir. Termomekanik kondansasyon yöntemi öğrenilmesi zor bir teknik olması, uygulama sırasında kompaktörün kırılabilmesi ve taşkın kök kanal dolgularının meydana gelebilmesi gibi dezavantajları mevcuttur (1, 7). Ayrıca termomekanik kondansasyon tekniği ile ilgili yapılan bir çalışmada, kök yüzeyinde 27 °C' ye kadar sıcaklık artışı olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sonucu olarak periodontal dokular üzerinde yıkıcı etkisinin olabileceği düşünülmektedir (59).

Termoplastik Enjeksiyon Yöntemi

Termoplastik enjeksiyon yöntemi; bir enjektör içerisinde bulunan ısıtılmış guta perkanın mekanik basınç uygulanmasıyla kök kanalına yerleştirilebileceği ve lateral veya vertikal kompaksiyondan daha hızlı, üç boyutlu ve homojen olarak kök kanal dolgusu sağlayabileceği düşüncesiyle tasarlanmıştır (36). İlk kez 1977 yılında Yee ve ark. (60) kök kanal dolgunun bu yöntem kullanılarak yapılması için bir sistem geliştirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar sonucunda uygulanan ısıya göre iki tip enjeksiyon sistemi piyasaya sunulmuştur (36);

a) Yüksek ısıli enjeksiyon sistemi (Obtura II)

Obtura II sistemde (Texceed Corp., Costa Mesa, Calif.) guta perka özel ısıtıcısında 160 °C'ye kadar ısıtılmakta ve enjektörün ucundaki gümüş kanüller aracılığı ile kök kanalına gönderilmektedir. Sistemdeki enjektör; hazne bölümü, piston, ısıtma elemanı ve numaralı kanüller olmak üzere bölümlerden oluşmaktadır. Isıtma işleminden sonra piston yumuşamış guta perkeyi iter, böylece akıcı haldeki guta perkanın kanül ucundan çıkışı sağlanır. Kanüller termoplastik guta perkanın sıcaklığını koruyarak sürekli akıcı halde kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca kanülün ucundaki guta perkanın sıcaklığı 62-65 °C olarak saptanmıştır.

Uygulama:

Bu yöntemle doldurulacak kök kanallarının apikal daralım bölgesi guta perkanın oluşturabileceği taşkınlığı önlemek amacıyla mümkün olduğunca dar çapta hazırlanmalı ve kök kanal formu apikalden koronale genişleyen formda olmalıdır. Uygulamaya kök kanal duvarlarına pat uygulandıktan sonra geçilir.

Kök kanal dolgu işlemi için çalışma uzunluğundan 3-5 mm kısa mesafede yer alacak bir kanül seçilir. Cihaz çalıştırılıp guta perka ısıtıldıktan sonra kanül önceden tespit edilen kanal uzunluğuna yerleştirilir. Yumuş-

miş guta perka kök kanalı içerisine enjekte edilirken koronale doğru geri çekilmeli ve kök kanalı tamamen dolduğunda en büyük tepiciden başlayarak sırayla vertikal yönde sıkıştırma yapılmalıdır. Gereken düzeltmeler guta perka soğumadan ilk 3-4 dk. içinde yapılmalı ve guta perkanın kök kanalına enjeksiyonu 20 sn.'den daha kısa sürede tamamlanmalıdır.

Isıtılmış guta perka enjeksiyon yönteminin tıkalı alanları, kanal içi düzensizlikleri, internal rezorpsiyon bölgeleri, lateral kanalları ve apikal delta gibi anatomik alanları doldurmada faydalı olabileceği görülmüştür. Yumuşayan guta perkanın kök kanal duvarlarına adaptasyonunun soğuk lateral kondansasyondan daha iyi olduğu bildirilmiştir. Smear tabakasının uzaklaştırılması ve guta perkanın enjekte edilmesi ile dentin kanalcıkları pat ve guta perkayla doldurulabileceği ileri sürülmüştür. Guta perkanın soğuması esnasında oluşabilecek büzülmesi kompanse etmek için el aletleri ile sürekli kompaksiyon yapılmalıdır. Bu sayede guta perka içinde hava kabarcıklarının kalması engellenerek üç boyutlu, homojen bir kök kanal dolgusu sağlanmış olunur (1, 7). Yöntemin dezavantajları ise boyut kontrolü sağlanmasının zor olması ve akışkan guta perkanın apikalden çıkma riskinin bulunmasıdır. Ayrıca guta perkanın ısıtıldığı cihazın üretici firmanın önerilerine uygun kullanılmaması durumunda kök kanalında oluşan sıcaklığın periodontal dokularda ciddi hasar meydana getirebileceği belirtilmiştir (61).

b) Düşük ısıli enjeksiyon sistemi (Ultrafil)

Ultrafil sistemi bir enjeksiyon şırıngası, ucunda iğne olan guta perka kanülü ve 120 voltluk bir ısıtıcıdan meydana gelmektedir. Guta perkanın düşük sıcaklıkta yumuşatılması esasına dayanan bu teknikte kanüller içinde bulunan guta perkanın içindeki parafin yüzdesi normal guta perkalara göre daha yüksektir.

Uygulama:

Enjeksiyon uygulanırken kök kanalında rahat çalışılması ve direk görüş sağlanması açısından kanüller apikal daralımdan 6 mm uzağa yerleştirilerek şekilde konumlandırılır. Kanüller, 70-90 °C'ye ayarlanmış ısıtıcısına yerleştirilir ve kullanılmadan önce en az 15 dk. ısıtılır. Ultrafil kanülleri ısıtıcıda 4 saatten fazla bırakılmamalıdır yoksa kanül içindeki guta perkanın özelliği değişebilir. Kanül ısıtıcıdan alınıp şırıngaya yerleştirilir. Bir dk. içinde termoplastik guta perka akmaya başlar ve kök kanal dolgusu 15-30 sn. içerisinde tamamlanmalıdır.

Ultrafil sisteminde pat kullanımı, patsız uygulamalara göre daha güvenli bulunmaktadır. Pat kullanımı kök kanalında daha rahat guta perka akışı sağlamaktadır. Enjeksiyon yavaş ve kontrollü bir şekilde kanüle fazla baskı yapmadan uygulanmalıdır (1, 7).

Ultrafil yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda; bu sistemde kök kanal dolgu işleminin kısa sürede tamamlanması, lateral kanalların doldurulduğu homojen bir kök kanal dolgusunun elde edilmesi, kompaksiyona gerek duyulmaması gibi avantajların olduğu bildirilmiştir (62-64).

Gutmann ve Rakusin (65), Ultrafil yönteminin avantajlarının yanı sıra; enjeksiyon kanüllerinin yerleştirilebilmesi için kök kanalında fazla preparasyon gerektirmesi, kök kanal dolgu işlemi esnasında çalışma uzunluğu kontrolünün zor sağlanması, ısıtılan guta perkanın hızlı soğuması gibi dezavantajlarının olduğunu da belirtmişlerdir.

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte termoplastik enjeksiyon yönteminde kullanılan farklı güncel cihazlar piyasaya sunulmuştur. Obtura III (Obtura Spartan, Earth City, MO), Elements Free (SybronEndo, Orange, CA), Calamus (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Tulsa, OK), HotShot (Discus Dental, Culver City, CA) ve Ultrafil 3D (Coltene/Whaledent, Cuyahoga Falls, OH) bu tekniğin uygulanabileceği cihazlardır (10).

Yüksek ısılı enjeksiyon sistemlerinden biri olan Elements Free Kablosuz Obturasyon Sistemi, kartuşlar içindeki guta perkanın 200 °C'ye kadar ısıtılıp eğimli kanüller ile kök kanalı içerisine enjekte edildiği bir yöntemdir (58).

Termoplastik Kor Yöntemi (Thermafil)

Termoplastik kor yöntemi, özel bir taşıyıcı üzerine kaplanmış guta perkanın özel bir fırında ısıtılıp yumuşatılarak kök kanalı içerisine yerleştirilmesi temeline dayanır. 1978 yılında Johnson (66) isimli araştırmacı, paslanmaz çelik kanal aleti olan K-tipi eğe üzerinde kaplı alfa fazındaki guta perkanın ısı ile yumuşatılarak kök kanalına yerleştirilmesi şeklindeki bu yöntemi gündeme getirmiştir. Daha sonra üretici firmalar teknolojinin ilerlemesiyle birlikte temelde aynı sistemi koruyarak bu yöntemi Thermafil Endodontik Obturatörler (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, ABD) olarak kullanıma sunmuştur. Thermafil dolgu sisteminde guta perka metal veya plastik bir kor üzerinde kök kanalına taşınır. Soft-Core (CMS Dental ApS, Copenhagen, Danimarka), Densfil (Dentsply Maillefer, Tulsa, OK, ABD), ProTaper (Dentsply Maillefer, Tulsa, OK, ABD) ve Beasley RT, Williamson AE, Justman (50).

Uygulama:

Kök kanal preparasyonundan sonra uygun bir kök kanal patı ince bir tabaka halinde kanal duvarlarına uygulanır. Kök kanalına uygun olarak seçilmiş olan thermafil, çalışma uzunluğu ayarlandıktan sonra üretici firmanın önerileri doğrultusunda Therma Prep Oven adlı özel fırınında (Tulsa Dental Products) ısıtılır. Isıtma işlemi yetersiz yapılırsa guta perka kök kanalına yerleştirme esnasında taşıyıcıdan ayrılabilir, fazla yapılırsa

guta perkanın yanmasına sebep olabilir. Thermafil'i çevirmeden, bükmeden, hızlı bir şekilde kök kanalına yerleştirmek gerekir. Thermafilin kesilmesinden önce 2-4 dk. süreyle guta perkanın soğuması beklenir ve kök kanal girişinin 1-2 mm üzerinden tersine konik, rond ya da thermacut aletiyle guta kor kesilir. Kök kanal dolgu materyalinin yerinden oynamasına sebep olabileceğinden ısıtılmış el aletlerinin kullanımı önerilmemektedir (1, 7, 67).

Thermafil uygulaması kolay bir yöntemdir. Bu yöntem ile guta perka kök kanalında bulunan düzensiz bölgelere iyi bir adaptasyon sağlayarak homojen bir kök kanal dolgusu elde edilir. Tekrarlayan kök kanal tedavi işlemleri ve post yuvası hazırlanması sırasında taşıyıcının uzaklaştırılmasındaki zorluklar, eğri kanallarda adaptasyon güçlüğü ve apikalde kök kanal dolgu materyalinin kontrolünün zor sağlanması gibi dezavantajları mevcuttur (7). Ayrıca ısı ile uygulanan kök kanal dolgu tekniklerinde olduğu gibi bu teknikte de kullanım sırasında periodontal dokular sıcaklık artışına maruz kalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Çalışkan MK. Endodontide Tanı ve Tedaviler. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 831 s., 2014.
2. Matsumiya S ve Kitamura M. Histo-pathologic and histo-bacteriological studies of the relation between the condition of sterilization of the interior of the root canal and the healing process of periapical tissue in experimentally infected root canal treatment. American Association of Endodontists, 1(1):1- 19, 1960.
3. Gulabivala K ve Ng Y-L. Non-surgical root-canal treatment. In: Stock CJR, Gulabivala K, Walker RT, editors. Endodontics. 4th ed. London: Mosby Elsevier Ltd; p. 174-237, 2014.
4. Peters OA, Peters CI, Basrani B. Cleaning and Shaping the Root Canal System. In: Hargreaves KM, Berman LH, editors. Cohen's Pathways of the Pulp. 11th ed. St.Louis: CV Mosby Co; p. 209-280, 2018.
5. Brayton SM, Davis SR, Goldman M. Gutta-percha root canal fillings: An in vitro analysis. Part I. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 35(2):226-231, 1973.
6. Bodrumlu E ve Tunga U. Coronal Sealing Ability of a New Root Canal Filling Material. Journal of the Canadian Dental Association, 73(7):623, 2007.
7. Alaçam T. Endodonti. Özyurt Matbaacılık, Ankara, 1347 s., 2012.
8. Grossman LI. Obturation of the Radicular Space. In: Chandra BS, Gopikrishna V, editors. Grossman's Endodontic Practice. 13th ed. New Delhi: Wolters Kluwer (India) Pvt. Ltd.; p. 343-374, 2014.
9. Glickman GN ve Walton RE. Obturation. In: Walton RE, Torabinejad M, editors. Endodontics: Principles and Practice. 4th ed. China: Saunders Elsevier; p., 2002.
10. Johnson W, Kulid JC, Tay F. Obturation of the Cleaned and Shaped Root Canal System. In: Hargreaves KM, Berman LH, editors. Cohen's Pathways of the Pulp. 11th ed. St.Louis: CV Mosby Co; p. 280-324, 2018.
11. Tsukada G, Tanaka T, Torii M, Inoue K. Shear modulus and thermal properties of gutta percha for root canal filling. Journal of Oral Rehabilitation, 31(11):1139-1144, 2004.
12. Michaud RA, Burgess J, Barfield RD, Cakir D, McNeal SF, Eleazer PD. Volumetric expansion of gutta-percha in contact with eugenol. Journal of Endodontics, 34(12):1528-1532, 2008.
13. Camps J ve Pashley D. Reliability of the dye penetration studies. Journal of Endodontics, 29(9):592-594, 2003.
14. Marciano J ve Michailenco PM. Dental gutta-percha: chemical composition, X-ray identification, enthalpic studies, and clinical implications.

- Journal of Endodontics, 15(4):149-153, 1989.
15. Jain P, Yeli M, Dhingra K. Root Canal Filling. In: Jain P, editor. Current Therapy In Endodontics. 1st ed. USA: John Wiley & Sons Inc.; p., 2016.
 16. Friedman CE, Sandrik JL, Heuer MA, Rapp GW. Composition and physical properties of gutta-percha endodontic filling materials. Journal of Endodontics, 3(8):304-308, 1977.
 17. Goodman A, Schilder H, Aldrich W. The thermomechanical properties of gutta-percha. II. The history and molecular chemistry of gutta-percha. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology, 37(6):954-961, 1974.
 18. Marciano J, Michalesco P, Abadie M. Stereochemical structure characterization of dental gutta-percha. Journal of Endodontics, 19(1):31, 1993.
 19. Lares C ve ElDeeb ME. The sealing ability of the Thermafil obturation technique. Journal of Endodontics, 16(10):474-479, 1990.
 20. Hauman C ve Love R. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 2. Root-canal-filling materials. International Endodontic Journal, 36(3):147-160, 2003.
 21. Combe E, Cohen B, Cummings K. Alpha-and beta-forms of gutta-percha in products for root canal filling. International Endodontic Journal, 34(6):447-451, 2001.
 22. Moorer W ve Genet J. Antibacterial activity of gutta-percha cones attributed to the zinc oxide component. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology, 53(5):508-517, 1982.
 23. Marlin J ve Schilder H. Physical properties of gutta-percha when subjected to heat and vertical condensation. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology, 36(6):872-879, 1973.
 24. Schilder H, Goodman A, Aldrich W. The thermomechanical properties of gutta-percha. Part V. Volume changes in bulk gutta-percha as a function of temperature and its relationship to molecular phase transformation. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology, 59(3):285-296, 1985.
 25. de Almeida Gomes BPF, Vianna ME, Matsumoto CU, Zaia AA, Ferraz CCR, de Souza Filho FJ. Disinfection of gutta-percha cones with chlorhexidine and sodium hypochlorite. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 100(4):512-517, 2005.
 26. Senia ES, Marraro RV, Mitchell JL, Lewis AG, Thomas L. Rapid sterilization of gutta-percha cones with 5.25% sodium hypochlorite. Journal of Endodontics, 1(4):136-140, 1975.
 27. Glickman G, Winford T, Gutmann J. Microbiological evaluation of the Hygenic Ultrafil heated gutta-percha delivery system. International Endodontic Journal, 23(3):148-155, 1990.
 28. Silver G, Love R, Purton D. Comparison of two vertical condensation ob-

- turation techniques: Touch'n Heat modified and System B. *International Endodontic Journal*, 32(4):287-295, 1999.
29. Johnson DJ. Root canal filling materials. In: Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC, editors. *Ingle's Endodontics* 6. 6th ed. Maidenhead: McGraw-Hill Education: BC Decker; p. 1019-1087, 2008.
30. Czonstkowsky M, Michanowicz A, Vazquez JA. Evaluation of an injection of thermoplasticized low-temperature gutta-percha using radioactive isotopes. *Journal of Endodontics*, 11(2):71-74, 1985.
31. Luccy CT, Weller RN, Kulild JC. An evaluation of the apical seal produced by lateral and warm lateral condensation techniques. *Journal of Endodontics*, 16(4):170-172, 1990.
32. Baumgardner KR, Taylor J, Walton R. Canal adaptation and coronal leakage: lateral condensation compared to Thermafil. *The Journal of the American Dental Association*, 126(3):351-356, 1995.
33. Evans JT ve Simon JH. Evaluation of the apical seal produced by injected thermoplasticized gutta-percha in the absence of smear layer and root canal sealer. *Journal of Endodontics*, 12(3):101-107, 1986.
34. Benner MD, Peters DD, Grower M, Bernier WE. Evaluation of a new thermoplastic gutta-percha obturation technique using ⁴⁵Ca. *Journal of Endodontics*, 7(11):500-508, 1981.
35. Director RC, Rabinowitz JL, Milne RS. The short-term sealing properties of lateral condensation, vertical condensation, and Hydron using ¹⁴C human serum albumin. *Journal of Endodontics*, 8(4):149-151, 1982.
36. Glickman GN ve Gutmann JL. Contemporary perspectives on canal obturation. *Dental Clinics of North America*, 36(2):327-341, 1992.
37. Hopkins JH, Remeikis NA, Van Cura JE. McSpadden versus lateral condensation: the extent of apical microleakage. *Journal of Endodontics*, 12(5):198-201, 1986.
38. Rhome BH, Solomon EA, Rabinowitz JL. Isotopic evaluation of the sealing properties of lateral condensation, vertical condensation, and Hydron. *Journal of Endodontics*, 7(10):458-461, 1981.
39. Pitt Ford TR. The leakage of root fillings using glass ionomer cement and other materials. *British Dental Journal*, 146(9):273-278, 1979.
40. Saunders WP ve Saunders EM. Influence of smear layer on the coronal leakage of Thermafil and laterally condensed gutta-percha root fillings with a glass ionomer sealer. *Journal of Endodontics*, 20(4):155-158, 1994.
41. Teixeira FB, Teixeira EC, Thompson JY, Trope M. Fracture resistance of roots endodontically treated with a new resin filling material. *The Journal of the American Dental Association*, 135(5):646-652, 2004.
42. Williamson AE, Dawson DV, Drake DR, Walton RE, Rivera EM. Effect of root canal filling/sealer systems on apical endotoxin penetration: a co-

- ronal leakage evaluation. *Journal of Endodontics*, 31(8):599-604, 2005.
43. Gilbert S, Witherspoon D, Berry C. Coronal leakage following three obturation techniques. *International Endodontic Journal*, 34(4):293-299, 2001.
 44. Chandler NP. Root Canal Filling. In: Chong BS, editor. *Harty's Endodontics in Clinical Practise*. 7th ed. London: Elsevier Ltd; p. 151-179, 2017.
 45. Ingle JJ. A standardized endodontic technique utilizing newly designed instruments and filling materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 14(1):83-91, 1961.
 46. Wu MK, Özok A, Wesselink P. Sealer distribution in root canals obturated by three techniques. *International Endodontic Journal*, 33(4):340-345, 2000.
 47. Zmener O, Pameijer CH, Macri E. Evaluation of the apical seal in root canals prepared with a new rotary system and obturated with a methacrylate based endodontic sealer: an in vitro study. *Journal of Endodontics*, 31(5):392-395, 2005.
 48. Friedman S, Löst C, Zarrabian M, Trope M. Evaluation of success and failure after endodontic therapy using a glass ionomer cement sealer. *Journal of Endodontics*, 21(7):384-390, 1995.
 49. Kardon BP, Kuttler S, Hardigan P, Dorn SO. An in vitro evaluation of the sealing ability of a new root-canal-obturation system. *Journal of Endodontics*, 9(10):658-661, 2003.
 50. Castellucci A. Obturation of the Radicular Spaces. In: Rotstein I, Ingle JJ, editors. *Ingle's Endodontics 7*. 7th ed. North Carolina: PMPH USA, Ltd.; p. 669-729, 2019.
 51. Levitan ME, Himel VT, Luckey JB. The effect of insertion rates on fill length and adaptation of a thermoplasticized gutta-percha technique. *Journal of Endodontics*, 29(8):505-508, 2003.
 52. Wu M, Van der Sluis L, Wesselink P. A preliminary study of the percentage of gutta-percha-filled area in the apical canal filled with vertically compacted warm gutta-percha. *International Endodontic Journal*, 35(6):527-535, 2002. Erikson
 53. Martin H ve Fischer E. Photoelastic stress comparison of warm (Endotec) versus cold lateral condensation techniques. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 70(3):325-327, 1990.
 54. Schilder H. Filling root canals in three dimensions. *Journal of Endodontics*, 32(4):281-290, 2006.
 55. Eriksson A ve Albrektsson T. 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, 1983.J
 56. Jacobson HJ, Xia T, Baumgartner JC, Marshall JG, Beeler WJ. Microbial leakage evaluation of the continuous wave of condensation. *Journal*

- of Endodontics, 28(4):269-271, 2002.
57. Buchanan L. The continuous wave of obturation technique-centered condensation of warm gutta percha in 12 seconds. *Dentistry Today*, 60-64, 1996.
58. <https://www.kerrdental.com/resource-center/elements-free-brochure> (07.05.2021).
59. Hardie EM. Further studies on heat generation during obturation techniques involving thermally softened gutta-percha. *International Endodontic Journal*, 20(3):122-127, 1987.
60. Yee FS, Marlin J, Krakow AA, Gron P. Three-dimensional obturation of the root canal using injection-molded, thermoplasticized dental gutta-percha. *Journal of Endodontics*, 3(5):168-174, 1977.
61. Tani-Ishii N ve Teranaka T. Clinical and radiographic evaluation of root-canal obturation with obtura II. *Journal of Endodontics*, 29(11):739-742, 2003.
62. Marlin J. Injectable standard gutta-percha as a method of filling the root canal system. *Journal of Endodontics*, 12(8):354-358, 1986.
63. Marlin J, Krakow AA, Desilets RP, Grøn P. Clinical use of injection-molded thermoplasticized gutta-percha for obturation of the root canal system: a preliminary report. *Journal of Endodontics*, 7(6):277-281, 1981.
64. Michanowicz AE, Michanowicz JP, Michanowicz AM, Czonstkowsky M, Zullo TP. Clinical evaluation of low-temperature thermoplasticized injectable gutta-percha: a preliminary report. *Journal of Endodontics*, 15(12):602-607, 1989.
65. Gutmann J ve Rakusin H. Perspectives on root canal obturation with thermoplasticized injectable gutta-percha. *International Endodontic Journal*, 20(6):261-270, 1987.
66. Johnson WB. A new gutta-percha technique. *Journal of Endodontics*, 4(6):184- 188, 1978.
67. Beasley RT, Williamson AE, Justman BC, Qian F. Time required to remove guttacore, thermafil plus, and thermoplasticized gutta-percha from moderately curved root canals with protaper files. *Journal of Endodontics*, 39(1):125-128, 2013.



BÖLÜM 4

ENDODONTİDE BÜYÜTME SİSTEMLERİNİN YERİ

*Tuğrul ASLAN¹,
Ayşe Tuğba EMİNSOY²,
Mertcan KURT³*

1 Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. (Orcid ID: 0000-0002-5055-1551) (e-posta: dr.tugrulaslan@hotmail.com)

2 Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. (Orcid ID: 0000-0003-2697-8907) (e-posta: dtaysetugbaeminsoy@gmail.com)

3 Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. (Orcid ID: 0000-0002-4861-279X) (e-posta: kurt_m.k@hotmail.com)

Dişlerin kök kanal sistemleri çoğu zaman karmaşık bir yapıya sahip olup, tedavileri de o oranda komplike olabilmektedir. Endodonti, diş hekimliğinin net bir görüş alanı olmadan yapılan tek alanı olarak kabul edilebilir (Perrin et al., 2014). Endodontik tedavi esnasında bu zorlukları gidermek için doğal olarak daha iyi görme isteği gündeme gelmiştir; ve bu durum optik yardımcılarının görüntüyü büyütme yeteneklerinden faydalanılmasının önünü açmıştır. Büyütmeler arttıkça daha detaylı ve ince işlemlerin yapılabilirliği artar; fakat, büyüteçler daha ağır ve daha hantal hale gelirler ve görüş alanı azalır. Bu yüzden, tedavi esnasında yapılacak olan endodontik işlemin türüne göre farklı büyütmelerden ve optik yardımcılardan faydalanmak gerekebilir.

Bu yazının temel hedefi, endodontik tedavi esnasında kullanılan optik yardımcılar ile ilgili bilgi sunulması ve bu cihazların olumlu özellikleri ile ilgili farkındalığın arttırılmasıdır.

Büyütme Sistemlerinin ve Aydınlatmanın Avantajları:

- Tedavi alanının büyütülmesi ve artmış teşhis kabiliyeti (Blahuta & Stanko, 2012; Friedman et al., 1999)
- Endodontik tedavilerin sonuçlarının iyileşmesi (Eskandarinezhad & Ghasemi, 2012)
- Sevk ile gelen hasta sayısındaki artış (Low et al., 2018)
- İyileştirilmiş çalışma duruşu ve postürün düzeltilmesi (Branson et al., 2004)
- Presbiyopinin telafi edilmesi (Uzun & Yalpi, 2012)

Bunların yanında, gelişmiş görüş ve aydınlatma aşağıda belirtilen durumları da kolaylaştırabilir:

- İlgili bölgeye erişim zorluğu (Mamoun, 2016)
- Pulpa taşlarının ana hatlarının belirlenmesi ve çıkarılması (Goga et al., 2008)
- Perforasyon ve diş rezorpsiyonunun yönetimi (Biswas et al., 2011; Daoudi, 2001)
- Kırık alet ve kırık postun kanaldan uzaklaştırılması (Gencoglu & Helvacioğlu, 2009; Nehme, 2001; Terauchi et al., 2006)
- Daha küçük osteotomi, rezeke edilen yüzeyin büyütülmüş muayenesi ve ayrıca endodontik mikrocerrahide retropreparasyon ve retrograd dolgu (Kim, 1997)

DENTAL BÜYÜTEÇLER (DENTAL LOUPE)

Dental büyüteç kullanımı diş hekimliğinde giderek daha fazla kabul gören ve yaygınlaşan bir uygulama haline gelmiştir. Diş hekimliğinin her branşında kendisine kullanım alanı bulabilmekle birlikte, özellikle endodonti alanında sağladığı faydalar nedeniyle rutin kullanılan bir ekipman haline gelmişlerdir.

Dental büyüteç kullanımı endodontik prosedürlerin doğruluğunu ve etkinliğini artırabilir (Arens, 2003; Friedman et al., 1999; Mamoun, 2009; Taschieri et al., 2006). Dental büyüteç kullanılması, klinisyenin kök kanal girişini ve olası ekstra kanalları belirlemesine yardımcı olabilir. Klinisyenin istmusların, C-şekilli kök kanallarının ve hatta kanal sisteminin prepere edilemeyen alanlarının varlığını belirlemesine yardımcı olabilir (Eskandarinezhad & Ghasemi, 2012); ayrıca, kalsifiye kanallarda da çalışmayı oldukça kolaylaştıracaktır. Dental büyüteç, kök kanal dolumundan önce kanal temizliğini kontrol etmek için de yararlıdır (Friedman et al., 1999). Dental büyüteçler hem dişlerin doğal kronlarında, hem de post kronlarla restore edilmiş dişlerin köklerindeki çatlakların ayırt edilmesini sağlayabilir (Slaton et al., 2003). Dişeti kenarlarının dental büyüteç altında dikkatli bir şekilde incelenmesi, eksternal kök rezorpsiyonunu belirleyebilir. Restorasyonların marjinal uyum problemlerini ve çürük varlığını da ortaya koyabilir.

Dental Büyüteç Çeşitleri:

Dental büyüteçler, esas olarak, bir nesneye odaklanmak için yan yana monte edilmiş ve içe doğru açılı (yakınsak optik) lenslere sahip iki monoküler mikroskoptur. Bu sistemin dezavantajı, bir nesneyi görmek için göz kürelerinin orta hatta yakınlaşmasını gerektirmesidir. Zamanla bu yakınsama göz yorgunluğu yaratacağından dental büyüteçler uzun sürecek prosedürler için tasarlanmamışlardır. Günümüzde kullanılan dental büyüteçlerin çoğu bileşik tasarımıdır ve araya giren hava boşluklarına sahip çoklu lensler içerirler (Rubinstein, 2005).

Dental büyüteçlerde kullanılan iki optik sistem vardır:

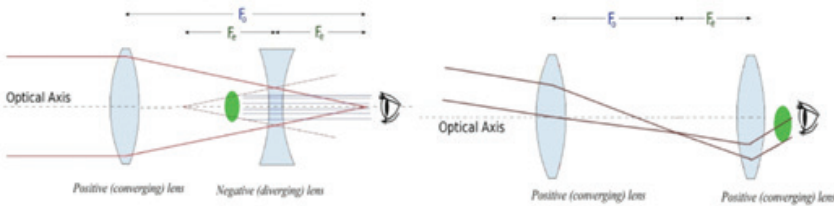
Galilean sistemler:

Galilean teleskopu iki mercekten oluşur; bir içbükey oküler mercek ve bir de dışbükey objektif mercek. İçbükey mercek, objektif mercekten daha güçlüdür (Mamoun et al., 2013). İki mercek arasındaki mesafe nispeten kısadır. Sonuç olarak, teleskop dürbününün uzunluğu Galilean teleskoplarında Prizmatik teleskoplara kıyasla daha kısadır. Oküler merceğin birincil odak noktası, objektif merceğin 5 cm arkasında ve ayrıca oküler merceğin 2 cm arkasında bulunur (Mamoun et al., 2013) (**Resim 1**).

Bu sistemlerde büyütme aralığı 3.5X ya da daha azdır, çünkü sistem küresel sapmayla sınırlıdır. Büyütmenin artmasıyla görüntü kalitesinde bozulma meydana gelmeye başlar. Ayrıca, Galilean lens sistemleri görüş alanının çevresinde kullanıcıyı rahatsız edebilecek bir ışık halkası etkisi meydana getirir. Bunun yanında, hafif ve ucuz olması bu sistemin avantajlarıdır (James & Gilmour, 2010; Uzun & Yalpi, 2012).

Prizmatik (Kepler) sistemler:

Prizmatik dental büyüteçler, günümüzde mevcut olan optik olarak en gelişmiş dental büyüteç türüdür. Prizmatik dental büyüteçler, diğer dental büyüteç türlerinden daha iyi büyütme, daha geniş görüş alanı, daha fazla alan derinliği ve daha uzun çalışma mesafesi sağlar (Rubinstein, 2005). Tüm büyütme seviyeleriyle kullanılabilirler (James & Gilmour, 2010; Uzun & Yalpi, 2012). Mercek gövdesinin daha uzun olması, daha ağır olması ve daha pahalı olması ise dezavantajları olarak sıralanabilir. Prizmatik sistemlerin mekanizması Galilean dental büyüteçlerin aksine, iki veya daha fazla pozitif dışbükey mercekten oluşur (Mamoun et al., 2013) (**Resim 1**). Belirli bir büyütme düzeyi için, Prizmatik teleskopik dental büyüteçlerin dürbün uzunluğu Galilean dental büyüteçlerinkinden daha uzundur (Mamoun et al., 2013).



Resim 1: Bir Galilean teleskopunun basitleştirilmiş mercek şeması (solda). İki dışbükey merceğe sahip bir Prizmatik teleskobun basitleştirilmiş şeması (sağda) (Mamoun et al., 2013).

Her iki tip sistemin lensleri de gözlük çerçevesinin üzerine takılabilir veya gözlük lenslerinin içine yerleştirilebilir. Çerçeveye takılmış ayarlanabilir dental büyüteçler (flip-up) hekime, mandallar yardımıyla göz bebekleri arası mesafenin ve görüş açısının ayarlanması olanağı sağlar. Bu tip tasarımların dezavantajları ise, ağır ve hekime daha dar bir görüş alanı sunmasıdır. Üreticiler bu ağırlığı, daha hafif çerçeveler ve plastik lenslerle azaltmaya çalışmaktadırlar (James & Gilmour, 2010; Uzun & Yalpi, 2012). Gözlük lensine sabitlenen dental büyüteçler (TTL - through the lens) hekimin kendisine özeldir. Hekimin pupiller arası mesafesine ve çalışma mesa-

fesine göre ayarlanıp sabitlenir. Görüş alanı daha geniştir. Daha hafiftir ve flip-up dental büyüteçlere göre daha pahalıdır. Hazırlanma aşamasındaki ayarlama hataları, 30 dakikayı aşkın süre kullanıldığında gözde yorgunluğa sebep olur; bundan dolayı, çok hassas bir şekilde üretilmeleri gerekir (Shanelec, 1992) (**Resim 2**).



Resim 2: Işık kaynağı monte edilmiş bir flip-up dental büyüteç (solda). Işık kaynağı monte edilmiş bir TTL dental büyüteç (sağda) (Branson et al., 2017).

TTL ve flip-up dental büyüteçler arasındaki farkları şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Flip-up dental büyüteçlerin dürbünleri hastayla iletişim halindeyken yukarı kaldırılabilirken, TTL dental büyüteçlerinki gözlüğe sabit oluğu için hastayla iletişim sırasında dürbünler hastayla göz temasını önler.
2. Flip-up dental büyüteçlerde mercek hareketliliği sayesinde pupil-ler arası mesafe, yakınsama açısı ve sapma açısı değiştirilebilir; fakat TTL dental büyüteçlerde mercekler sabittir.
3. Flip-up dental büyüteçler diğer klinisyenlerle paylaşılabilirken, TTL dental büyüteçler kişiye özgüdür.
4. Flip-up dental büyüteçler daha ağır fakat daha ucuzdur.
5. Numaralı gözlük kullanan klinisyenler için flip-up dental büyüteç-ler gözlük üzerine takılabilir veya çerçeveye dahil edilebilir. TTL dental büyüteçler ise yalnızca gözlük camına eklenerek kullanılabilir (AAE Special Committee to Develop a Microscope Position Paper, 2012; Low et al., 2018).

Görme keskinliği aydınlatmadan büyük ölçüde etkileneceğinden gör-sel donanımına bir fiberoptik ışık kaynağı eklenmesiyle dental büyüteçlerin kullanımında bir gelişme daha yaşanmıştır. Bu fiberoptik ışık kaynağının en büyük avantajı, alnın ortasına monte edildiğinden ışık yolunun daima gör-me alanının merkezinde olmasıdır (Rubinstein, 2005). Bu fiberoptik ışık kaynağı kablolu veya kablolu olarak her iki sisteme de monte edile-bilmektedir (**Resim 2**).

Dental Büyüteçlerin Dezenfeksiyonu:

Dental büyüteç kullanımında ortaya çıkan aerosole maruziyet her hastadan sonra dezenfeksiyon işlemini zorunlu hale getirir. Dental büyüteç dezenfeksiyon protokolü sırasıyla; tüm yüzeylerin nemlenene kadar dezenfektan bir bezle silinmesi, ardından yüzeyin 30 saniye boyunca kurumaya bırakılması ve son olarak da aynı bölgelerin temiz bir bezle silinmesi şeklindedir. Gözlüklerin dezenfekte edilmesi için de dezenfektan mendiller tasarlanmıştır (Zwicker et al., 2019).

Farklı Büyütme Düzeyleri:

Büyütme düzeyleriyle doğrudan ilişkili olan iki değişken; alan derinliği ve görüş alanıdır (Low et al., 2018). Daha yüksek büyütmede, görüş alanı ve alan derinliği azalır (Shanelec, 1992; Uzun & Yalpi, 2012). Görüş alanı dental büyüteç ile görülebilen tüm alanın ifadesidir. 2X - 2.5X büyütme, klinisyenin çoklu çeyrek çene alanlarına odaklanıp görmesini sağlayabilir ve dental büyüteç kullanmaya yeni başlayanlar için genel diş hekimliği uygulamalarında kullanılabilir (Uzun & Yalpi, 2012). Endodonti için daha yüksek büyütme dental büyüteç kullanan bir klinisyen, daha geniş bir görüş alanı ve alan derinliği gerektiren diğer prosedürleri gerçekleştirmekte zorlanabilir (Low et al., 2018).

Dikkat edilecek bir diğer husus da çalışma mesafesinin doğru seçilmesidir. Üreticiler çalışma mesafesinin kalibrasyonu için genellikle 340 mm, 420 mm veya 550 mm gibi çalışma mesafesi seçenekleri sunmaktadırlar. Dental büyüteçlerin artan bir çalışma mesafesine odaklanacak şekilde kalibre edilmesi, dental büyüteçler tarafından oluşturulan retinal görüntü boyutunun doğrusal orantılı bir şekilde azalmasına neden olur (Mamoun et al., 2013). Bir nesne dental büyütecin objektif merceğine fiziksel olarak daha yakınsa daha büyük (ve dolayısıyla daha “büyütülmüş”) görünür; bu, “doğrusal büyütme” olarak adlandırılan bir olgudur (Mamoun et al., 2013).

Büyütme üç düzeyde sınıflandırılabilir (Merino & Machtou, 2009; Kim, 2017):

Düşük büyütme (3X – 8X): Diş oryantasyonu, frez veya ultrasonik ucun konumlandırılmasının incelenmesi için uygundur. Geniş görüş alanı, komşu anatomik noktaların değerlendirilmesini sağlar.

Orta büyütme (8X – 16X): Kabul edilebilir bir görüş alanı ve alan derinliği sağladığı için cerrahi olmayan ve cerrahi endodontik prosedürlerde yaygın olarak kullanılır. Daha yüksek hassasiyet ve doğruluk gerektiren perforasyon onarımı, kanaldan kırık alet çıkarılması ve cerrahi prosedür gibi karmaşık prosedürleri gerçekleştirmek için kullanılır.

Yüksek büyütme (16X – 30X): Çoğunlukla kalsifiye kanallar ve küçük çatlaklar gibi çok küçük anatomilerin yakından incelenmesi için kullanılır. Küçük bir görüş alanına sahip olmanın yanı sıra, küçük hareketlerin ardından ani odak kayıpları meydana gelebilir. Kalsifik metamorfozlu dişlerde sekonder ve tersiyer dentin arasındaki ince renk farkı bu seviyede ayırt edilebilir.

DENTAL OPERASYON MİKROSKOPLARI

Endodontik görselleştirme üzerinde en önemli etkiye sahip olan araç dental operasyon mikroskobudur. Dental operasyon mikroskobu (DOM), günümüzün endodonti pratiğinde vazgeçilemez bir araçtır. Dişin ve iç yapılarının görselleştirilmesini optimize etmeye yardımcı olur (Bowers et al., 2010; Carr, 1992). Bir iş daha iyi görülebiliyorsa daha iyi yapılabilir (Rubinstein, 2005).

DOM'un cerrahi olmayan ve cerrahi endodontik prosedürlerde sağladığı faydalar aşağıda özetlenmiştir (Shaikhly et al, 2020):

- Teşhis konulması
- Giriş kavitesi preparasyonunun kolaylaşması (Mamoun, 2016)
- Kanal girişlerinin daha rahat lokalizasyonu (Buhrley et al., 2002; Carvalho & Zuolo, 2000; Görduysus et al., 2001; Sempira & Hartwell, 2000; Yoshioka et al., 2002)
- Operatörün ince motor becerilerinin geliştirilmesi (Bowers et al., 2010)
- Karmaşık kanal anatomisinin daha kolay üstesinden gelinmesi (Saunders & Saunders, 1997)
- Kırılmış aletlerin çıkarılması veya baypas edilmesi (Mines et al., 1999)
- Tekrarlayan kanal tedavileri, perforasyon tamiri, açık apeksli dişin kanal tedavisi
- Çatlak hatlarının saptanması (Mines et al., 1999)
- Obtürasyonun daha hassas hale gelmesi (Saunders & Saunders, 1997)
- Cerrahi tekniğin iyileştirilmesi (Kim & Kratchman, 2006)

Bütün bu avantajlarına rağmen DOM, endodontik prosedürler için tamamen ideal bir büyütme aracı değildir ve bazı limitasyonları bulunmaktadır (Shaikhly et al., 2020). Bu limitasyonlar da şu şekilde özetlenebilir:

- Pozisyonlamadaki zorluk
- Sınırlı görüş alanı (Kersten et al., 2008; Mines et al., 1999)
- Yüksek maliyet
- Sınırlı taşınabilirlik
- Pratik olmayan yapı

Dental Operasyon Mikroskobunun Anatomisi:

DOM üç ana bileşenden oluşur. Bunlar; destekleyici yapı, mikroskobun gövdesi ve ışık kaynağıdır.

Destekleyici yapı:

Mikroskobun çalışırken sabit durması, ancak istenildiğinde de kolay ve hassas bir şekilde manevra yapabilmesi önemlidir (Khayat, 1998). Destekleyici yapının sabitlenmesinde yüksek tavanlı veya duvardan uzak klinik ortamlarında zemin montajı tercih edilebilir. Yaygın olarak ise duvar montajı veya tavan montajı tercih edilmektedir. Kolların hassas ayarına dikkat edilmeli; herhangi bir pozisyonda mükemmel dengeyi sağlamak için var olan yaylar mikroskop gövdesinin ağırlığına göre sıkılmalıdır. Bu şekilde hassas görselleştirme kolaylaşır ve klinik durumların çoğunda daha ileri ince odak ayarlaması yapmaya gerek kalmaz (Khayat, 1998). Ayrıca, sabitleme noktası ile mikroskobun gövdesi arasındaki mesafe azaldıkça kurulumun stabilitesi de artacaktır.

Mikroskobun gövdesi:

Mikroskobun gövdesi, büyütme ve stereopsisten sorumlu lensleri ve prizmaları içerir. Gövde, mercekler, dürbünler, büyütme değiştirici ve objektif lensten yapılmıştır. Mercekler genellikle 10X, 12.5X, 16X ve 20X büyütme yeteneğine sahiptir. Klinik uygulamalarda en sık kullanılanlar 10X ve 12.5X büyütmelelerdir (Carr & Murgel, 2010). Her bir merceğin ucunda, gözlük takan klinisyenler için kapatılabilen lastik bir kap bulunur. Mercekler ayrıca ayarlanabilir diyoptri ayarlarına sahiptir ve diyoptri ayarları -5 ile +5 arasındadır. Diyoptri ayarı sayesinde her şey tek odakta (parfokal). Diyoptri ayarlarının sık sık kontrol edilmesi önemlidir (Rubinstein, 1997). Dürbünlerin odak uzunlukları 125 mm veya 160 mm'dir ve pupiller arasındaki mesafenin ayarlanmasına izin verirler. İki farklı ışık çemberi tek bir odak oluşturmak için birleşene kadar manuel olarak veya küçük bir topuzla hizalanırlar (Rubinstein, 1997). Büyütme değiştiriciler mikroskobun kafasının içinde ve 3-, 5- veya 6-adımlı manuel değiştiriciler veya bir power-zoom değiştirici olarak bulunurlar. Manuel değiştiriciler, mikroskobun yan tarafında bulunan bir kadrana bağlı tarete

monte edilmiş merceklerden oluşur. Büyütme, kadran döndürülerek değiştirilir. Power-zoom değiştirici, çok çeşitli büyütme faktörleri sağlamak için bir odaklama halkası üzerinde ileri geri hareket eden bir dizi merceklerdir. Powerzoom ile odaklama, ayak kontrolü veya mikroskobun başında bulunan ilave manuel kontrol düğmesi ile gerçekleştirilir. Objektif lens son optik elemandır ve odak uzaklığı mikroskop ile operasyon alanı arasındaki çalışma mesafesini belirler. Odak uzaklığı aralığı 100 mm ila 400 mm arasında değişir. 200 mm odak uzaklığı yaklaşık 20 cm çalışma mesafesi sağlar ve bu genellikle endodontide kullanım için yeterlidir. Objektif lenslerin yanı sıra mikroskobun diğer tüm lensleri (mercek lensleri, taretin büyütme lensleri, kamera bağlantı lensleri, vb.), her iki yüzeyde de birkaç kat yansıma önleyici kaplamaya sahiptir (Rubinstein, 1997).

12,5X mercek, 125 mm eğimli dürbün, 5 kademeli manuel değiştirici ve 200 mm'lik bir objektif lense sahip tipik bir mikroskop, klinisyenin ameliyat alanından 20 cm uzakta ve sırasıyla 3,9X, 5,1X, 7,8X, 11,7X ve 15,6X büyütme aralığında rahat bir şekilde çalışmasını sağlar. Endodontide 20 ve üzeri büyütme yapabilen mikroskoplara ihtiyacımız yoktur, Yüksek büyütmede çalışmak, çalışma alanı, aydınlatma ve esas olarak alan derinliğini azaltır (Carr & Murgel, 2010).

Işık kaynağı:

Işık kaynağı operasyon mikroskobunun en önemli bileşenlerinden bir tanesidir (Khayat, 1998). Işık kaynağının doğru kullanımı kök kanalı gibi küçük ve derin operasyon alanlarında çalışmayı oldukça kolaylaştırır. Mikroskop güçlü bir koaksiyel aydınlatma sağlar; bu da, ışığın görüş hattıyla koaksiyel olduğu ve herhangi bir gölge oluşturmayacağı anlamına gelir (Carr & Murgel, 2010). İki ışık kaynağı sistemi yaygın olarak mevcuttur: Halojen ışık ve Xenon ışık. Xenon ışığı Halojene göre çok daha güçlüdür ve gün ışığına yaklaşan yaklaşık 5.000° Kelvin değerinde bir ışık sağlar (Carr & Murgel, 2010; Rubinstein, 1997).

Bazı mikroskoplara ışığı daha küçük bir çapa odaklayabilirler. Minimum büyütmede, aydınlatılan alanın çapı yaklaşık 6 cm'dir. Orta veya maksimum büyütmede çalıştığımızda aynı alan aydınlatılırken, operasyon alanı çok daha küçük, belki 1 cm'den daha azdır. Bunu önlemek ve ışığı gerçekten yararlı olduğu yerde yoğunlaştırmak için, bazı üreticiler yalnızca aydınlatma alanı boyutunu azaltmakla kalmayıp (herhangi bir diyaframın yapabileceği gibi) aynı zamanda küçük büyütmede daha büyük bir alanı aydınlatan ışığın aynı miktarını küçük bir noktaya yoğunlaştıran bir kondansatör sunarlar (Carr & Murgel, 2010).

Mikroskobun, Hekimin ve Hastanın Konumlandırılması:

Mikroskobun klinik ortamda etkili bir şekilde kullanılabilmesi için

hasta, hekim ve hatta dental asistanın doğru konumlanmaları gerekmektedir. Ergonomik prensiplerin takip edilmesi ile dental operasyon mikroskobu ile çalışmak oldukça konforlu olabilmektedir.

Şu sıraya göre hazırlık yapılırsa operasyon mikroskobu kullanımı daha rahat hale gelecektir (Carr & Murgel, 2010; Uzun & Yalpi, 2012):

- Hekimin uygun pozisyon alması
- Hastanın uygun bir şekilde pozisyon almasının sağlanması
- DOM'un konumunun ayarlanması ve odaklamanın yapılması
- Inter-pupiller mesafenin düzenlenmesi
- Hasta pozisyonlanmasında ilave ince ayarlamaların yapılması
- Parfokal ayarının gerçekleştirilmesi
- Hassas odak ayarının yapılması
- Eğer bulunuyorsa asistan mikroskobunun ayarlanması (Carr & Murgel, 2010; Uzun & Yalpi, 2012)

Mikroskop ile çalışırken hekimin çalışma pozisyonu genellikle saat 09:00–12:00 pozisyonları arasında değişebilir (**Resim 3**). Hekim en iyi postürü elde edebileceği şekilde konumlanmalıdır (Carr & Murgel, 2010; Uzun & Yalpi, 2012). Konvansiyonel kanal tedavileri esnasında operatörün sırtı dik, mikroskobun ışığının zemine ve çalışılan kök kanalına dik olması istenir. Bu tür cerrahi olmayan konvansiyonel kanal tedavileri indirekt görüşle gerçekleştirildiği için, mikroskobun ışık kaynağı ağız aynasına ve dolayısıyla giriş kavitesine doğru yönlendirilmelidir (Castellucci, 2003). Bundan farklı olarak, cerrahi endodontide ise tüm işlemler direkt görüşle yapıldığından, mikroskobun ışığı kök kanalının uzun eksenine dik olmalıdır (Carr & Murgel, 2010; Uzun & Yalpi, 2012). Mikroskobun ve hastanın yerleşimi, mikroskopla çalışırken rahat bir pozisyona ulaşılmasını belirler. Gerekli el hareketlerinin hassasiyetini sağlamak için, hekimin uylukları ve ön kolları zemine paralel, ayakları yerde ve gözleri merceklerdeyken sırtı düz olmalıdır. Bu nedenle, kolçaklı bir sandalye çalışma konforunu artırır. Operatör, hastaya göre saat 11:00-12:00 arasında konumlandırılmalıdır (Kim & Baek, 2004).

Tedavi edilecek bölge hastanın pozisyonunu belirleyecektir. Hasta, direkt görüşün mümkün olabileceği anterior mandibular dişlerde, hasta sırtı 120° veya indirekt görüş kullanılıyorsa 180° olacak şekilde oturtulur. İndirekt görüş için lateral mandibular alanlarda hasta 180°'de, başı aşırı

ekstansiyonda ve mikroskop gövdesi 90–120°'de açılı (arkadan öne) olacak şekilde yerleştirilir. Üst maksiller dişlerin indirekt görüşü, hastanın 150–180°'de yaslanmış ve mikroskop gövdesinin 60–90°'de (önden arkaya) açılı olmasını gerektirir (Kim & Baek, 2004).



Resim 3. Hekimin çalışma pozisyonu ve bir dental operasyon mikroskobu.
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı kliniği.

Dental Büyüteçler ve Dental Operasyon Mikroskoplarının Karşılaştırılması:

Dental operasyon mikroskobu prizmatik dental büyüteçlerden daha fazla büyütme, daha esnek büyütme aralığı, daha kaliteli optik özellikler ve daha iyi ergonomi sağlar (Rubinstein, 2005). Bununla birlikte, DOM'un iki büyük eksiği, yüksek maliyeti ve taşınabilirliktir. Şu anda en üst kalitede endodonti uygulamaları için altın standart, bir DOM uygulamasını gerektirmektedir. Dental büyüteçler ve DOM arasındaki farklar ise şu şekildedir (AAE Special Committee to Develop a Microscope Position Paper, 2012; Low et al., 2018):

- Dental büyüteçler DOM'a nazaran epey ucuzdur.
- Dental büyüteçler hafif, taşınabilir ve birçok konumda kullanılabilirken, yerde duran mikroskoplar portatiftir ancak yer kaplar ve taşınmak için çok ağırdır. Monte edilmiş mikroskoplar ise tavana veya duvara sabitlenir.

- Klinisyenin dental büyütece adaptasyonu DOM'a göre daha kolaydır.
- Dental büyüteçlerde lens eğiminin derecesine bağlı olarak hafif baş eğme gerekebilirken DOM ise mükemmel vücut duruşu sağlar.
- Dental büyüteçler kabul edilebilir fakat sabit ve sınırlı büyütme sağlarken (2.5X - 8x), DOM ise ayarlanabilen daha yüksek büyütme seviyelerine sahiptir (3X - 30X) (AAE Special Committee to Develop a Microscope Position Paper, 2012; Low et al., 2018).
- Dental büyüteçler uzun süreli kullanımda göz yorgunluğuna yol açan yakınsak görüş hattına sahipken (Shaikhly et al, 2020), DOM göz kaslarının daha rahat kalmasına izin veren paralel bir görüş hattına sahiptir (Apotheker & Jako, 1981).

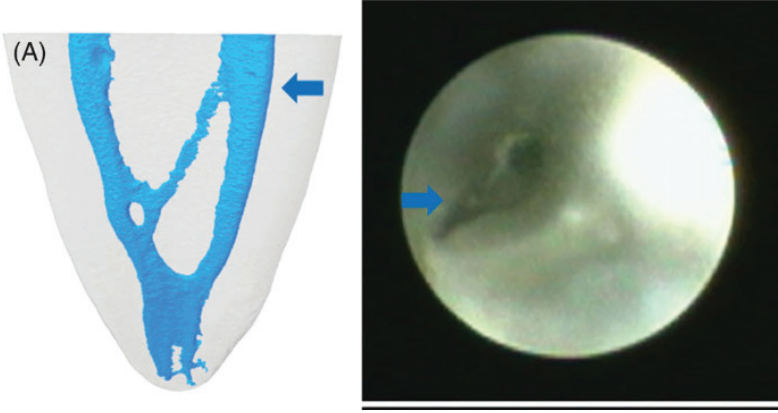
ORASKOPİK ENDODONTİ

İnsan vücudu içerisinde yapı ve organların içini görme girişimine endoskopi (Morgenstern, 2005), ağız boşluğunda görselleştirme işlemine ise oraskopi denilmektedir. Oraskopi işlemi için bir oraskop veya çubuk lensli bir endoskop kullanılabılır (Bahcall & Barss, 1999b). Orascope ile endoskop arasındaki fark, orascope'un fiber optikten, endoskopun ise cam çubuklardan oluşmasıdır. Fiber optik ve çubuk lensli endoskop teknolojilerindeki gelişmeler, oraskopik endodontinin gelişmesine imkân tanımıştır. Oraskopik endodonti, konvansiyonel veya cerrahi endodontik tedavide görselleştirme için oraskopinin kullanılmasıdır (Bahcall & Barss, 1999a) ve endodontistlerin etioloji ve tedavi prosedürü hakkında daha derin bir kavrayış kazanmasını sağlamıştır. Endodontik işlemlerde mikroskoplar ve dental büyüteçler endodontik cerrahi için gerekli büyütme ve aydınlatmayı sağlasa da (Taschieri et al., 2006), yüksek başarı oranları elde etmek için alternatif bir yöntem olarak endoskopiye ilgi artmaktadır (Taschieri et al., 2007, 2008; Taschieri & Fabbro, 2009).

Endodontik oraskopiye artan ilginin sebeplerini şu gibi özelliklerine bağlayabiliriz:

- Muayene ve teşhis için kullanılabılır (Detsch et al., 1979).
- Odak ve alan derinliği kaybedilmeden tedavi alanının çeşitli açılarda ve mesafelerde görüntülenmesini sağlayan, sabit olmayan bir odak alanına sahiptir (Bahcall & Barss, 1999a).
- Merceği gözlem noktasına yaklaştırmak çeşitli büyütme seviyeleri oluşturur. Bu da, 30X–40X aralığında daha yüksek büyütmede daha fazla netlik anlamına gelmektedir (Rubinstein, 2005).
- Endoskop ya da oraskop kontrolü mikroskoba göre daha dokunsaldır.

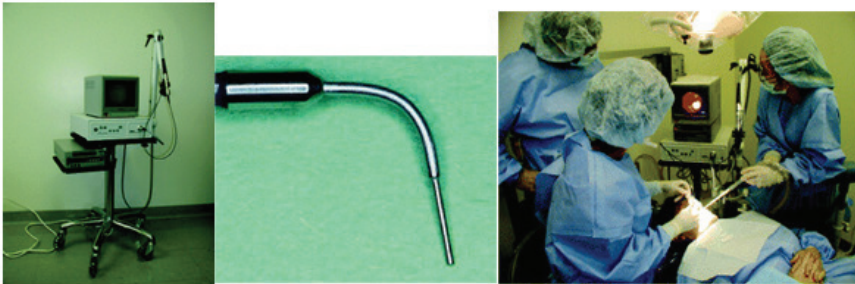
- Pulpa odasının büyütülmüş görüntüsünü sağlayabilir, kırık hatlarını tespit edebilir ve apikal foramenleri ve aksesuar kanalları görselleştirebilir (Bahcall & Barss, 2001).
- Kök kanallarının koronal yarısında bulunan kanallar arası anastomozların ayrılma noktalarını görüntüleyebilir (Keleş et al., 2020). **(Resim 4)**
- Köklerin morfolojik özellikleri çok kısa sürede incelenebilir (Taschieri & Fabbro, 2009).
- Bir lezyonun varlığı tespit edebilir ve boyutu görselleştirilebilir (Taschieri & Fabbro, 2009).
- İrrigasyon sıvılarının varlığında bile iyi bir görselleştirme sağlanır (Taschieri & Fabbro, 2009).
- Görüş açısının ayarlanması sırasında endoskop merceği konumu yanlış olabilir. Bununla birlikte, doğru konum bir kez kaybolduğunda, mikroskoba kıyasla onu tekrar bulmak daha kolaydır (Taschieri & Fabbro, 2009).
- Kök ucu dolgusunun kalitesini kontrol etmek ve kök ucu rezeksiyonundan sonra dentin çatlaklarını tespit etmek kullanılabilir (von Arx et al., 2010; Pallarés-Serrano et al., 2020; Peñarrocha-Diogo et al., 2018; Peñarrocha-Oltra et al., 2019).
- Apikal cerrahi sonrası apikal bölgede açığa çıkan tübüllerin sayısını azaltmak için kökün ucundaki rezeksiyon açısının azaltılmasına yardımcı olabilir (von Arx & Walker, 2000; Taschieri et al., 2007).
- Endodontik cerrahide daha küçük bir ostektomi boyutu sağlayabilir (von Arx & Walker, 2000; Taschieri et al., 2007).



Resim 4. Kanallar arası anastomozlar (Keleş et al., 2020).

Bu avantajlarının yanında, olumsuz bir görüş olarak, oraskopide görüntülenen görüntülerin iki boyutlu olduğuna ve büyüteçler veya mikroskoplarla sağlanan stereoskopik görüntülerle karşılaştırıldığında kullanışlı olamayacak kadar kısıtlayıcı olduğuna işaret eden görüşler de bulunmaktadır (Rubinstein, 2005).

Hem endoskop hem de oraskop bir kamera, bir ışık kaynağı ve görüntüleme için bir monitörden oluşur. Tıbbi prosedürlerde kullanılan geleneksel endoskop sert cam çubuklardan oluşur ve apikal cerrahi ve cerrahi olmayan endodontide kullanılabilir. Cerrahi endodontik görüntülemeye 2,7 mm lens çapı olan, 70° açıya sahip ve 3 cm uzunluğunda çubuk lens; cerrahi olmayan görüntülemeye ise 4 mm lens çapı olan, 30° açıya sahip ve 4 cm uzunluğunda çubuk lens önerilir (Bahcall & Barss, 2003). Kanal içi görselleştirme için ise, esnek fiberoptik oraskop tavsiye edilmektedir. Bu oraskoplar 0.8 mm uç çapına, 0° lense ve 15 mm uzunluğunda bir çalışılan kısma sahiptir (Rubinstein, 2005) (**Resim 5**).



Resim 5. Bir endoskopi cihazı (solda), fiber optik kanal içi uç (ortada), uygulama (sağda) (Bahcall & Barss, 2003).

SONUÇ

Endodontik tedavi zorluklarla dolu bir işlemdir ve her zaman en üst düzeyde manipölasyon ve konsantrasyon gerektirir. Endodonti pratiğinin zor bir süreç olmasının en önemli nedenleri ise sınırlı görüşe izin vermesi ve dar bir alanda çalışılıyor olmasıdır. Bu bakımdan, cerrahi olan ve olmayan endodontik tedavinin uygulanması esnasında büyütme sistemlerinden destek alınması, hasta ve hekim açısından daha yüz güldürücü sonuçların elde edilmesine katkı sunacaktır.

KAYNAKÇA

- AAE Special Committee to Develop a Microscope Position Paper. (2012). AAE Position Statement. Use of microscopes and other magnification techniques. *Journal of Endodontics*, 38(8), 1153–1155. [https://doi.org/10.1016/s0099-2399\(12\)00624-3](https://doi.org/10.1016/s0099-2399(12)00624-3)
- Apotheker, H., Jako, G. J. (1981). A microscope for use in dentistry. *Microsurgery*, 3(1), 7–10. <https://doi.org/10.1002/micr.1920030104>
- Arens, D. E. (2003). Introduction to Magnification in Endodontics. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 15(7), 426–439. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2003.tb00970.x>
- Bahcall, J. K., Barss, J. T. (1999a). Orascopy: a vision for the new millennium, Part 2. *Dentistry Today*, 18(9), 82–5. PMID: 10786186
- Bahcall, J. K., Barss, J. T. (1999b). Orascopy: endodontics' vision for the new millennium. *Dentistry Today*, 18(5), 66–8, 70–1. PMID: 10765833
- Bahcall, J. K., Barss, J. T. (2001). Fiberoptic Endoscope Usage for Intracanal Visualization. *Journal of Endodontics*, 27(2), 128–129. <https://doi.org/10.1097/00004770-200102000-00018>
- Bahcall, J. K., Barss, J. T. (2003). Orascopic visualization technique for conventional and surgical endodontics. *International Endodontic Journal*, 36(6), 441–447. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2003.00674.x>
- Biswas, M., Mazumdar, D., Neyogi, A. (2011). Non surgical perforation repair by mineral trioxide aggregate under dental operating microscope. *Journal of Conservative Dentistry : JCD*, 14(1), 83–85. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.80729>
- Blahuta, R., Stanko, P. (2012). The use of optical magnifying devices in periradicular microsurgery. *Bratislavske Lekarske Listy*, 113(5), 311–3. https://doi.org/10.4149/bll_2012_072
- Bowers, D. J., Glickman, G. N., Solomon, E. S., He, J. (2010). Magnification's Effect on Endodontic Fine Motor Skills. *Journal of Endodontics*, 36(7), 1135–1138. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.03.003>
- Branson, B. G., Abnos, R. M., Simmer-Beck, M. L., King, G. W., Siddicky, S. F. (2017). Using motion capture technology to measure the effects of magnification loupes on dental operator posture: A pilot study. *Work*, Preprint(Preprint), 1–9. <https://doi.org/10.3233/wor-172681>
- Branson, B. G., Bray, K. K., Gadbury-Amyot, C., Holt, L. A., Keselyak, N. T., Mitchell, T. V., Williams, K. B. (2004). Effect of Magnification Lenses on Student Operator Posture. *Journal of Dental Education*, 68(3), 384–389. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2004.68.3.tb03755.x>
- Buhrley, L. J., Barrows, M. J., BeGole, E. A., Wenckus, C. S. (2002). Effect of Magnification on Locating the MB2 Canal in Maxillary Molars. *Jour-*

- nal of Endodontics*, 28(4), 324–327. <https://doi.org/10.1097/00004770-200204000-00016>
- Carr, G. B. (1992). Microscopes in endodontics. *Journal of the California Dental Association*, 20(11), 55–61. PMID: 1284396
- Carr, G. B., Murgel, C. A. F. (2010). The Use of the Operating Microscope in Endodontics. *Dental Clinics of North America*, 54(2), 191–214. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.01.002>
- Carvalho, M. C. C. de, Zuolo, M. L. (2000). Orifice Locating with a Microscope. *Journal of Endodontics*, 26(9), 532–534. <https://doi.org/10.1097/00004770-200009000-00012>
- Castellucci, A. (2003). Magnification in endodontics: the use of the operating microscope. *Practical Procedures & Aesthetic Dentistry : PPAD*, 15(5), 377–84; quiz 386.
- Daoudi, M. F. (2001). Microscopic Management of Endodontic Procedural Errors: Perforation Repair. *Dental Update*, 28(4), 176–180. <https://doi.org/10.12968/denu.2001.28.4.176>
- Eskandarinezhad, M., Ghasemi, N. (2012). Nonsurgical Endodontic Retreatment of Maxillary Second Molar with Two Palatal Root Canals: A Case Report. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 6(2), 75–78. <https://doi.org/10.5681/joddd.2012.016>
- Friedman, M., Mora, A. F., Schmidt, R. (1999). Microscope-assisted precision dentistry. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 20(8), 723–8, 730–1, 735–6; quiz 737. PMID: 10649948
- Gencoglu, N., Helvacioğlu, D. (2009). Comparison of the Different Techniques to Remove Fractured Endodontic Instruments from Root Canal Systems. *European Journal of Dentistry*, 03(02), 90–95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697413>
- Goga, R., Chandler, N. P., Oginni, A. O. (2008). Pulp stones: a review. *International Endodontic Journal*, 41(6), 457–468. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01374.x>
- Görduysus, M. Ö., Görduysus, M., Friedman, S. (2001). Operating Microscope Improves Negotiation of Second Mesio Buccal Canals in Maxillary Molars. *Journal of Endodontics*, 27(11), 683–686. <https://doi.org/10.1097/00004770-200111000-00008>
- James, T., Gilmour, A. S. (2010). Magnifying Loupes in Modern Dental Practice: An Update. *Dental Update*, 37(9), 633–636. <https://doi.org/10.12968/denu.2010.37.9.633>
- Keles, A., Keskin, C., Alqawasmi, R., Aydemir, H. (2020). Accuracy of an endoscope to detect root canal anastomoses in mandibular molar teeth: a comparative study with micro-computed tomography. *Acta Odontologica Scandinavica*, 78(6), 433–437. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1735515>

- Kersten, D. D., Mines, P., Sweet, M. (2008). Use of the Microscope in Endodontics: Results of a Questionnaire. *Journal of Endodontics*, 34(7), 804–807. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.04.002>
- Khayat, B. G. (1998). The use of magnification in endodontic therapy: the operating microscope. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry : PPAD*, 10(1), 137–44. PMID: 9582669
- Kim, S. (1997). PRINCIPLES OF ENDODONTIC MICROSURGERY. *Dental Clinics of North America*, 41(3), 481–497. [https://doi.org/10.1016/s0011-8532\(22\)00063-5](https://doi.org/10.1016/s0011-8532(22)00063-5)
- Kim, S., Baek, S. (2004). The microscope and endodontics. *Dental Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2003.12.001>
- Kim, S., Kratchman, S. (2006). Modern Endodontic Surgery Concepts and Practice: A Review. *Journal of Endodontics*, 32(7), 601–623. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.12.010>
- Kim, S., Kratchman, S., Karabucak, B., Kohli, M., Setzer, F. (2017). *Microsurgery in Endodontics*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Low, J. F., Dom, T. N. M., Baharin, S. A. (2018). Magnification in endodontics: A review of its application and acceptance among dental practitioners. *European Journal of Dentistry*, 12(4), 610–616. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_248_18
- Mamoun, J. S. (2009). A rationale for the use of high-powered magnification or microscopes in general dentistry. *General Dentistry*, 57(1), 18–26; quiz 27–8, 95–6. PMID: 19146139.
- Mamoun, J. S. (2016). The maxillary molar endodontic access opening: A microscope-based approach. *European Journal of Dentistry*, 10(3), 439–446. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.184153>
- Mamoun, J., Wilkinson, M. E., Feinbloom, R. (2013). Technical Aspects and Clinical Usage of Keplerian and Galilean Binocular Surgical Loupe Telescopes used in Dentistry or Medicine. *Surgical and Dental Ergonomic Dental Loupes*. <https://www.researchgate.net/publication/271839780>
- Merino, E.M., Machtou, P. (2009). *Endodontic Microsurgery*. London: Quintessence.
- Mines, P., Loushine, R. J., West, L. A., Liewehr, F. R., Zadinsky, J. R. (1999). Use of the microscope in endodontics: A report based on a questionnaire. *Journal of Endodontics*, 25(11), 755–758. [https://doi.org/10.1016/s0099-2399\(99\)80125-3](https://doi.org/10.1016/s0099-2399(99)80125-3)
- Morgenstern, L. (2005). The 200th Anniversary of the First Endoscope: Philipp Bozzini (1773-1809). *Surgical Innovation*, 12(2), 105–106. <https://doi.org/10.1177/155335060501200201>
- Nehme, W. B. (2001). Elimination of Intracanal Metallic Obstructions by Abrasion Using an Operational Microscope and Ultrasonics. *Journal of En-*

- dodontics*, 27(5), 365–367. <https://doi.org/10.1097/00004770-200105000-00016>
- Pallarés-Serrano, A., Glera-Suarez, P., Soto-Peñaloza, D., Peñarrocha-Oltra, D., von Arx, T., & Peñarrocha-Diago, M. (2020). The use of the endoscope in endodontic surgery: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(10), 972–978. <https://doi.org/10.4317/jced.56539>
- Peñarrocha-Diago, M., Menéndez-Nieto, I., Cervera-Ballester, J., Maestre-Ferrín, L., Blaya-Tárraga, J. A., Peñarrocha-Oltra, D. (2018). Influence of Hemostatic Agents in the Prognosis of Periapical Surgery: A Randomized Study of Epinephrine versus Aluminum Chloride. *Journal of Endodontics*, 44(8), 1205–1209. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.03.013>
- Peñarrocha-Oltra, D., Menéndez-Nieto, I., Cervera-Ballester, J., Maestre-Ferrín, L., Peñarrocha-Diago, M., Peñarrocha-Diago, M. (2019). Aluminum Chloride versus Electrocauterization in Periapical Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Endodontics*, 45(2), 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.004>
- Perrin, P., Neuhaus, K. W., Lussi, A. (2014). The impact of loupes and microscopes on vision in endodontics. *International Endodontic Journal*, 47(5), 425–429. <https://doi.org/10.1111/iej.12165>
- Rubinstein, R. (1997). The anatomy of the surgical operating microscope and operating positions. *Dental Clinics of North America*, 41(3), 391–413. [https://doi.org/10.1016/s0011-8532\(22\)00059-3](https://doi.org/10.1016/s0011-8532(22)00059-3)
- Rubinstein, R. (2005). Magnification and illumination in apical surgery. *Endodontic Topics*, 11(1). <https://doi.org/10.1111/j.1601-1546.2005.00159.x>
- Saunders, W. P., Saunders, E. M. (1997). Conventional endodontics and the operating microscope. *Dental Clinics of North America*, 41(3), 415–428. [https://doi.org/10.1016/s0011-8532\(22\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s0011-8532(22)00060-x)
- Sempira, H. N., Hartwell, G. R. (2000). Frequency of Second Mesio Buccal Canals in Maxillary Molars as Determined by Use of an Operating Microscope: A Clinical Study. *Journal of Endodontics*, 26(11), 673–674. <https://doi.org/10.1097/00004770-200011000-00010>
- Shaikhly, B. A., Harrel, S. K., Umoren, M., Augsburger, R. A., Jalali, P. (2020). Comparison of a Dental Operating Microscope and High-resolution Videomicroscope for Endodontic Procedures. *Journal of Endodontics*, 46(5), 688–693. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.01.013>
- Shanelec, D. A. (1992). Optical principles of loupes. *Journal of the California Dental Association*, 20(11), 25–32. PMID: 1284393
- Slaton, C. C., Loushine, R. J., Weller, R. N., Parker, M. H., Kimbrough, W. F., Pashley, D. H. (2003). Identification of Resected Root-end Dentinal Cracks: A Comparative Study of Visual Magnification. *Journal of Endodontics*, 29(8), 519–522. <https://doi.org/10.1097/00004770-200308000-00007>

- Taschieri, S., Fabbro, M. D., Testori, T., Weinstein, R. (2007). Endoscopic periradicular surgery: A prospective clinical study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(3), 242–244. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2005.09.007>
- Taschieri, S., Fabbro, M. D., Testori, T., Weinstein, R. (2008). Microscope versus endoscope in root-end management: a randomized controlled study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(11), 1022–1026. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.07.001>
- Taschieri, S., Fabbro, M. D. (2009). Endoscopic endodontic microsurgery: 2-year evaluation of healing and functionality. *Brazilian Oral Research*, 23(1), 23–30. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242009000100005>
- Taschieri, S., Fabbro, M. D., Testori, T., Francetti, L., Weinstein, R. (2006). Endodontic Surgery Using 2 Different Magnification Devices: Preliminary Results of a Randomized Controlled Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 64(2), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.10.033>
- Terauchi, Y., O’Leary, L., Suda, H. (2006). Removal of Separated Files from Root Canals With a New File-removal System: Case Reports. *Journal of Endodontics*, 32(8), 789–797. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.12.009>
- Uzun, Ö., Yalpi, F. (2012). Endodontide büyütme ve aydınlatma . Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 29(1), 51-61 <https://dergipark.org.tr/pub/gazidis/issue/27768/293509>
- von Arx, T., Walker, W. A. (2000). Microsurgical instruments for root-end cavity preparation following apicoectomy: a literature review. *Dental Traumatology*, 16(2), 47–62. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2000.016002047.x>
- von Arx, T., Kunz, R., Schneider, A. C., Bürgin, W., Lussi, A. (2010). Detection of Dentinal Cracks after Root-end Resection: An Ex Vivo Study Comparing Microscopy and Endoscopy with Scanning Electron Microscopy. *Journal of Endodontics*, 36(9), 1563–1568. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.06.016>
- Yoshioka, T., Kobayashi, C., Suda, H. (2002). Detection Rate of Root Canal Orifices with a Microscope. *Journal of Endodontics*, 28(6), 452–453. <https://doi.org/10.1097/00004770-200206000-00008>
- Zwicker, D. H., Price, R. B., Carr, L., Li, Y. H. (2019). Disinfection of dental loupes A pilot study. *The Journal of the American Dental Association*, 150(8), 689–694. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.03.008>



BÖLÜM 10

GÜMÜŞ NANOPARÇACIKLARIN YEŞİL SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNE BİR İNCELEME

Yılmaz KOÇAK¹, Mehmet Tarık GENEZ²

1 Dr. Öğr. Ü. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Van, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-8364-4826, E-mail: yilmaz_kocak77@hotmail.com

2 YL. Öğrencisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Van, Türkiye E- mail: genez4465@gmail.com

GİRİŞ

Modern bir kavram olarak nanoteknoloji fikri ilk kez, fizikçi Richard Feynman'nın 29 Aralık 1959'da malzeme ve cihazların moleküler boyutlarda üretilmesi üzerine yaptığı bir konuşmada ortaya çıkmıştır (Hatipoğlu Abdulkerim, 2022). 1974 yılında Norio Taniguchi 'nanoteknoloji' kavramını; 'Nanoteknoloji temel olarak malzemelerin bir atom veya bir molekül tarafından ayrılması, birleştirilmesi ve deformasyonunun işlenmesinden oluşur' tanımlayan ilk bilim insanı oldu (Bayda ve ark., 2020).

Nano 'cüce' anlamına gelen Yunanca kökenli bir kelimedir ve metrenin binde birine karşılık gelir. Nanoteknoloji kavramı, 1-100 nm ölçeğinde malzeme üretimi ve kullanımını ifade eder (Bayda ve ark., 2020). Fiziksel yapıları, farklılıkları sebebiyle, nanometrik ölçekli malzeme orijinal yapısından farklı özellikler gösterir. Nanopatiküller, bilim, teknoloji, tıp, endüstri ve çevre gibi hayatımızın farklı yönlerinde geniş uygulama alanına sahiptir. Farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerin çeşitliliği, nanopartikül üretimine diğer nanomaterial sektörlerden daha fazla dikkat çekmiştir (Barabadi ve ark., 2014).

Nanopartiküllerin sentezi üç yöntemle gerçekleştirilmektedir. Bunlar kimyasal, fiziksel ve biyolojik yöntemlerdir. Kimyasal ve fiziksel yöntemlerin çevreye zararı, toksik etkisi ve maliyeti çok yüksektir. Nanopartiküllerin biyolojik yöntemle sentezi ise düşük maliyetli, daha az kimyasal madde kullanımı, az enerji gerektirmesi ve çevre dostu olmasında kaynaklı fiziksel ve kimyasal yöntemlere karşı üstünlük sağlamaktadır. Son zamanlarda, farklı nanopartikülleri sentezlemek için biyolojik birçok yaklaşım geliştirilmiştir. Nanopartiküller sentezi için mantarlar, bakteriler, algler, mayalar ve bitkiler gibi farklı doğal kaynaklar kullanılmıştır. Metal nanopartiküller fotonik, kataliz, biyolojik etiketleme ve farmasotik uygulamalar olmak üzere ayırıştırıcı özelliklere sahiptir (Baran, 2021; Eren ve Baran, 2019; Mankad ve ark., 2020).

Gümüş nanopartikülleri (AgNP'ler) sentezlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar; kimyasal indirgenme, ultrasonik radyasyon, lazer ablasyonu, buharlaştırmalı soğutma, sol-jel ve biyolojik sentez gibi yöntemlerdir. AgNP'lerin biyolojik yöntemle sentezi için bakteriler, mantarlar ve bitki ekstraktları kullanılır (Barabadi ve ark., 2014; Honary ve ark., 2013).

AgNP'lerin kullanım alanları tarımda, tekstil endüstrisinde, kozmetikte, gıda endüstrisinde kullanılmasının yanı sıra kimyasal reaksiyonlarda katalizör, antimikrobiyal ajan, tıbbi cihazlar için antiseptik su dezenfeksiyonu olarak kullanılmıştır (Allafchian ve ark., 2018). AgNP'ler antioksidan, anti-bakteriyel, anti-kanser, anti-enflamatuar, antimikrobiyal, antidiyabetik ve anti-fungal gibi çeşitli aktivitelerinden dolayı metalik nanopartiküller arasında daha çok dikkat çekmiş ve ilgi görmüştür (Mie ve ark., 2013; Shanmugam ve ark., 2022).

Bu çalışmada, daha önce sentezlenen AgNP'lerin biyomedikal uygulamalarda farmakolojik aktivitesinin araştırıldığı çalışmalar incelenmiştir.

AGNP'LERİN YEŞİL SENTEZİ

Yeşil yöntemle nanopartiküllerin sentezi sürdürülebilir, biyoyumlu ve çevre dostu bir yaklaşımdır. Bu yöntemler bitkiler, mantarlar, algler kullanılır ve metal tuzlarıyla reaksiyona sokularak büyük ölçekli üretimler gerçekleştirilir (Daphne ve ark., 2018).

Bitki ekstraktları AgNP'lerin sentezinde iyi bir stabilizör ve kapatma ajanı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda AgNP'lerin yeşil sentezine ilgi artmıştır. Yapılan bir çalışmada, *Shikakai* ve *Reetha*'nın bitki özünü kullanarak gümüş nanopartiküllerin yeşil sentezinde, Bitki ekstrakt'ında bulunan biyosüpfaktan molekülleri, hem dengeleyici hem de indirgeyici ajanlar olarak önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Kumar Sur ve ark., 2018). *Origanum vulgare* L. bitki özütünün sulu bir çözeltisini kullanarak sentezlenen AgNP'ler, çeşitli mikroskopik ve spektroskopik teknikler kullanılarak karakterize edilmiş ve AgNP'lerin oluşumunu gösteren kristal yüz merkezli kübik yapının doğrulandığı gözlenmiştir. *Chenopodium murale* yaprak ekstresi'nin AgNP'lerle biyojenik sentezinde, toplam fenolik bileşikler ve toplam flavonoidlerin, bitki özüne kıyasla AgNP'lerde daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca yüksek çözünürlüklü mikroskopik incelemede nanoparçacıkların boyutunun 30 ila 50 nm arasında değiştiği rapor edilmiştir (Abdel-Aziz ve ark., 2014). Aynı şekilde *Aaronsohnia factorovskyi* özü ile sentezlenen AgNP'ler gümüş tuzu ile reaksiyona girdiğinde renginin sarıdan koyu kahverengine dönüştüğü ve bu renk dönüşümünün AgNP'lerin oluşumunu kanıtladığını göstermiştir (Al-Otibi ve ark., 2020). Yukarıda bildirilen çalışmalar, yeşil sentez yöntemi kontrol edilebilir boyut ve şekle sahip monodispers nanoparçacıkları sentezlenmesini ve geliştirilmesini teşvik eder. Bitki ekstraktlarında bulunan biyoaktif bileşiklerin AgNP'ler ile biyokonjugasyonu basit, uygulanabilir, ekonomik yeni nano düzeyde daha aktif bileşenlerin oluşumunu sağlar. Tıp, endüstri gibi çeşitli alanlarda yenilikçi bir yaklaşım sunar (Ranoszek-Soliwoda ve ark., 2019).

FARMAKOLOJİK AKTİVİTELER

Aşağıda biyosentezlenen AgNP'lerin anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-kanser, antidiyabetik ve antioksidan aktivitelerinin araştırıldığı çalışmalar gösterilmiştir.

Anti-bakteriyel Aktivite

Geçmişten beri gümüş'ün anti-bakteriyel özelliği bilinmektedir. Bu nedenle, son zamanlarda araştırmacılar bitki aracılı sentezlenen AgNP'lerin anti-bakteriyel aktiviteleri üzerine çalışmalara odaklanmışlardır. AgNP'lerin antibakteriyel etkileri üzerine bazı çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. AgNP'lerin Anti-bakteriyel Aktiviteleri

Biyosentezlenmiş AgNP'ler	Mikroorganizmalar Antibakteriyel Etki	Yöntem	Referanslar
<i>Allium cepa</i> var bitki ekstresi	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Agar kuyulu difüzyon	(Shanmugam ve ark., 2022)
<i>Parmotrema</i> <i>praesorediosum</i> <i>likeni</i>	<i>Salmonella typhi</i>	Disk difüzyon	(Mie ve ark., 2013)
<i>Catharanthus roseus</i> , <i>Azadirachta indica</i> bitki ekstreleri	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Agar kuyulu difüzyon, Mikro titre plakası	(Lakkim ve ark., 2020)
<i>Saintpaulia</i> yaprak ekstresi	<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Salmonella infantis</i>	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK)	(Korkmaz, 2019)
<i>Dioscorea bulbifera</i> bitki ekstresi	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Disk difüzyon	(Ghosh ve ark., 2012)

Bu çalışmalar ışığında, AgNP'lerin farklı bitkilerle yeşil sentezi sonucunda hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler üzerinde anti-bakteriyel aktivite sergilediği görülmektedir. Gelecekte gümüş nanopartikül tabanlı anti-bakteriyel ilaçların geliştirilmesinde alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

Anti-fungal Aktivite

Mantarlar, reaksiyon sonucunda diğer mikroorganizmalara oranla daha büyük metabolitlerin oluşmasını sağlar. Bu da mantarlardan nanopartiküller elde etmek için daha makul hale getirir. Bununla birlikte birden fazla araştırmada mantarların nanoparçacıkların birleşme kabiliyetinin olduğu bildirilmiştir (Siddiqi ve ark., 2018). *Candida albicans*'tan sentezlenen nanoparçacıklar, mantarların biyosentezlenebileceğini gösteren ilk araştırmadan sonra farklı mantar türleri üzerine nanoparçacık üretimi yapan çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları; *Trichoderma asperellum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Fusarium spp.* ve *Aspergillus spp.* mantarlarıdır. Mantar aracılı AgNP'lerin iyi bir biçim dizimine sahip olması ve partüküllerin kararlı olması, biyomedikal uygulamalarda etkililiğini artırabilir (Wang ve ark., 2021).

Yogeswari Rout ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada, *Ocimum sanctum* ekstratından AgNP'ler sentezlendi. Sentezlenen bu AgNP'lerin anti-fungal etkisi, agar kuyusu difüzyon deney yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, bitki aracılı AgNP'lerin çeşitli mantar türlerine toksik etki yaptığı saptanmıştır. 50 μ l AgNP konsantrasyonunda, *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Aspergillus niger*'e karşı anti-fungal etki oluşturmuştur (Rout, 2012).

Aloe vera yaprağından sentezlenen AgNP'ler disk difüzyon yöntemiyle anti-fungal etkileri araştırılmış ve AgNP'lerin *Rhizopus sp.*'ye ve *Aspergillus sp.*'ye karşı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Medda ve ark., 2015).

Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, mantar aracılı AgNP'lerin biyosentezi anti-fungal etkiyi artırdığı görülmektedir. Gelecekte bu sentez yöntemi kullanılarak yeni nesil anti-fungal ilaçların klinikte kullanımını sağlayabileceği öngörülmektedir.

Anti-kanser Aktivite

Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine, çoğalmasına ve yayılmasına 'Kanser' denir (Clayson, 1966). Kanser, geçmişten günümüze insan ve hayvanlarda ciddi mortalite oranına sahip en önemli sağlık sorunudur (Baykara, 2016). Kanser için çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler; kemoterapi, cerrahi, radyasyon, immünoterapi ve hormon tedavisidir. Bu kullanılan yöntemlerin, hastalarda çok ciddi yan etkisinin olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı bilim insanları yeni yöntemler bulmaya ve bu yöntemlerin hastaya yan etkisinin en az olmasına dikkat etmişlerdir. Bu doğrultuda son zamanlarda bilim insanları nanoparçacıkların anti-kanser aktivitesini araştırmışlardır (Andleeb ve ark., 2021). Aşağıda biyolojik olarak sentezlenen nanopartiküllerin anti-kanser aktivitelerine atfedilen çalışmalar sunulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. *AgNP'lerin Anti-kanser Aktivitesi*

Biyosentezlenmiş AgNP'ler	Test edilen kanser hücreleri	AgNP'lerin Karakterizasyonu	Referanslar
<i>Punica granatum</i> yaprak ekstresi	Rahim ağzı kanser hücreleri (HeLa)	UV-vis, FTIR, SEM, EDX, XRD, analizleri	(Sarkar & Kotteeswaran, 2018)
<i>Dimocarpus Longan</i> <i>Lour</i> kabuk özü	Prostat Kanseri (PC- 3) Hücreleri	HRTEM, UV-vis, FTIR, SEM, XRD, analizleri	(He ve ark., 2016)
<i>Pueraria tuberosa</i> <i>yumrularının sulu</i> <i>özütü</i>	Meme (MCF-7 ve MDA-MB-231), Yumurtalık (SKOV- 3), Çoklu ilaca dirençli (NCI/ADR) ve Beyin (U-87) kanseri hücre hatları	UV-Vis, DLS, FTIR, SEM, TEM, EDX ve XRD analizleri	(Satpathy ve ark., 2018)
<i>Matricaria</i> <i>chamomilla çiçeği</i> <i>özütü</i>	Akciğer kanseri hücreleri (A549)	FTIR, XRD EDX, DLS, UV-Vis, EM, FESEM analizleri	(Dadashpour ve ark., 2018)
<i>Annona muricata</i> <i>yaprağı ekstresi</i>	<i>Dermisten izole</i> <i>edilen insan</i> <i>fibroblast hücreleri</i>	UV-vis, TEM, XRD, DLS	(Del Carmen Sánchez- Navarro ve ark., 2018)

Kısaltmalar: AgNP'ler, gümüş nanopartiküller; UV-vis, ultraviyole-görünür spektroskopisi; TEM, transmisyon elektron mikroskobu; SEM, taramalı elektron mikroskobu; FESEM, alan emisyonlu SEM; HRTEM, yüksek çözünürlüklü TEM; XRD, X ışını kırınımı; FTIR, Fourier dönüşümü kızılötesi (spektroskopisi); DLS, dinamik ışık saçılımı; EDX, enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi.

Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda, AgNP'lerin kanser hücrelerinde ciddi bir sitotoksikite etkisinin olduğu ve kanser tedavisinde alternatif bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

Anti-diyabetik Aktivite

Günümüz hastalıkları arasında ön sıralarda yer alan diyabet (şeker hastalığı), ölümcül birçok hastalığın oluşumunda önemli rol oynayan ve çok yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Halk arasında şeker hastalığı, tıpta diabetes mellitus olarak adlandırılan bu hastalığı; kandaki şeker düzeyini dengeleyen insülin hormonunun eksikliği veya yeterince salgılanmasına rağmen hücre zar reseptörlerinde direnç gelişimine bağlı oluşur.

Bunun sonucunda, hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Bu hastalık temelde Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1, kan şekere-
rinin düzenlenmesinde görev alan insülin hormonunun salgılanmaması, Tip 2 ise insüline bağımlı olmayan ya da sekonder nedenlerden dolayı insüline direncin gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenlere, ileri yaş, stres, obezite, sedanter bir yaşam tarzı ve genetik faktörler etkileyebilir (Şahin ve Öncel, 2014; Bulduk ve ark., 2022). Buna bağlı olarak tedavi yaklaşımları; yaşam tarzı değişikliği, diyet, ve antidiyabetik ajanlar kullanılmıştır. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süreli kullanımı gastrointestinal rahatsızlıklara ve karaciğer yetmezliği gibi yan etkilere neden olduğu için son zamanlarda araştırmacılar biyosensentez yoluyla AgNP'lerin anti-diyabetik etkilerini in vitro ve in vivo araştırmışlardır (Shanker ve ark., 2017; Kazmi ve ark., 2021).

İn vitro anti-diyabetik aktivite çalışmasında, üzüm posasında ekstrakte edilmiş tanenden sentezlenen AgNP'lerin, a-amilaz ve a-glukozidaza karşı inhibisyon etkiye sahip olduğu bulundu. Tanen aracılı AgNP'lerin doza bağımlı olarak bu etkiyi sergiledikleri bildirilmiştir (Saratale ve ark., 2021). Farklı bir çalışmada, *Melia azedarach*'tan sentezlenen AgNP'lerin anti-diyabetik aktivesi, bitki ekstresiden daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu etkinin *Melia azedarach* bitkisini içeriğinde bulunan biyoaktif bileşenlerin AgNP'lerle biyokonjugasyonu sonucu sinerjik etki oluşturarak anti-diyabetik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Chinnasamy ve ark., 2019). Streptozotocin (STZ) ile diyabet oluşturulan ratlarda *Psidium guajava* yaprak özütünden elde edilen AgNP'lerin antidiyabetik aktivitesi değerlendirmiş, AgNP'lerin kan glukoz seviyesinde ciddi bir düşüş sağladığı, kilo kaybını önlediği ve lipid profili parametrelerini iyileştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca histopatolojik bulgular, Hem bitki hemde AgNP'lerin pankreas ve karaciğer hücrelerinde iyileşmeler sağladığı rapor edilmiştir (Nagaraja ve ark., 2022).

Biyojenik AgNP'lerin diyabet üzerinde etkileri olabileceği yukarıdaki çalışmalarda bildirilmesi, bu hastalığa yönelik yapılan farmakolojik araştırmalara fikir sunabileceği görülmektedir. Fakat gümüş metalinin toksik etkileri göz ardı edilmemesi ve terapötik doz aralığının belirlenmesi gerektiği aşikârdır.

Antioksidan Aktivite

Oksidatif stres, hücrede oksidan ve antioksidan dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Hücrenin fizyolojik işlevi gereği reaktif oksijen türleri (ROS) sürekli oluşur ve bunlar antioksidanlar aracılığı ile belirli düzeyde kalması sağlanır. Fakat ROS'un aşırı üretimi ve antioksidanların yetersiz kalması, kardiyovasküler, kanser ve nörodejeneratif gibi hastalıkları tetikleyebileceği bilinmektedir (Nilay Yener ve ark.,

2020; Ginter ve ark., 2014). Günümüzde birçok hastalığın nedeninin oksidatif stres olduğu düşünülmektedir ve antioksidanlar artık alternatif tıpta oldukça geniş bir alanı kapsamaktadır (Nilay Yener ve ark., 2020; Güleşçi ve Aygöl, 2016). Nanoparçacıkların biyolojik sentezi, basitliği, düşük maliyeti veya çevresel nedenlerden dolayı tercih edilmeye başlandı. Bitkiler, mantarlar, mikroorganizmalar veya küçük biyomoleküller bu yöntemle sentezi gerçekleştirilmektedir. Bu sentelenen AgNP'lerin antioksidan aktiviteleri birçok araştırmada test edilmiştir. Bu çalışmaları bazıları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. *AgNP'lerin Antioksidan Aktiviteleri*

Antioksidan Kapasite Ölçüm Yöntemi	Biyojenik AgNP'ler	Antioksidan Aktivite Konsantrasyonları	Referanslar
2,2-difenil-1- pikrilhidrazil (DPPH)	<i>Costur afer bitki özü</i>	25–100 µg/mL	(Elemike ve ark., 2017)
DPPH, nitrik oksit, süperoksit ve hidroksil radikali	<i>Brassia oleracea bitki ekstresi</i>	50–200 µg/mL	(Ansar ve ark., 2020)
DPPH ve ABTS (2,2-azino-bis(3)- etilbenzotiazolin-6- sülfonik asit)	<i>Melia azedarachtan</i>	100–500 µg/mL	(Chinnasamy ve ark., 2019)
DPPH ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP) testi	<i>Prosopis farcta Meyve Özü</i>	(0.2, 0.4, 0.6, 0.8 veya 1 mg/mL)	(Salari ve ark., 2019)
DPPH ABTS	<i>Allium sativum , Zingiber officinale ve Capsicum frutescens</i>	(31,5-500 µg/mL)	(Otunola ve ark., 2017)

AgNP'lerin antioksidan aktiviteleri konsantrasyon farkına bağlı olarak etkinlikleri yukarıda gösterilmiştir. AgNP'lerin antioksidan özellikleri, sentezde kullanılan ekstrenin fitokimyasal bileşimine bağlı olduğu ve fenolik bileşikler ve flavonoidler açısından zengin nanoparçacıklar radikal süpürme aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir. Sonuç olarak, biyosentez-

lenmiş nanoparçacıkların antioksidan kapasitesi biyolojik materyalin biyoaktif bileşenlerine ve konsantrasyon farkına bağlı olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

AgNP'lerin yeşil sentezi ve biyomedikal uygulamaları gün geçtikçe artmakta ve popülerlik kazanmaktadır. AgNP'lerin yeşil sentez yoluyla elde edilmesi, maliyet etkin, daha az toksik ve çevre dostu bir yaklaşımdır ve Geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlere alternatif bir yöntemdir. Ayrıca farmakolojik aktiviteleri gelecekte nano düzeyde ilaç araştırmalarına katkı sağlayacağı muhtemeldir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Aziz, M. S., Shaheen, M. S., El-Nekeety, A. A., & Abdel-Wahhab, M. A. (2014). Antioxidant and antibacterial activity of silver nanoparticles biosynthesized using *Chenopodium murale* leaf extract. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(4), 356–363.
- Al-Otibi, F., Al-Ahaidib, R. A., Alharbi, R. I., Al-Otaibi, R. M., & Albasher, G. (2020). Antimicrobial Potential of Biosynthesized Silver Nanoparticles by *Aaronsohnia factorovskyi* Extract. *Molecules*, 26(1), 130.
- Allafchian, A. R., Jalali, S. A. H., Aghaei, F., & Farhang, H. R. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using *Glaucium corniculatum* (L.) Curtis extract and evaluation of its antibacterial activity. *IET Nanobiotechnology*, 12(5), 574–578.
- Andleeb, A., Andleeb, A., Asghar, S., Zaman, G., Tariq, M., Mehmood, A., Nadeem, M., Hano, C., Lorenzo, J. M., & Abbasi, B. H. (2021). A systematic review of biosynthesized metallic nanoparticles as a promising anti-cancer-strategy. *Cancers*, 13(11), 1–22.
- Ansar, S., Tabassum, H., Aladwan, N. S. M., Naiman Ali, M., Almaarik, B., AlMahrouqi, S., Abudawood, M., Banu, N., & Alsubki, R. (2020). Eco friendly silver nanoparticles synthesis by *Brassica oleracea* and its antibacterial, anticancer and antioxidant properties. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12.
- Barabadi, H., Honary, S., Ebrahimi, P., Mohammadi, M. A., Alizadeh, A., & Naghibi, F. (2014). Microbial mediated preparation, characterization and optimization of gold nanoparticles. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45(4), 1493–1501.
- Baran, A. (2021). Gümüş nano malzemelerin çevre dostu, hızlı sentezi ve biomedikal uygulamaları. *DÜMF Mühendislik Dergisi*, 12(2), 329–336.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2020). The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*, 25(1), 1–15.
- Baykara, O. (2016). Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesir Health Sciences Journal*, 5(3), 154–165.
- Bulduk B, Oto G, Günbatar N, Bulduk M, Koçak Y, Elasan S. (2022) The effect of resveratrol on toxicity caused by cisplatin in rats with experimentally created diabetes by streptozotocin. *J Health Sci Med*, 5(1): 124-130.
- Chinnasamy, G., Chandrasekharan, S., & Bhatnagar, S. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles from *Melia azedarach*: Enhancement of antibacterial, wound healing, antidiabetic and antioxidant activities. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 9823–9836.
- Clayson, D. B. (1966). Cancer Biochemistry. *Nature*, 210(5039), 875–876.

- Dadashpour, M., Firouzi-Amandi, A., Pourhassan-Moghaddam, M., Maleki, M. J., Soozangar, N., Jeddi, F., Nouri, M., Zarghami, N., & Pilehvar-Soltanahmadi, Y. (2018). Biomimetic synthesis of silver nanoparticles using *Matricaria chamomilla* extract and their potential anticancer activity against human lung cancer cells. *Materials Science and Engineering: C*, 92, 902–912.
- Daphne, J., Francis, A., Mohanty, R., Ojha, N., & Das, N. (2018). Green synthesis of antibacterial silver nanoparticles using yeast isolates and its characterization. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(1), 83–92.
- Del Carmen Sánchez-Navarro, M., Ruiz-Torres, C. A., Niño-Martínez, N., Sánchez-Sánchez, R., Martínez-Castañón, G. A., DeAlba-Montero, I., & Ruiz, F. (2018). Cytotoxic and bactericidal effect of silver nanoparticles obtained by green synthesis method using *annona muricata* aqueous extract and functionalized with 5-fluorouracil. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2018, 1–8.
- Elemike, E. E., Fayemi, O. E., Ekennia, A. C., Onwudiwe, D. C., & Ebenso, E. E. (2017). Silver nanoparticles mediated by *costus afer* leaf extract: Synthesis, antibacterial, antioxidant and electrochemical properties. *Molecules*, 22(5), 701–721.
- Eren, A. And Baran, M. F. (2019). Fıstık (*Pistacia vera* L.) Yaprğından Gümüş Nanopartikül (AgNP)'lerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitesinin İncelenmesi. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 6(2), 165–173.
- Ghosh, S., Patil, S., Ahire, M., Kitture, R., Kale, S., Pardesi, K., Cameotra, S., Bellare, J., Dhavale, D. D., Jabgunde, A., & Chopade, B. A. (2012). Synthesis of silver nanoparticles using *Dioscorea bulbifera* tuber extract and evaluation of its synergistic potential in combination with antimicrobial agents. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 483–496.
- Ginter, E., Simko, V., & Panakova, V. (2014). Antioxidants in health and disease. *Bratislava Medical Journal*, 115(10), 603–606.
- Güleşci, N., & Aygöl, İ. (2016). Beslenmede Yer Alan Antioksidan Ve Fenolik Madde İçerikli Çerezler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 109–129.
- Hatipoğlu Abdulkirim. (2022). Gümüş Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi ve Bazı Gıda Patojenleri Üzerindeki Antimikrobiyal Etkileri. *Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(1), 106–114.
- He, Y., Du, Z., Ma, S., Cheng, S., Jiang, S., Liu, Y., Li, D., Huang, H., Zhang, K., & Zheng, X. (2016). Biosynthesis, Antibacterial Activity and Anticancer Effects Against Prostate Cancer (PC-3) Cells of Silver Nanoparticles Using *Dimocarpus Longan* Lour. Peel Extract. *Nanoscale Research Letters*, 11(1), 300–310.
- Honary, S., Barabadi, H., Gharaei-Fathabad, E., & Naghibi, F. (2013). Green sy-

- ntesis of silver nanoparticles induced by the fungus *Penicillium citrinum*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1), 7–11.
- Kazmi, S. A. R., Qureshi, M. Z., Sadia, Alhewairini, S. S., Ali, S., Khurshid, S., Saeed, M., Mumtaz, S., & Mughal, T. A. (2021). Minocycline-derived silver nanoparticles for assessment of their antidiabetic potential against alloxan-induced diabetic mice. *Pharmaceutics*, 13(10), 1678-1697.
- Korkmaz, N. (2019). Antibacterial Activity and Biofilm Property of Silver Nanoparticles Synthesized by Using Saintpaulia Aqueous Leaf Extract. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(4), 2225–2235.
- Kumar Sur, U., Ankamwar, B., Karmakar, S., Halder, A and Das, P. (2018). Green synthesis of Silver nanoparticles using the plant extract of Shikakai and Reetha. *Materials Today: Proceedings*, 5(1), 2321–2329.
- Lakkim, V., Reddy, M. C., Pallavali, R. R., Reddy, K. R., Reddy, C. V., Inamuddin, Bilgrami, A. L., and Lomada, D. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles and evaluation of their antibacterial activity against multidrug-resistant bacteria and wound healing efficacy using a murine model. *Antibiotics*, 9(12), 1–22.
- Mankad, M., Patil, G., Patel, D., Patel, P. and Patel, A. (2020). Comparative studies of sunlight mediated green synthesis of silver nanoparaticles from *Azadirachta indica* leaf extract and its antibacterial effect on *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 2865–2872.
- Medda, S., Hajra, A., Dey, U., Bose, P. and Mondal, N. K. (2015). Biosynthesis of silver nanoparticles from Aloe vera leaf extract and anti-fungal activity against *Rhizopus* sp. and *Aspergillus* sp. *Applied Nanoscience (Switzerland)*, 5(7), 875–880.
- Mie, R., Samsudin, M. W., Din, L. B., Ahmad, A., Ibrahim, N. and Adnan, S. N. A. (2013). Synthesis of silver nanoparticles with antibacterial activity using the lichen *Parmotrema praesorediosum*. *International Journal of Nanomedicine*, 9(1), 121–127.
- Nagaraja, S., Ahmed, S. S., Bharathi, D. R., Goudanavar, P., Rupesh, K. M., Fattepur, S., Meravanige, G., Shariff, A., Shiroorkar, P. N., Habeebuddin, M., & Telsang, M. (2022). Green Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles of *Psidium guajava* Leaf Extract and Evaluation for Its Antidiabetic Activity. *Molecules*, 27(14), 1–12.
- Nilay Yener, B., Kar, F., Gül, A., Oğraş, A., Fidan, K., Gümüş, N., Atabeyeva, O., & Akyüz, F. (2020). Kafein Bir Antioksidan Madde midir? : Oksidatif Stres ve Kafein. *Arş. D*, 2(2), 101–107.
- Otunola, G. A., Afolayan, A. J., Ajayi, E. O. and Odeyemi, S. W. (2017). Characterization, Antibacterial and Antioxidant Properties of Silver Nanoparticles Synthesized from Aqueous Extracts of *Allium sativum*, *Zingiber officinale*, and *Capsicum frutescens*. *Pharmacognosy Magazine*, 13(2), 201-208.
- Ranoszek-Soliwoda, K., Tomaszewska, E., Małek, K., Celichowski, G., Orlows-

- ki, P., Krzyzowska, M., & Grobelny, J. (2019). The synthesis of monodisperse silver nanoparticles with plant extracts. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 177, 19–24.
- Rout, Y. (2012). Green synthesis of silver nanoparticles using *Ocimum sanctum* (Tulashi) and study of their antibacterial and anti-fungal activities. *Journal of Microbiology and Antimicrobials*, 4(6), 103–109.
- Şahin, E., Öncel, M. (2014). Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. *Eur J Basic Med Sci*, 4(3): 66-73.
- Salari, S., Bahabadi, S. E., Samzadeh-Kermani, A., & Yosefzaei, F. (2019). In-vitro Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Potential of GreenSynthesized Silver Nanoparticles Using *Prosopis farcta* Fruit Extract. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*, 18(1):430-455.
- Saratale, R. G., Saratale, G. D., Ahn, S., & Shin, H. S. (2021). Grape pomace extracted tannin for green synthesis of silver nanoparticles: Assessment of their antidiabetic, antioxidant potential and antimicrobial activity. *Polymers*, 13(24), 4355–4360.
- Sarkar, S. and Kotteswaran, V. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles from aqueous leaf extract of Pomegranate (*Punica granatum*) and their anticancer activity on human cervical cancer cells. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 9(2), 025014.
- Satpathy, S., Patra, A., Ahirwar, B. and Delwar Hussain, M. (2018). Antioxidant and anticancer activities of green synthesized silver nanoparticles using aqueous extract of tubers of *Pueraria tuberosa*. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(3), 71–85.
- Shanker, K., Mohan, G. K., Hussain, M., Jayarambabu, N. And Pravallika, P. L. (2017). Green biosynthesis, characterization, in vitro antidiabetic activity, and investigational acute toxicity studies of some herbal-mediated silver nanoparticles on animal models. *Pharmacognosy Magazine*, 13(49), 188–192.
- Shanmugam, J., Dhayalan, M., Savaas Umar, M. R., Gopal, M., Ali Khan, M., Simal-Gandara, J. and Cid-Samamed, A. (2022). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Allium cepa* var. *Aggregatum* Natural Extract: Antibacterial and Cytotoxic Properties. *Nanomaterials*, 12(10), 1725-1742.
- Siddiqi, K. S., Husen, A. and Rao, R. A. K. (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 14–42.
- Wang, D., Xue, B., Wang, L., Zhang, Y., Liu, L. and Zhou, Y. (2021). Fungus-mediated green synthesis of nano-silver using *Aspergillus sydowii* and its anti-fungal/antiproliferative activities. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9.

BÖLÜM 11

SÜT İNEKLERİNİN KÜRESEL ISINMAYA ETKİSİ: RASYONA YAĞ KATILARAK METAN GAZI SALINIMININ AZALTILMASI

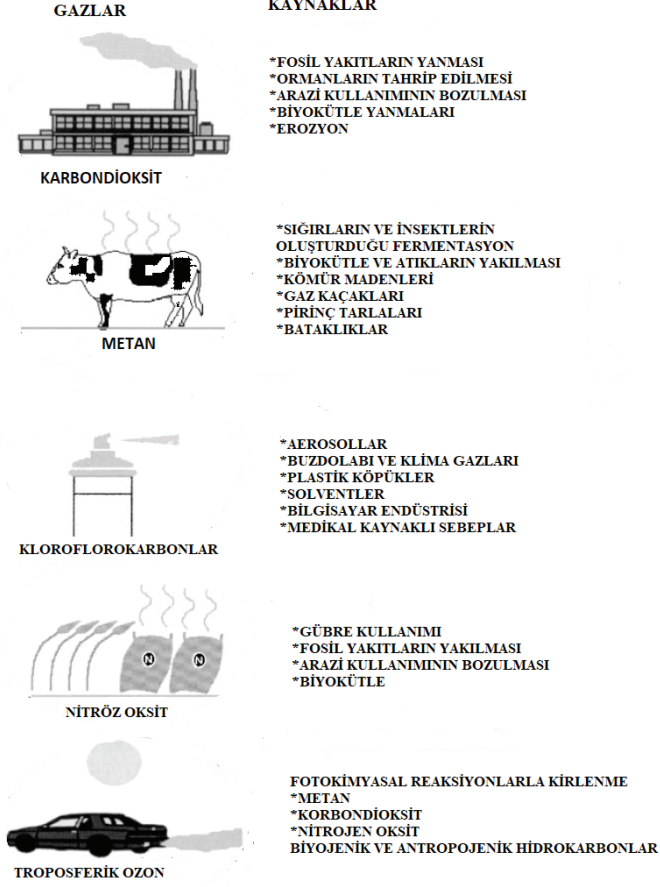
Mehmet IRMAK¹, Tuncay TUFAN²

1 Dr. Öğr. Üyesi, , Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları, Siirt, Türkiye, mehmet.irmak@siirt.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3988-2859>

2 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları, Siirt, Türkiye, tuncaytufan@siirt.edu.tr ORCID:0000-0001-8420-4235

GİRİŞ

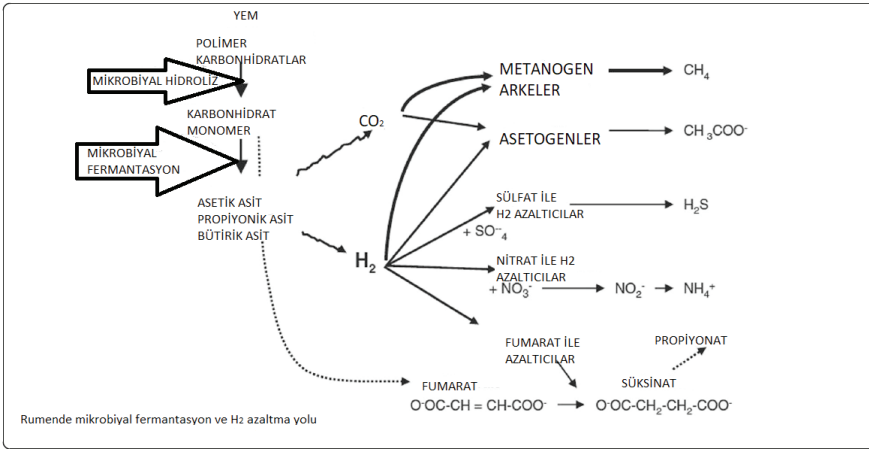
Küresel ısınma terimi, kömür, petrol ve gaz gibi fosil yakıtlarının yakılması, ormanlık alanların büyük çapta tahribatı gibi insan kaynaklı faaliyetlerin iklim üzerindeki etkisini ifade eden ve başta CO₂ gibi sera gazlarının atmosfere salınımına neden olan doğa olayını ifade etmektedir. Bu durum, insan faaliyetleri sonucu oluşan çeşitli gazlarının atmosfere yaydığı ısı nedeniyle atmosferde sera etkisi oluşturarak sıcaklığın kademeli olarak artması sonucu şekillenmektedir (Boadi, Benchaar, Chiquette, & Massé, 2004; Rotz, 2018). Günümüzde değişken hava koşulları, kuraklık, fırtınaların şiddetinin giderek artması, deniz suyu seviyesinin yükselmesi, hava kirliliği gibi iklimsel olayların küresel ısınma nedeniyle şiddetlerinin giderek arttığı bildirilmektedir (An, Ji, & Zhang, 2018; Houghton, 2005; Singh & Singh, 2012; Solomon, Plattner, Knutti, & Friedlingstein, 2009). Küresel ısınmaya karbondioksit (CO₂) (Houghton, 2005), metan (CH₄), nitroz oksit (N₂O), hidroflorür karbonlar (HFCs), perfloro karbonlar (PFCs) ve sülfürhekza florid (SF₆) gibi gazların neden oldukları bildirilmektedir (Haque, 2018; Singh & Singh, 2012). Sera etkisi yeryüzünden salınan çeşitli gazların yükselerek atmosfer tarafından yakalanıp tekrar yeryüzüne geri gönderilerek yerkürede var olan sıcaklığın belli sınırlar dâhilinde kalmasını sağlamaktadır. Bu sera etkisi var olmasaydı dünya yaşanılmayacak kadar soğuk olacaktı. Burada asıl problem bu yayılan gazların atmosferde aşırı şekilde birikmesinden dolayı dünyanın sürekli olarak ısınmasıdır (Milich, 1999). Küresel ısınmaya neden olan etmenler beş başlık altında özetlenebilir. Birincisi fosil yakıtların yakılması ve arazilerin yanlış kullanımından kaynaklanan karbondioksit (CO₂) salınımı, ikincisi, birçok kaynak tarafından salınan metan (CH₄) gazı, üçüncüsü, stratosferik ozonun azaltılmasında oynayan kloroflorokarbonlar (CFCs) gibi endüstriyel gazların üretimi, dördüncüsü, tarım arazilerinin gübrenmesi sonucu oluşan nitroz oksit (N₂O) gazlarının salınımı, beşincisi, troposferik ozon üretimi olarak sıralanabilirler (Milich, 1999). Bu gazlar, yeryüzünden yayılan kızılötesi radyasyonu emerek ve yeryüzünü battaniye gibi sarmak suretiyle daha sıcak kalmasına neden olmaktadır (Houghton, 2005).



Şekil 1. İnsan faaliyetleri sonucu oluşan sera gazları' (Milich, 1999)'den uyarlanmıştır).

Küresel ısınma ve ruminant besleme sonucu oluşan metan ve diğer rumen gazlarının küresel ısınmaya etkisi günümüzde sıklıkla gündeme gelen konulardan biridir (Rotz, 2018). Sera gazları salınımının bir kısmını dünya genelinde yapılan çeşitli tarımsal faaliyetler oluşturmaktadır. Bu tarımsal faaliyetlerin de % 40 hayvancılık faaliyetleri oluşturmaktadır (Bolacalı, 2020; Gur & Öztürk, 2021; Haque, 2018). Tüm evcil hayvanlar arasında, yoğun bir besleme programı ile yetiştirilen sığırlar, farklı türler tarafından üretilen toplam metan gazı miktarı göz önünde bulundurulduğunda en büyük metan üretici hayvanlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Giger-Reverdin, Morand-Fehr, & Tran, 2003). Ruminantların rumen fermentasyonu sonucu ürettiği CO₂'nin küresel ısınmaya etkisi ruminantlara mal edilmemektedir. Bunun nedeni olarak bitkilerin fotosentez olaylarında bünyelerine aldıkları CO₂'nin tekrardan süt sığırları tarafından dışarı

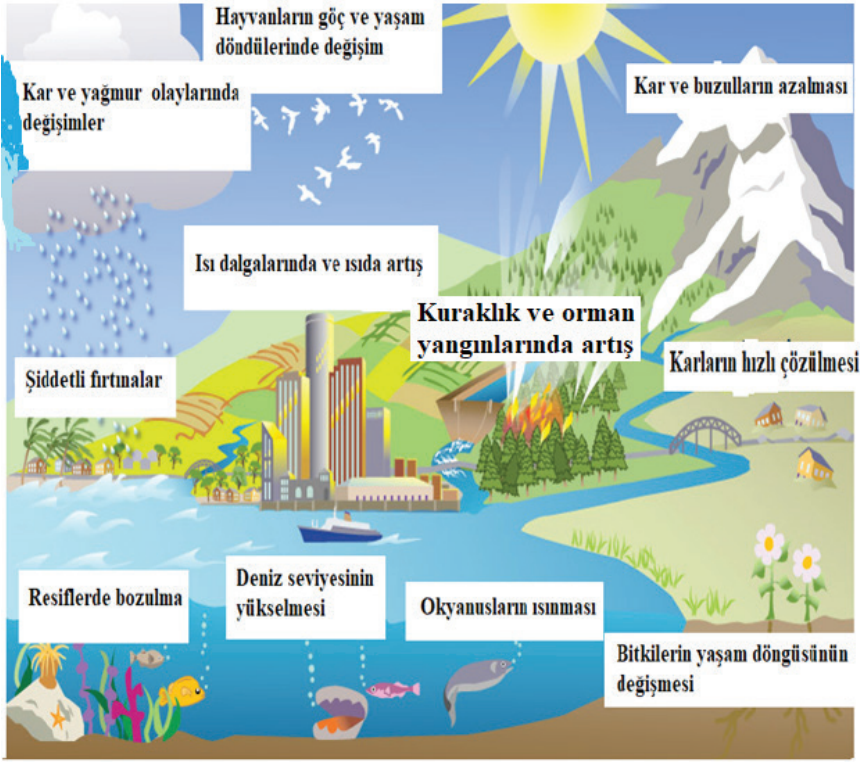
salınması olarak kabul edilmektedir. Rumen fermentasyonu sonucu oluşan CH_4 ve N_2O gazlarının etkisinden süt sığırları sorumlu tutulmaktadır (Haque, 2018). Antropojenik sera gazı oluşumunun %16,6-18'nin hayvansal üretimden kaynaklandığı bildirilmektedir (Acar et al., 2015; Giger-Reverdin et al., 2003; Haque, 2018; Özcan, 2015). Sığır et ve süt üretiminden kaynaklanan emisyonlar, küresel olarak hayvancılık sektörü emisyonlarının %35 ve %30'unu temsil ettiği bildirilmektedir (Haque, 2018; Opio et al., 2013). Büyük ruminantlara göre küçük ruminantların (Bell, Eckard, Moate, & Yan, 2016) küresel ısınmaya daha düşük düzeylerde sebep olmaktadır (Haque, 2018). Dünya nüfusu sürekli artarken buna paralel olarak hayvansal gıdaya olan talepte giderek artmaktadır.



Şekil 2. Rumende mikrobiyal fermentasyon ve H_2 'nin uzaklaştırılma yolları (Haque, 2018)

Dolayısıyla rumen fermentasyonu kaynaklı metan ve diğer gazların atmosfere salınımında artmaya devam etmektedir. Bu nedenlerden dolayı ruminant hayvanların beslenmesi konularında çeşitli tartışmalar devam etmektedir. Dünyada hayvansal ürünlere olan talebin azalmayacağını bilindiğine göre bu sera gazlarını azaltmaya yönelik sürdürülebilir tedbirlerin alınması gerekmektedir. Bu anlamda ruminant rasyonlarına çeşitli müdahaleler yapılarak süt sığırları kaynaklı metan gazı üretimini azaltma çalışmaları devam etmektedir. Metanogenez, rumende H_2 'nin metanojenik bakteriler vasıtasıyla CO_2 'ti azalttığı bir CH_4 üretim süreci olarak adlandırılmaktadır. Bu metabolik olay, metanojenlerin türler arası hidrojen transferi yoluyla fermentatif ve asetojenik bakterilerin metabolizmasını güçlü bir şekilde etkilediği dinamik bir süreçtir (Stams & Plugge, 2009). Yemlerde bulunan karbonhidratlar rumende oksijensiz ortamda

bakteriler tarafından uçucu yağ asitleri CO_2 ve H_2 ye dönüştürülmektedir. Fermentasyon sırasında hidrojen (H_2), indirgenmiş kofaktörlerin(NADH, NADPH ve FADH) yeniden oksidasyonu yoluyla rumen içine salınır. Rumen metanogenezis tarafından kullanılan CO_2 ve H_2 , metan üretiminin temelini oluşturmaktadır. Rumende H_2 ve CO_2 ’den metan üretimi, H_2 ’nin basıncını kısmi olarak düşürmekte, böylece fermentasyonun devamını desteklemektedir (Ellis et al., 2008). H_2 ’nin rumen ortamından uzaklaştırılamaması durumunda, H_2 ’nin rumende birikmesi nedeniyle azalan kofaktörlerin tekrar oksidasyonu engellenecektir ki bu da sonuç olarak uçucu yağ asitlerinin üretimini kısıtlayacaktır (Haque, 2018). Ruminal fermentasyon sonucu oluşan metan gazı sadece küresel ısınmaya katkı sağlamakla kalmaz aynı zamanda hayvanın tükettiği konsantre yemin enerjisinin %3’nü kaba yemin ise %12’sinin kaybına neden olarak yem israfına da neden olmaktadır (Johnson & Johnson, 1995). Metan gazının, gelecek 50 yıl içerisinde toplam küresel ısınmaya katkısının %18 olacağı ve bunun %9’nun çiftlik hayvanlarından kaynaklanacağı tahmin edilmektedir (Milich, 1999). Bu bilgiler ışığında ruminantların neden olduğu metan gazı kaynaklı küresel ısınmayı azaltmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar, ruminant yemlerine yağ, organik asit, bitki ekstraktları ilavesi, immünizasyon, yem içeriklerinin değiştirilmesi, rumenin defaune hale getirilmesi, rumende metan oluşumuna ön ayak olan H_2 tüketilmesi, fazla gaz üreten hayvan ırklarının değiştirilmesi gibi birçok yöntem denenmiş olup kısmen de olsa başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu derlemede süt sığırlarının sindirim işlemleri sırasında oluşan metan gazının azaltılmasıyla ilgili olarak rasyona yağ ilavesi ilgili çalışmalar ele alınacaktır.



Şekil 3. İklim değişikliğinin temsili 11 İşareti (Varickanicka, 2015)

Rasyona Yağ İlave Edilmesi

Yemlere yağ ilave edilmesi, yüksek süt verimine sahip olan ineklerin enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla yapılmaktadır. Fakat son yıllarda yemlere yağ eklenmesi rumen kaynaklı metan gazı üretimini azaltmak amacıyla yapılmaktadır (Haque, 2018). Süt sığırı beslemede yemlere katılan yağlar sıvı formda bulunan bitkisel yağlar, katı halde bulunan hayvansal kökenli yağlar ya da bunların karışımı şeklinde olabilmektedir. Ruminant yemlerindeki enerji kaynağı olarak karbonhidrat yerine yağ ilave edilirse, rumende fermentasyon azalacak ve sonuç olarak daha az CH_4 üretimi olacaktır (Giger-Reverdin et al., 2003; Haque, 2018; Harfoot, 1981). Rasyonda bulunan yağlar, yağ asitlerinin biyohidrojenasyonu ile rumende H_2 birikimini düşürerek, lifli besinlerin sindirimini azaltarak ve rumende bulunan metanojenik maddelerin aktivitelerini inhibe etmek suretiyle metan üretimini azaltmaktadırlar (Alvarez-Hess et al., 2019; Grainger & Beauchemin, 2011; Pirondini et al., 2015). Süt ineği rasyonlarına yağların ilave edilmesi katılan yağın miktarına, hayvanın önüne sunulan yemin formuna göre değişiklik göstermektedir. Rasyona %1 oranında yağ katılması CH_4 üretimini %5,6 oranında azaldığı yapılan çalışmalar neticesinde tespit edilmiştir (Be-

auchemin, Kreuzer, O'mara, & McAllister, 2008). Korunmuş yağlar çeşitli yöntemlerle elde edilmektedir. Yağların formaldehid ile muamele edilerek proteinle kaplamak suretiyle rumendeki mikroflora ve mikrofaunayı etkilemeden doğrudan ince bağırsaktaki enzimler vasıtasıyla hidrolize edilmesi sağlanır (Scott, Cook, & Mills, 1971). Aynı şekilde yağlar kalsiyum ile muamele edilerek kalsiyum tuzları şeklinde de korunmuş hale getirilebilmektedir (Küçük & Özpinar, 2004). Yağ asitlerinin kalsiyum tuzları ve hidrolize edilmiş yağlar rumende yağların fermentasyon üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak için üretilmiş ürünlerdir. By-pass yağlar olarak adlandırılan bu yağlar rumende salınmadıkları için rumende lif sindirimine herhangi bir olumsuz etki göstermemektedirler (Grainger & Beauchemin, 2011; Scott et al., 1971). Hayvansal kökenli bazı yağlar ve bitkisel kökenli soya fasulyesi, kanola yağı, pamuk tohumu yağı, ayçiçeği yağı gıda tesislerinden gelen atık yağlar süt ineklerinin rasyonlarına kilogram kuru maddede yeme 60-70gr dan fazla katıldıkları zaman rumende sindirimi bozmaktadırlar (Grainger & Beauchemin, 2011). Süt ineklerinin yemlerine ilave edilen yağ asitleri hidrojenasyon vasıtasıyla rumende bulunan H_2 'yi kullanarak selülotik bakterilerin sayısını baskılayarak ve lifli yem maddelerinin sindirimini yavaşlatmak suretiyle metan üretimini % 21'e varan miktarlarda azaltabilmektedirler (Beauchemin et al., 2008; Boadi et al., 2004; Gur & Öztürk, 2021; Haque, 2018). Karbon sayısı 8-14 arasında olan hindistan cevizi ve hurma yağından elde edilen yağ asitleri CH_4 gazını azaltmada en etkili bulunan yağ asitleridir. Uzun zincirli yağ asitlerinden olan linoleik asit rumende bulunan *Fibrobacter succinogenes*, *Ruminococcus albus* ve *R. flavefaciens* gibi rumen bakterileri üzerine toksik etkiler göstererek fermentasyona olumsuz etki gösteririler (Maia, Chaudhary, Figueres, & Wallace, 2007). Ayrıca yağlar rumende metabolize olmadıklarından dolayı metan üretimine katkıda bulunmazlar. Beauchemin et al. (2008) rasyona yağ ilavesinin rumende bulunan selülotik bakteri ve protozoalar üzerindeki toksik etkileri sebebiyle rumen fermentasyonunda azalmaya sebep olmakta fakat nişasta fermentasyonu üzerinde herhangi bir etki göstermediğini bildirmektedir (Beauchemin et al., 2008; Haque, 2018; Milich, 1999).

SONUÇ

Küresel ısınmaya sebep olarak gösterilen faktörlerden biri olan süt sığırlarının sindirim faaliyeti sonucunda ürettikleri metan gazını azaltmak amacıyla tüm dünyada birçok çalışma yapılmakta ve yapılmaya da devam edilmektedir. Bu amaçla süt sığırlarına sunulan yemlere çeşitli müdahaleler yapılmaktadır. Süt sığırlarının rasyonlarına yağ eklemekte bunlardan bir tanesidir. Yapılan birçok çalışmanın ortak noktası rasyona belli miktarlarda yağ ilave edilmesinin rumen kaynaklı metan oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Rasyona yağ ilave edilmesi belli sınırlar dâhilinde olduğu müddetçe hem hayvanları ihtiyaç duyduğu enerji temin edilecek hem de daha az metan salınımına neden olacaktır.

KAYNAKÇA

- Acar, R., Coşkun, B., Özcan, M. M., Özcan, C., Özköse, A., & Koç, N. (2015). *The Importance and Agricultural Usage of Wild Rocked (Diplotaxis tenuifolia (L.) DC)*. Paper presented at the International Conference on Sustainable Agriculture and Enviroment Abstract Book (2nd ICSAE 2015).
- Alvarez-Hess, P., Williams, S., Jacobs, J., Hannah, M., Beauchemin, K., Eckard, R., . . . Moate, P. (2019). Effect of dietary fat supplementation on methane emissions from dairy cows fed wheat or corn. *Journal of dairy science*, 102(3), 2714-2723.
- An, R., Ji, M., & Zhang, S. (2018). Global warming and obesity: a systematic review. *Obesity Reviews*, 19(2), 150-163.
- Beauchemin, K., Kreuzer, M., O'mara, F., & McAllister, T. (2008). Nutritional management for enteric methane abatement: a review. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 48(2), 21-27.
- Bell, M., Eckard, R., Moate, P. J., & Yan, T. (2016). Modelling the effect of diet composition on enteric methane emissions across sheep, beef cattle and dairy cows. *Animals*, 6(9), 54.
- Boadi, D., Benchaar, C., Chiquette, J., & Massé, D. (2004). Mitigation strategies to reduce enteric methane emissions from dairy cows: Update review. *Canadian Journal of Animal Science*, 84(3), 319-335.
- Bolacalı, M. (2020). Global ve ulusal sığırcılığa güncel bakış. In C. Evereklioglu (Ed.), *Sağlık Bilimlerinde Teori ve Araştırmalar II* (Vol. 1, pp. 293-310). Ankara: Gece Publishing.
- Ellis, J., Dijkstra, J., Kebreab, E., Bannink, A., Odongo, N., McBride, B., & France, J. (2008). Aspects of rumen microbiology central to mechanistic modelling of methane production in cattle. *The Journal of Agricultural Science*, 146(2), 213-233.
- Giger-Reverdin, S., Morand-Fehr, P., & Tran, G. (2003). Literature survey of the influence of dietary fat composition on methane production in dairy cattle. *Livestock production science*, 82(1), 73-79.
- Grainger, C., & Beauchemin, K. (2011). Can enteric methane emissions from ruminants be lowered without lowering their production? *Animal feed science and technology*, 166, 308-320.
- Gur, G., & Öztürk, H. (2021). Ruminantlarda metan salinimini azaltma stratejileri. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12(1), 43-54.
- Haque, M. N. (2018). Dietary manipulation: a sustainable way to mitigate methane emissions from ruminants. *Journal of animal science and technology*, 60(1), 1-10.
- Harfoot, C. (1981). Lipid metabolism in the rumen. *Lipid metabolism in ruminant animals*, 21-55.

- Houghton, J. (2005). Global warming. *Reports on progress in physics*, 68(6), 1343.
- Johnson, K. A., & Johnson, D. E. (1995). Methane emissions from cattle. *Journal of animal science*, 73(8), 2483-2492.
- Küçük, O., & Özpınar, H. (2004). Ruminant rasyonlarında yağ kullanımı. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*(5), 32-38.
- Maia, M. R., Chaudhary, L. C., Figueres, L., & Wallace, R. J. (2007). Metabolism of polyunsaturated fatty acids and their toxicity to the microflora of the rumen. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 91(4), 303-314.
- Milich, L. (1999). The role of methane in global warming: where might mitigation strategies be focused? *Global Environmental Change*, 9(3), 179-201.
- Opio, C., Gerber, P., Mottet, A., Falcucci, A., Tempio, G., MacLeod, M., . . . Steinfeld, H. (2013). *Greenhouse gas emissions from ruminant supply chains—A global life cycle assessment*: Food and agriculture organization of the United Nations.
- Özcan, C. (2015). *Diplotaxis tenuifolia (yabani roka) bitkisinin ruminant beslemede kullanılabilirliğinin araştırılması*. (PhD PhD Thesis). SELÇUK ÜNİVERSİTESİ, Konya.
- Pirondini, M., Colombini, S., Mele, M., Malagutti, L., Rapetti, L., Galassi, G., & Crovetto, G. (2015). Effect of dietary starch concentration and fish oil supplementation on milk yield and composition, diet digestibility, and methane emissions in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 98(1), 357-372.
- Rotz, C. A. (2018). Modeling greenhouse gas emissions from dairy farms. *Journal of dairy science*, 101(7), 6675-6690.
- Scott, T., Cook, L., & Mills, S. (1971). Protection of dietary polyunsaturated fatty acids against microbial hydrogenation in ruminants. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 48(7), 358-364.
- Singh, B. R., & Singh, O. (2012). Study of impacts of global warming on climate change: rise in sea level and disaster frequency. In B. R. Singh (Ed.), *Global warming—impacts and future perspective* (pp. 93-118).
- Solomon, S., Plattner, G.-K., Knutti, R., & Friedlingstein, P. (2009). Irreversible climate change due to carbon dioxide emissions. *Proceedings of the national academy of sciences*, 106(6), 1704-1709.
- Stams, A. J., & Plugge, C. M. (2009). Electron transfer in syntrophic communities of anaerobic bacteria and archaea. *Nature Reviews Microbiology*, 7(8), 568-577.
- Varickanicka, J. (2015). Climate Change and Health, Part 2: Droughts, Food Insecurity and Culture. Retrieved from <https://www.twigh.org/twigh-blog-archives/2015/8/26/climate-change-and-health-part-2-droughts-food-insecurity-and-culture>



BÖLÜM 12

DIŞ ÇÜRÜKLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Günseli KATIRCI¹, Zafer SABA²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, gonselikatirci@sdu.edu.tr, 0000-0002-5850-8945

2 Restoratif Diş Tedavisi Uzmanı Dt, Serbest Diş Hekimi, Bursa, zafersaba9@gmail.com, 0000-0002-4159-5368

Giriş

Diş çürüğü, diş sert dokularının yıkımı ile ortaya çıkan enfeksiyöz bir hastalıktır. Ağızda, fermente olabilen karbonhidratların, bakteriyi plağının, asidojenik ve asidürik bakterilerin birlikte bulunması ile uygun koşullar oluşabilmekte ve belirli bir süre sonunda diş sert dokularında bölgesel yıkımlar olmaktadır. Bakteri plağında yer alan bakteriler besin ve enerji elde etmek amacıyla karbonhidratları metabolize etmekte ve organik asitleri oluşturmaktadırlar. Bunun sonucu olarak, asitler diş sert dokularında yıkımlara yol açmaktadır. Diş çürükleri mine, dentin ve sementten oluşan tüm diş sert dokularını etkilemektedir (Axelsson, 2000).

Mine Çürükleri

Mine dokusu dişlerde en dış kısımda bulunmaktadır, doku ağız florası ve tükürük ile temas halindedir. Bu nedenle periyodontal sağlıklı dişlerde diş çürük lezyonları, mine dokusundan başlamaktadır. Mine dokusunda, demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü devamlı bir şekilde oluşmaktadır. Bireylerin tükettiği asitli gıdalar ve ağız içindeki bakteriler tarafından üretilen organik asitler, diş minesinde demineralizasyona yol açmaktadır. Bununla birlikte, ağız hijyeninde kullanılan birtakım ajanlar ve tükürük içeriğindeki kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO₄) iyonları yoluyla dişlerde remineralizasyon sağlanmaktadır (Hick, Garcia-Godoy & Flaitz, 2004). Dişlerde, demineralizasyon-remineralizasyon dengesi bozulduğunda ve demineralizasyonda artış olduğunda mine çürükleri oluşmaya başlamaktadır. Başlangıç mine çürüklerini, nemli ortamlarda, görsel olarak sağlam mine dokusundan ayırt edebilmek güçtür. Ancak, lezyonun kurutulması yoluyla opak tebeşirimsi bir görüntü elde edilebilir. Literatürde, başlangıç mine çürüklerinin bu evresine beyaz nokta (white spot) lezyonları adı verilmiştir. Bu safhada minede meydana gelişmiş lezyonun geri dönüşümlü olduğu ve mineralizasyon ile sağlıklı diş yapılarına dönüşebileceği bilinmektedir. Ancak, mine dokusunda demineralizasyon sürecinin devam etmesi nedeniyle diş çürükleri ilerleyerek geri dönüşümsüz hale gelebilmektedir (Song-siripradubboon, Hamba, Trairatvorakul & Tagami, 2014). Diş mine dokusu, bakterilerin ürettiği organik asitler ile karşı karşıya geldiğinde, asitler mine prizmalarının arasındaki boşluklardan geçmektedir ve yüzeyel minenin altındaki mine dokusu yüzeyinde, demineralizasyona neden olmaktadır. Çürük başlangıcı ile, yüzeyel mine dokusunun geçirgenliğinde sağlıklı mine dokusuna oranla daha fazla artış olmakta ancak dokunun bütünlüğünde bir bozulma meydana gelmemektedir. Opak görüntü, yüzeyel tabakanın altındaki diş dokularında çözünen iyonların çökmeden ve mine dokusunda oluşan yapısal bozulmadan kaynaklanmaktadır. Başlangıç lezyonlarının ilerleyerek mine çürüğü haline gelmesiyle tabanı mine dokusunda ve tepesi dentin dokusunda olan üçgen şeklinde bir demineralizasyon sahası oluşmaktadır. Mine çürüklerinde, çürük yüzeyinden sağlıklı mine dokusuna

doğru farklı tabakalar oluştuğu belirlenmiştir. Bu tabakaların oluşumunda, genellikle, diş yapısındaki bozulmanın ve mineral kaybının etkili olduğu söylenmektedir (Robinson, Weatherell & Hallsworth, 1983).

Mine çürüğünün mikroskopik olarak incelendiğinde farklı tabakalar gözlenmektedir:

Yüzeyel Tabaka: Mine çürük lezyonlarının en dış tabakasında yer almaktadır. Çürük daha derinlere ilerleyip kavitasyon oluşana kadar varlığını sürdürebilmektedir. Bu yapı oldukça hipermineralizedir. Bu durum, hem bu tabakanın altındaki dokulardan çözünen, hem de ağız ortamında bulunan birçok iyonun çökmesinden kaynaklanmaktadır. Kavitasyonun henüz oluşmadığı aşamalarda bu tabakanın korunması oldukça önemlidir (Holmgren, Roux & Doméjean, 2013). Yüzeydeki tabakanın mekanik olarak uzaklaştırılması remineralizasyon seçeneğinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Sonun sonucu restorasyonu tedavi yaklaşımı olarak tek seçenek haline getirmektedir. Yüzeyel tabakanın geçirgenliğinin sağlıklı dokuya göre artması, dokunun iyon diffüzyonuna elverişli hale gelmesine yol açmaktadır. Ancak, yüzeydeki tabakanın sağlıklı dokuya göre geçirgen olması bakterilerin daha derin dokulara penetre olmasına engel oluşturmamaktadır. Yüzeyel tabakanın kalınlığı yaklaşık olarak 20-100 mikrondur. Kimyasal yapısı değerlendirildiğinde, sağlam dokuya göre, %5-7 oranında mineral kaybının olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca radyografik incelemelerde sağlıklı diş dokuları ile benzer radyolojik özellikler gözlenebilmektedir (Darling, 1961, Yikilgan, 2016).

Lezyonun Gövdesi: Yüzeyel tabakanın altında bulunmaktadır ve mine çürüğünün en kalın tabakası olduğu bildirilmiştir. Bu tabakada retzius çizgileri görünmeye başlamıştır. Bu tabakadaki mineral kaybı yaklaşık olarak %25-50 oranındadır ve en fazla mineral kaybının olduğu çürük tabakasıdır (Hicks, Garcia-Godoy & Flaitz, 2004). Yüzeyel tabakanın geçirgenliği arttığında veya mekanik olarak yüzeyel tabaka hasar gördüğünde bu tabakada mikroorganizma gözlenebilmektedir. Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde sağlıklı mineye göre daha saydam bir görüntüsünün olduğu rapor edilmiştir. Radyografide radyolusent olarak gözlenmektedir (Hicks, vd., 2004, Yikilgan, 2016).

Karanlık Tabaka: Lezyonun gövdesinin altında olan ve kahverengi renkteki mine çürük tabakasıdır. Bu tabaka daimi dişlerde mine çürüklerinde % 85- 90'ında görülmektedir. Lezyonun gövdesindeki porlar bu tabakada remineralizasyon yoluyla mikroporlara dönüşebilmektedir. Tabakanın, hızlı ilerleyen çürük lezyonlarında ince ve yavaş ilerleyen lezyonlarda kalın olduğu belirlenmiştir (LeGeros 1991, Yikilgan, 2016).

Saydam Tabaka: Çürük lezyonunun en alt kısmında bulunmaktadır ve sağlıklı mineden farklı yapısal özellikler göstermektedir. Mine çürük-

lerinin tamamında gözlenmez ancak yaklaşık %50' sinde gözlenmektedir. Bu tabakanın, sağlıklı mine dokusundan yaklaşık 10 kat daha geçirgen olduğu bildirilmiştir ve ilerlemiş mine çürüğünün göstergesi olduğu düşünülmektedir. Saydam tabakada minenin inorganik yapısı ile birlikte organik yapısının da hasara uğradığı gözlenmektedir. Bu tabakada, retzius çizgileri, interprizmatik mine dokusu ve prizmalarına ait enine çizgi deforme olmuştur (Featherstone, 2008, Yikilgan, 2016).

Dentin Çürükleri

Asit ortamından gelen dinamik demineralizasyon süreci, genellikle remineralizasyonun gerçekleşmesine izin veren tükürük (tampon, akış hızı, inorganik içerik vb.) ile dengelenmektedir. Mine veya sementte oluşan başlangıç çürük lezyonları, patolojik faktörlerin baskınlığı ile bu denge kaybolduğunda alttaki dentin dokusuna ulaşmaktadır (Femiano, vd, 2016).

Şeker alımından sonra dakikalar içinde tükürük tamponları tarafından nötralize edilene kadar diş plağındaki pH, diş çürüğü oluşumu için kritik değer olan 5.5' in altına düştüğünde çürükler ortaya çıkmaktadır. Sadece %0,4-0,6' sının organik matristen oluştuğu mineden farklı olarak, dentin dokusu, kollajen (%90) ve kollajen olmayan proteinlerden (%10) oluşan bir organik matris (%30 hacim) içermektedir. Dentinin organik bileşenleri, asitlerin tek başına dentinde çürük benzeri lezyonlara neden olmasına izin vermemektedir. Genellikle bu tür lezyonların ortaya çıkması, metalloproteinazlar (MMP'ler) tarafından, hafif asidik koşullarda, kaviteye yol açan enzimatik proteolizin aktivasyonunu gerektirmektedir. Ayrıca dentin dokusu mineden daha pöröz bir yapıya sahip olması, bakterilerin ve bakterilere ait yıkıcı enzimlerin dentine ait derin dokularda daha hızlı penetre olabilmesine yol açmaktadır (Femiano, vd, 2016).

Dentin çürüğünün klinik değerlendirilmesi sonucunda; enfekte ve enfekte olmayan dentin olarak iki tabakada incelendiği belirlenmiştir:

Enfekte Dentin Tabakası, klinikte keskin el aletleri ile kolaylıkla uzaklaştırılabilmektedir, yumuşak-sarı renge sahip bir tabakadır. Tabaka asidürik ve çoğunlukla proteolitik bakterileri bulundurmaktadır. Bu tabakada, dentin dokusuna ait hem organik hem de inorganik yapılar geri dönüşümsüz olarak yıkıma uğramıştır. Geri dönüşümsüz yıkım bu tabakanın remineralize olmasını engellemektedir ve bu nedenle de restorasyon öncesinde tamamen uzaklaştırılmalıdır (Frank, 1990).

Enfekte Olmayan Dentin Tabakası, diğer bir değişle etkilenmiş dentin olarak isimlendirilen bu tabaka enfekte dentin tabakasının altında bulunmaktadır. Genellikle serttir ve rengi koyudur. Bu tabakada demineralizasyon odakları bulunmaktadır, ancak dentinin organik yapısında geri dönüşü olmayan bir yıkım bulunmamaktadır. Bu sayede enfekte olmamış

olan bu tabakada remineralizasyon sağlanabilmektedir. Diş restorasyon yapılırken tabakanın korunmasıyla gereksiz madde kaybının önüne geçilebilir (Frank, 1990).

Dentin çürüğünün mikroskopik incelenmesi farklı tabakalardan oluştuğunu göstermiştir:

Bulanık Dentin Tabakası: Bu tabakada bakteriler dentin tübüllerine invaze olarak tübülleri doldurduğu için bu tabaka bakteri invazyon tabakası olarak da adlandırılmaktadır. Dentinin inorganik yapısı büyük oranda yıkılmış, organik yapı ise geri dönüşümsüz bir şekilde hasar görmüştür. Bu nedenle enfekte dentin tabakası gibi bu tabakada restorasyon öncesi uzaklaştırılmalıdır (Schwendicke, Paris & Tu, 2015, Yikilgan, 2016).

Saydam Dentin Tabakası: Bu tabakanın genel özelliği demineralizasyon nedeniyle dentin dokusunda mineral kaybı bulunmasıdır. Organik yapıda hasar görülse de çapraz kollajen bağları sağlıklı olarak varlığını sürdürmektedir. Dentin kanallarına ait lümende büyük boyuttaki kristallerin çökeldiği gözlenebilmektedir. Bu tabakada kollajen iskelet sağlam kalmıştır ve bu sayede bu tabakada remineralizasyon oluşabilmektedir. Operatif işlemlerde bu tabakada hassasiyet oluşabilmektedir (Kidd & Fejerskov, 2004).

Subtransparent Dentin: Bu tabakada bakteri bulunmamasına rağmen intertübüler dentinde demineralizasyon mevcuttur. Dentin tübüllerinin lümenindeküçük boyutlu kristaller mevcuttur. Odontoblast uzantıları kısmen zarara uğramış olsa bile yine de bütünsel olarak sağlamdır. Bu nedenle dentine gelen uyarılar ağrı oluşturabilir. Bu tabaka da remineralizasyon oluşabilmektedir (Kidd & Fejerskov, 2004, Yikilgan, 2016).

Normal dentin tabakası, dişlerde mevcut çürük tabakalarının altında sağlıklı dentin dokusu bulunmaktadır (Kidd & Fejerskov, 2004, Yikilgan, 2016). Diş çürüğünde tüm sert dokularda oluşan yapısal değişikliklerin bilinmesi tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Başlangıç mine çürüklerinde remineralizasyonda kullanılabilecek olan alternatif yöntemlerin öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Dentin çürüklerinde ise uzaklaştırılması gereken yapıların yanı sıra, çürükten etkilenmiş fakat yapısal olarak tamamen bozulmamış bölgelerin korunması önemlidir (Frank, 1990).

Sement Çürüğü

Sement dokusunda çürük oluşabilmesi için kök yüzeyinin açıkta bulunması gerektiği görüşü genellikle kabul görmüştür. Bu durum yaşlılık nedeniyle dişetinde oluşan yıkıcı değişiklikler sonucunda görülmektedir. Ayrıca, bazı dişeti hastalıklarının dişeti cebi oluşumuna yol açması ve burada yer alan mikroorganizmaların sement çürüğünün oluşmasına etkisi olmaktadır.

Açıkta bulunan sement yüzeyinde, diş dış zarına benzer bir sement dış zarı olduğu düşünülmektedir. Sement çürüğünün başlangıç safhasında, bakteriler bu tabakayı eriterek geçmektedirler ve sement dış zarının çözülmesinin sonucunda, mikroorganizmaların sement üzerinde etkileri artmaktadır. Bu yolla oluşan çürük primer sement çürüğü olarak isimlendirilmektedir. Dentinde görülen bir çürük lezyonunun kök dentinine ulaşarak, retrograd olarak sement dokusunda yıkımına sebep olması yolula oluşan çürük, sekonder sement çürüğü olarak isimlendirilmektedir (Üçok, 2013).

Lokalizasyonlarına Göre Çürükler

Okluzal Çürükler

Literatürden elde edilen verilere göre posterior dişlerin okluzal yüzeyleri diş çürüklerine en yatkın alanlardır (Carvalho, Thylstrup Ekstrand, 1992). Fissürlerin tabanında mine dokusunun kalınlığının azaldığı bilinmektedir. Ayrıca fissürün tabanında, mine dokusunun yapısı da normalden farklıdır. Bu da diş çürüğünün daha kolay başlamasına neden olabilmektedir (Valera, Fernandes, Souza, Valera & Mondelli, 2005).

Arayüz Çürükleri

Pit ve fissür yüzeylerinin dışında mine yüzeylerinde görülebilen bir çürük türüdür. Dişlerde, bu lezyonlar, ara yüzeylerde temizlemenin iyi yapılmadığı veya anatomik engellerin olduğu yüzeylerde görülmektedir. Çürük lezyonları, gingival kontürü takip edecek şekilde bukkal ve lingual yüze doğru yayılabilmektedir. Arayüzde oluşan ilk çürük lezyonu üçgen şeklindedir. Üçgenin tabanı çürük lezyonunun başladığı minede, tavanı ise mine-dentin birleşimine doğru lokalize olmaktadır. Bu durumun, biyofilm içeriğindeki bakterilerin oluşturduğu asidin mine prizmalarını yönü boyunca yayılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Takahashi & Nyvad, 2008).

Düz Yüzey Çürükleri

Dişlerdeki aproksimal, bukkal, lingual/palatinal yüzeyler düz yüzey olarak ifade edilmektedir. Dişlerin kontakt yüzeylerinin altında kalan alan proksimal yüzey bir düz yüzeydir ve temizlemesi zor bir bölge olduğundan en sık ikinci çürük görülen bölgedir. Aynı zamanda fasiyal yüzde mekanik temizlik daha az olduğundan bu bölgelerde lingual yüzeye oranla daha fazla oranda çürük görülebilmektedir (Kidd, 2005).

Dişlerde ara yüzeylerdeki mine dokusunun fasiyo-lingual bölgesindeki diş etinin genellikle su, tükürük ve diş fırçaları ile temizlenmesi güçtür ve bu alanlar çürük oluşumu için ideal alanlardır. Bireylerde, bu alanlarda görülen çürük genellikle yüksek çürük aktivitesini göstermektedir (Loesche, 1986). Dişlerdeki yaygın düz yüzey çürüğünün başka bir çeşidi de radyasyon çürükleri ve biberon çürükleri (rampant caries) olarak sayılmaktadır (Takahashi & Nyvad, 2008). Radyasyon çürükleri, radyoterapi

gören hastaların dişlerinde oluşmaktadır. Dişlerde oluşmaları, radyasyon etkisiyle tükürüğün kalite ve kantitesinin değişmesine bağlanmaktadır. Radyoterapi ile tükürüğün temizleyici etkisi ortadan kalkmaktadır ve tükürük bakteriler için koruyucu görevini yerine getirememektedir. Tipik olarak radyoterapinin yol açtığı ağız kuruluğuna bağlı olarak oluşan çürükler ve dişlerin servikal kenarlarından başlamaktadır. Bu çürükler dişlerde tüberkül tepeleri, kesici kenarlar ve okluzal yüzeylerde de oluşabilmektedir. Radyoterapi sonucu gelişen ağız kuruluğuna bağlı çürüklerin önlenmesinde en etkili yöntem radyoterapi süresince topikal florür uygulanmasıdır. Ayrıca, bakteri plağının mekanik, kimyasal olarak uzaklaştırılması ve kişilerde iyi bir oral hijyen sağlanması ile çürükler kontrol altına alınmalıdır (Harorlı, vd., 2014).

Erken çocukluk çağı çürüğü (biberon çürükleri), kronik, geri dönüşümsüz, çok faktörlü ve enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Biberon çürükleri, yetmiş bir aylık veya daha küçük çocuklarda gözlenebilmektedir. Birden fazla sayıdaki dişte, kaviteli veya kavitesiz olarak oluşmaktadır. Ayrıca, dişlerde restorasyon yapılmasını gerektirebilmektedirler veya diş kaybına neden olabilmektedir (Qin, Li, Zhang & Ma, 2008). Ebeynlerinin sosyo-ekonomik durumu ve eğitim düzeyi, florür alma sıklığı ve ağız bakım alışkanlığı gibi faktörler de çocuklarda biberon çürüğünün oluşmasında etkilidir. Yüksek çürük risk grubundaki çocuklarda, çürük gelişimiyle annenin ağız bakım alışkanlığı, eğitim düzeyi ve ağızındaki kayıp diş sayısı arasında güçlü bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (Grytten, Rossow, Holst & Steele, 1988). Süt dişleri, biberon çürüklerinden hızlı bir şekilde etkilenmektedirler. Bu çürüklerden başlangıçta, üst keserler, daha sonra demineralizasyonun devam etmesi halinde de süt azıların vestibül ve okluzal yüzeyleri ve süt kaninlerin vestibül yüzeyleri etkilenmektedir. Ancak, dilin koruyucu ve temizleyici etkisi sebebiyle, alt kesici dişler genellikle etkilenmemektedir. Biberon çürüğü genellikle dişlerde bakteri plağının lokalizasyonu ile ilişkili olarak, dişlerin diş eti kenarına yakın olan bölgelerinde veya okluzal yüzeylerinde beyaz bir dekalsifikasyon alanı şeklinde başlamaktadır. Ayrıca, birincil çürükler diş eti kenarının etrafında, dişlerin ara yüzeyinde, palatinal yüzeyde ve ileri olgularda kesici kenarda da gözlenebilmektedir (Mısra, Tahmassebi & Brosnan, 2007).

Kök Çürükleri

Dişlerde, servikal bölgeye yakın kök yüzeyleri genellikle iyi temizlenememektedir. Bu durum bu bölgenin konkav yüzeyi ve mine bitimindeki pürüzlü alanların varlığından kaynaklanmaktadır (Zijngel, vd., 2010). Bireylerde yaşın artması ile birlikte dişeti çekilmektedir ve sonuçta kök yüzey çürükleri oluşmaktadır. Bu sebebe ek olarak, yaşlılarda tükürük akış hızının azalması, ağız bakımının ve bakım becerilerinin azalması kök yüzeyi çürüklerine neden olmaktadır. Kök yüzeyinde oluşan çürükler sıklıkla

semptom vermemelerine rağmen pulpaya oldukça yakındırlar. Bu sebeple kök yüzeyi çürükleri ilerleyicidir ve restorasyonları zor çürükler olarak bilinmektedirler. Kişilerde kök çürüğünün gelişimi için gerekli şartlar; uygun kök yüzeyi, bakteri ve fermente olabilen karbonhidrattan oluşmaktadır. Fermente olabilen karbonhidratların tüketilmesi ile birlikte s. mutans ve laktobasiller, bu besinleri aside dönüştürmektedir ve bu asit kök yüzeyinde demineralizasyonu başlatmaktadır. Kök çürüklerinde demineralizasyonun başladığı kritik pH değeri 6.2-6.4 dir ve bu değer mine dokusunda çürüğün başlamasına neden olabilen pH değerine oranla daha yüksektir. Dişlerde, kök yüzeyindeki mineral içeriği mine dokusunun mineral içeriğinin yaklaşık yarısı kadar olması nedeniyle kök yüzeylerinde demineralizasyon, mine dokusuna oranla iki kat daha hızlı ilerlemektedir (Featherstone, 1994).

İlerleme Hızlarına Göre Çürükler

İlerleme hızına göre çürükler; a) hızlı gelişen, b) yavaş gelişen, c) durgun çürük ve d) çürük markaları (iyileşmiş çürük) olarak sınıflanmaktadır (Cengiz, 1983). Hızlı gelişen çürüğün; sondla muayenede yumuşak olduğu hissedilmektedir. Rengi sarı veya açık kahverengi olarak görülmektedir. Pit ve fissürler girintili çıkıntılı bir yapıya sahip olduğundan dolayı plak tutulumuna ve çürük oluşumuna diğer diş bölgelerine göre daha elverişlidir. Bu bölgelerde meydana gelen çürükler genellikle hızlı ilerleme karakterine sahiptirler (Mjor, 2009, Kudiyrickal & Ivančaková, 2008).

Yavaş gelişen çürüğün; sondla muayenede sert olduğu tespit edilmektedir ve renginin de koyu kahverengi olduğu görülmektedir. Bu çürüklerin ilerlemesi, iyi bir oral hijyen sağlanması ve topikal florür uygulamaları ile durdurulabilmektedir (Mjor, 2009). Durgun çürükte, önce bir miktar ilerlemiş olan çürük değişen şartlar nedeniyle durmaktadır. Örneğin, bir aproksimal çürükte yandaki dişin çekilmesiyle yüzeyin temizleme olanakları artmaktadır böylece çürük ilerlemesi yavaşlamakta hatta durmaktadır. Şartların değişmesi çürüğün gelişim hızını değiştirmektedir. Çürük markaları ise, genellikle dişlerde aproksimal alanda, yeni başlamış çok yüzeyel bir çürüme alanının, tükürük apatitleri ile, atipik de olsa rekristalizasyonu olarak tanımlanmaktadır (Cengiz, 1983)

Tedavi Sonrası Çürükleri

Sekonder (İkincil) Çürükler

Yapılmış olan restorasyonun altında başlayan ve genellikle görsel muayene yöntemleri ile belirlenmesi güç olan çürüklerdir. Bu çürükler restorasyon ile diş sert dokuları arasındaki bağlantının bozulmasıyla oluşan mikrosızı nedeniyle oluşmaktadır (Yilmaz, Eyuboglu, Kocogullari & Belduz, 2006). Sekonder çürük oluşumu, genellikle, restorasyonun başarısızlığını düşündürmektedir. Klinikte, sekonder çürüklerin tespitinde

ısırtma tekniği (bitewing) ile elde edilen radyograflardan da sıklıkla yararlanılmaktadır (Bücher, Metz, Pitchika, Hickel & Kühnisch, 2015).

Rezidüel Çürükler

Diş preparasyonu esnasında kavitedeki çürüğün tam temizlenememesi sonucu oluşan çürüklerdir, klinik muayene esnasında dişlerde herhangi bir bulgu vermemektedirler. Kavitede enfekte ve remineralize olamayan dentinin kaldırılması, remineralize olabilen etkilenmiş dentin tabakasının ise korunması gerektiği görüşü günümüzde yaygın olarak kabul edilmiştir. Kavite preparasyonu esnasında önemli olan bu iki tabakanın doğru şekilde teşhis edilebilmesidir. Doğru teşhis edilemediği ve dişlere restorasyonun yapıldığı durumlarda; rezidüel çürüğün bakterilerle kontaminasyonu kesilirse ilerlemeyeceği savunulurken, zaman içerisinde diş ile restorasyon arasındaki boşluklardan mikroorganizmaların difüzyonu ile birlikte tekrar aktif olabileceği de düşünülmektedir (Borczyk, Piatowska & Krzemiński, 2006).

Diş Çürüğü Oluşumuna Etki Eden Risk Faktörleri

Diş hekimliğinde çürük riskinin belirlenmesi kavramı, 1980'li yılların başlarından günümüze kadar önemi giderek artan ve yüksek oranda ilgilenilen bir konu olmuştur. Birçok araştırmacı kişisel çürük riskinin önceden belirlenebileceği bir sistem oluşturmaya çalışmış ve bu amaçla farklı yöntemler uygulamıştır. Çürük riskinin değerlendirilmesinde kullanılan faktörler, etiyolojik ve etiyolojik olmayan faktörlerden oluşmaktadır. Etiyolojik faktörler; sahip olunan çürük durumu (DMFT), bireysel florür alınımları, tükürükteki bakteri seviyesi, beslenme alışkanlığı, yaş ve eğitim düzeyidir. Etiyolojik olmayan faktörler ise; kişinin sosyoekonomik faktörleri, sistemik durumu, tükürüğündeki kalsiyum ve fosfat düzeyi olarak sayılabilmektedir (Ömürlü 2016). Bir kişinin çürük riski, risk faktörünü etkileyen çeşitli değişkenler bulunduğu zamanla değişebilmektedir. Bireylerde, mine veya kök çürükleri için fiziksel ve biyolojik risk faktörleri; dişeti çekilmesi, immünolojik bileşenler, özel sağlık bakımı ihtiyacı ve genetik faktörleri içermektedir (Selwitz, Ismail & Pitts 2007, Featherstone, vd., 2003). Dişlerde çürük oluşumu, kişinin yaşam tarzı ile de ilgilidir ve kişinin kontrolü altındaki davranışsal faktörler etkilidir. Bu faktörler arasında kötü ağız hijyeni, yanlış beslenme alışkanlıkları, şeker içeren oral ilaçların sık kullanımı ve bebekleri beslemek için uygun olmayan yöntemlerin kullanımı sayılabilir. Çürük riskiyle ilgili diğer faktörler arasında maddi olanaksızlıklar veya sosyal statü, eğitim seviyesi, diş macunlarının kullanımı sayılabilmektedir (Selwitz, vd., 2007, Krol 2003).

Ağız Bakımı

Ağız hijyeni, diş yüzeyindeki bakteri plağının, ağız içerisindeki gıda kalıntılarının ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasını içeren bir pro-

sedür olarak tanımlanmaktadır. Ağız hijyeninin sağlanmasında, diş fırçası ve macunu, ara yüz fırçası, diş ipi ve ağız gargaraları kullanılmaktadır. Yeterli ağız bakımını gerçekleştiremeyen bireylerde karyojenik riskin yükseldiği ve dişlerde yeni çürük oluşumu için uygun bir oluşma ihtimalinin artabileceği bildirilmiştir (Reich, Lussi & Newbrun, 1999).

Tükürük

Tükürük, dişler ve onu çevreleyen biyofilm arasındaki ilişkiyi etkileyebilmektedir. Tükürüğün salgılanması, akış hızı ve bileşimi, konağın fizyolojik ve patolojik koşulları tarafından kontrol edilebilmektedir (Fejerskov, Kidd, Nyvad & Baelum, 2008). Tükürük mikroorganizmaların temel besin ihtiyaçları, karbonhidratlar ve peptitler için taşıyıcı görevi yapmasının yanında, antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellikler göstermektedir. Ayrıca, içerisinde bakterileri yıkıma uğratan lizozim, bakteri büyümesini baskılayan laktoferrin, glikoz metabolizmasını engelleyen laktoperoksidaz, staterin gibi enzimler ve musinler, immünglobulin A, G ve D gibi protein komponentleri bulunmaktadır. Bireylerdeki tükürüğün içeriğinin yanında, miktarının da çürük gelişimi açısından önemli olduğu söylenmiştir. Tükürük, mekanik temizleme özelliği sayesinde, besinlerin diş yüzeyinden uzaklaşmasını sağlamaktadır. Tamponlama kapasitesi ile de bakterilerin metabolizma ürünü olan asidi nötralize ederek pH' nın yükselmesini sağlamaktadır (Özcan, 2016). Sağlıklı bir dinlenme sırasındaki tükürüğün pH' ı 6,7-7,4 arasında dar bir aralıkta korunmaktadır ve tükürük etkin bir bikarbonat (HCO_3) tampon sistemi içermektedir (Fejerskov, vd., 2008). Dinlenme sırasındaki tükürükte, bikarbonat iyonunun konsantrasyonu yaklaşık 1 mmol/L'dir ve bu oran, stimülasyonda 50 mmol/L'nin üzerine çıkmaktadır. Ağız içerisinde bikarbonat iyonunun konsantrasyonu arttıkça, pH yükselmektedir ve tükürüğün tamponlama kapasitesi artmaktadır. Tükürük pH'ındaki ve tamponlama kapasitesindeki herhangi bir artış, diş yapısının remineralizasyonunu kolaylaştıracak ve ayrıca oral flora üzerinde de bir miktar etkiye sahip olacaktır. Spesifik olarak, asidürik mikroorganizmaların, özellikle karyojenik s. mutans' ın ve c. albicans' ın yayılmasını önleyebilecektir. Bu sebeplerden dolayı tükürük kalitesi veya akış hızı yeterli olmayan kişilerde çürük görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir (Nauntofte, Tenovuo & Lagerlof, 2003)

Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme alışkanlıklarının çürük sürecindeki rolü sistemik olmandan daha çok bölgeseldir. Gıdaların karyojenitesi, bileşenlerine bağlıdır ve çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Ağız içine alınan karbonhidratlar plak bakterileri tarafından farklı asitlere metabolize edilmektedir. Hayvan çalışmalarında, keklerde bulunan nişasta ve sakkaroz kombinasyonlarının, dişlerden temizlenmesinin güç olduğu ve bu gıdaların yüksek

oranda karyojen olduğu belirlenmiştir. Diş kök yüzeylerinin ise, nişastalı gıdaların oluşturabileceği demineralizasyona karşı oldukça duyarlı olduğu söylenmiştir (Reich, vd., 1999). Bir çalışmada, çürük oluşumunda bir gıdanın karyojenitesine ek olarak, tüketim şeklinin de büyük önem taşıdığını belirtilmiştir (Reich, vd., 1999, Schroder & Granath, 1983). Çürük oluşumunda alınan karbonhidrat miktarının, özellikle şekerin tek başına etken olmadığı, alım sıklığının da önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Literatürde, alınan şeker miktarının fissür çürükleri üzerinde gözle görülmüş bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Günümüzde düşük çürük insidansına sahip endüstriyel ülkelerde, kişi başına düşen şeker kullanımının azaltılması, çürük prevalansı üzerinde sadece küçük bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte beslenme alışkanlıklarından bağımsız olarak ağız hijyeni iyi olan küçük çocuklarda çürük artış hızı düşük bulunmuştur (Lim , vd., 2008). Aynı zamanda, yüksek şeker alımının, yalnızca ağız hijyeni zayıf olduğunda çürük görülme sıklığında artışa yol açtığı gözlenmiştir (Reich, vd., 1999, Lim , vd., 2008).

Gıdaların fiziksel yapısı, gıdaların dişle ne kadar süre temas edebileceğini belirlemektedir. Fermente olabilen karbonhidratların yapısı, gıdanın dişler üzerinde tutunma sürelerini doğrudan etkilemektedir. Bir çalışmada, gıdaların çözünürlük, viskozite ve yapışkanlık gibi fiziksel özellikleri değiştirilerek çürük oluşturma potansiyellerinin değiştirilebileceğini bildirmiştir (Schroder & Granath, 1983). Şekerli içecekler ve sütlerde bulunan şekerler dişlere sınırlı bir temas süresinde ve dişlere tutunmadan oldukça hızlı bir şekilde ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Ancak, şekerli içeceklerin, ağız içerisinde uzun süreler tutularak, ağızın bu içeceklerle çalkalanması, içeceğin yudumlanarak tüketilmeleri, şekerin dişlerle temas etme sürelerini arttırmaktadır ve bu içeceklerin çürük oluşturma potansiyellerini de aynı ölçüde arttırabilmektedir. Gıdanın yapışkan olması da, gıdanın ağızdan uzaklaştırılma sürelerini arttırdığından, gıdanın karyojenitesini etkilemektedir (Lim , vd., 2008). Şekerlerin ağız içerisinden temizlenme süreleriyle ilgili olarak, şekerin konsantrasyonu, şekerin enzimatik parçalanma, dişlere tutunma özelliği, yani, dişlerde kaldığı süre ve tükürük akışını arttırma özelliği gibi faktörlerin tümünün birden, şekerlerin dişlerle temas süreleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Alstad, Holmberg, Osterberg & Birkhed, 2008). Genellikle, karbonhidratlar simultane mekanizmalarla ağız içerisinden hızlıca temizlenmektedir. Bir çalışmada, bu temizlenmenin oldukça yavaş olabileceğini gösterilmiştir (Luke, Gough, Beeley & Geddes, 1997). Gıdanın ana öğün veya atıştırma-lık ara öğün, veyahut da tükürük akış hızının ve miktarının azaldığı gece saatlerinde tüketilmesinin de gıdanın karyojenik potansiyelini etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca, literatürde öğün aralarında alınan şekerli atıştırma-lıklar ve çürük deneyimi arasında bir bağlantı olduğunu bildirilmiştir (Weiss & Trithart, 1960).

Florür Maruziyeti

Topikal ve sistemik florür maruziyeti, çürük gelişimini önleyici ana faktörler arasında sayılmamaktadır, ancak çürük önleyici bir eylem olduğundan, genellikle çürük risk faktörlerine dahil edilmektedirler (Tinanoff, 1995). Literatürde genellikle diş çürüklerini önlemek için, sistemik florür alımından daha çok ağız ortamına, düzenli olarak, düşük bir miktarda florür alınmasının faydalı olduğu bildirilmiştir. Hem dişlerin sürme öncesi (sistemik) hem de sürme sonrası (topikal) dönemde florür etkili olsa da, sürme sonrası florür alımı tavsiye edilmektedir (Internationale, 1988, Groeneveld, Van Eck & Backer Dirks, 1990).

Dişlerde florürün etkisi üç mekanizma ile gerçekleşmektedir:

1. Demineralizasyonun inhibisyonu: Florür, mine hidroksiapatit kristaline dahil olmaktadır ve asitler karşısında minenin çözünürlüğünü azaltmaktadır.

2. Remineralizasyonun artırılması: Ağız boşluğunda bulunan düşük florür seviyeleri, çürük sürecinin erken aşamalarında tekrarlanan demineralizasyon ve remineralizasyon döngüleri sırasında remineralizasyonu arttırmaktadır.

3. Bakteriye enzimlerin inhibisyonu: Florür, fermente olabilen karbondhidratların karyojenik bakteriler tarafından asit üretmek için metabolize edildiği süreç olan glikolizini engellemektedir (Featherstone, 1999).

Florür kullanımının, dişlerdeki çürük lezyonlarını önleyebildiği veya durdurabildiği saptanmıştır. Ayrıca koruyucu mekanizması sayesinde, diş çürüklerinin önlenmesi ve tedavisinde daha konservatif yöntemlerin kullanımına olanak vermektedir. Literatürde, florürlü içme suyu ve yiyecek-içecekler; florürlü diş macunu ve ağız gargarası; topikal olarak diş hekimi tarafından uygulanan florür jelleri gibi çeşitli materyallerin diş çürüklerinin önlenmesinde önem taşıdığı rapor edilmiştir (Fontana & Zero, 2006).

Cinsiyet

Literatürde, çocukluk ve yetişkinlik döneminde kadınların, erkeklerden daha yüksek DMF indeks değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak, kadınların genel olarak ağız hijyenlerinin erkeklerden daha iyi olduğu ve erkeklere göre daha az diş eksikliğine sahip olduğu saptanmıştır. Kadınlarda, DMF indeks değerinin yüksek olmasının F (Dolgulu) komponentinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Bir başka deyişle, bu durumun ana nedeninin, kadınların daha yüksek sayıda çürük diş sayısına sahip olmalarından değil, diş bakımına daha fazla özen göstermelerinden ve tedaviye gitme sıklıklarının daha fazla olmasından olduğu bildirilmiştir (Reich, vd., 1999).

Yaş

Epidemiyolojik araştırmalarda, diş çürüğü prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir. Bireylerde, yeni sürmüş dişlerin, özellikle bu dişlere ait pit ve fissür bölgelerinin çürüğe daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bu durumun dişlerin, oklüzal düzleme ve karşıt dişlerle kapanış sağlanıncaya kadar temizlenmesinin güç olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Diş minesin olgunlaşması, çürüme olasılığının azalmasını sağlayabilmektedir. Bu nedenle çocuklarda dişlerin yeni sürdüğü dönem en fazla çürük riski taşıdığı dönem olarak görülmektedir (Reich, vd., 1999). Çocuklarda 1-2 yaş, 3-4 yaş, 5-7 ve 11-14 yaş gruplarında, çürük görülme riskinin artabileceği belirlenmiştir (Twetman & Garcia-Godoy, 2004). Ancak, yetişkinlerdeki ağız ortamı ve çürük oluşturunca risk faktörlerinin çocuklara göre dah sabit bir yapıya sahip olduğu belirlenmiştir (Kukleva, 1998). Yapılan çalışmalarda yetişkinlerde görülen çürük, dolgu ve çekilmiş diş sayısının fazla olmasının, ergenlik ve yetişkinliğin erken dönemlerinde artmış risk faktörlerinin ortadan kaldırılmamış olmasına bağlı olabileceği saptanmıştır (Powell, 1998).

Geçmiş Çürük Deneyimi

Geçmiş çürük deneyiminin, gelecekteki çürük gelişiminin en güçlü öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Güçlü öngörü yeteneği sağladığı için hem klinik uygulamada hem de çürük risk faktörleri araştırmalarında, diş hekimleri tarafından, günümüzde kullanılan en yaygın risk göstergesi olmaya devam etmektedir. Çocukların ve ergenlerin dahil edildiği çalışmalar, erken yaşta çürük lezyonları gelişen bireylerin ileri yaşlarda daha fazla çürük diş taşıma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Literatürde, annelerinde diş çürüğü bulunan çocuklarda çürük riskinde artış olduğu ve yetişkinlerde ise koronal çürük varsa kök çürüğü gelişme olasılığında artış bildirilmiştir (Fontana & Zero, 2006).

Önceki çürük deneyiminin hesaplanması metodu, hızlı, basit ve kaydetmesi kolay olduğu için, dental tahmin modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak yöntem, diş çürüklerine neden olan risk faktörlerini saptayamamaktadır. Bu nedenle hastanın çürük gelişimi riskini ortadan kaldırmaya veya değiştirmeye yönelik uygun önleyici stratejileri belirlemek için tek başına kullanılamamaktadır (Bratthall & Hänsel Petersson, 2005).

Düzenli Diş Hekimini Kontrolüne Gitme Sıklığı

Literatürde, diş hekimine rutin kontrol için düzenli olarak giden bireylerin, gitmeyen bireylere göre çürük riskinin düşük seviyede olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, diş hekimleri tarafından sağlanan tedavinin türü, kısmen hastanın ekonomik durumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, diş hekiminin akademik eğitimi, çürük oluşumunu

önleyici tedbirlere ait bilgisi ve modern tekniklerin kullanması da diş tedavisini etkileyen ek faktörler arasında yer almaktadır (Reich, vd., 1999). Ayrıca, diş hekiminin becerisinin, koruyucu tedavileri hastaya uygulamasının çürük görülme sıklığını etkilediği bildirilmiştir (Graves, Abernathy, Disney, Stamm & Bohannan, 1991).

Sosyo-Ekonomik Faktörler

Bireylerin sosyo-ekonomik durumunun, çürük prevalansı ile yüksek oranda ilişkili olduğu söylenmiştir. Diş çürükleri, sosyo-ekonomik düzeyi düşük bireylerde, yüksek olanlardan daha fazla oranda gözlenmektedir. Bu durumun tedavi maliyetiyle ilgili olmaktan çok üst sosyal sınıfın sağlığı ile daha fazla ilgili olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Diş çürüğü oluşumunda etkili ve en önemli sosyal faktörler arasında eğitim ve meslek yer almaktadır. Genellikle ebeveynlerin ağız bakımı, çocuklarının diş sağlığına yansımaktadır. Göçmenlerde beslenme ve diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler, özellikle daha fazla şekerli atıştırmalıkların alınması bu bireylerde çürük görülme sıklığının artmasına yol açabilmektedir (Reich, vd., 1999). Aynı ayrı büyütülen tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan araştırmalar, diş morfolojisi, konumu ve okluzyonu gibi faktörlerin, çürük oluşumunda, genetik faktörlerden önemli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, fırınlar, şeker ve çikolata fabrikaları ve şeker kamışı kesiciliği gibi sektörlerde çalışan kişilerin, diğer sektörlerde çalışanlara göre daha yüksek çürük prevalansına sahip olduğu saptanmıştır (Anaise, 1978).

Sonuç

Diş çürüklerinin tüm dünyada en sık rastlanan kronik hastalıklardan birisi olarak görüldüğü belirlenmiştir. Diş çürüklerinin oluşumunda beslenme, sosyoekonomik faktörler gibi dış etkenlerin etkili olmasının yanında tükürük, diş ile ilişkili faktörler de etkilidir. Bireylerde çürük oluşturan faktörlerin belirlenmesi ve önlenmesi, diş çürüklerinden korunması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Alstad, T., Holmberg, I., Österberg, T., & Birkhed, D. (2008). Associations between oral sugar clearance, dental caries, and related factors among 71-year-olds. *Acta Odontologica Scandinavica*, 66(6), 358-367.
- Anaise, J. Z. (1978). Prevalence of dental caries among workers in the sweets industry in Israel. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 6(6), 286-289.
- Axelsson, P. (2000). *Diagnosis and risk prediction of dental caries (Vol. 2)*. Chicago: Quintessence Publishing Company.
- Borczyk, D., Piątowska, D., & Krzemiński, Z. (2006). An in vitro study of affected dentin as a risk factor for the development of secondary caries. *Caries research*, 40(1), 47-51.
- Bratthall, D., & Hänsel Petersson, G. (2005). Cariogram—a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease. *Community dentistry and oral epidemiology*, 33(4), 256-264.
- Bücher, K., Metz, I., Pitchika, V., Hickel, R., & Kühnisch, J. (2015). Survival characteristics of composite restorations in primary teeth. *Clinical oral investigations*, 19(7), 1653-1662.
- Caldwell, R. C. (1970). Physical properties of foods and their caries-producing potential. *Journal of dental research*, 49(6), 1293-1298.
- Carvalho, J. C., Thylstrup, A., & Ekstrand, K. R. (1992). Results after 3 years of non-operative occlusal caries treatment of erupting permanent first molars. *Community dentistry and oral epidemiology*, 20(4), 187-192.
- Cengiz T. (1983). Endodonti (2. Baskı). İzmir, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi matbaası İzmir.
- Darling, A. I. (1961). The selective attack of caries on the dental enamel: Charles Tomes Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 21st July 1961. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 29(6), 354.
- Featherstone, J. D. (1994). Fluoride, remineralization and root caries. *American journal of dentistry*, 7(5), 271-274.
- Featherstone, J. D. (1999). Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*, 27(1), 31-40.
- Featherstone, J. D. (2008). Dental caries: a dynamic disease process. *Australian dental journal*, 53(3), 286-291.
- Featherstone, J. D., Adair, S. M., Anderson, M. H., Berkowitz, R. J., Bird, W. F., Crall, J. J., ... & Stewart, R. E. (2003). Caries management by risk assessment: consensus statement, April 2002. *Journal of the California Dental Association*, 31(3), 257-269.

- Fejerskov, O., Nyvad, B., & Kidd, E. (Eds.). (2015). Dental caries: the disease and its clinical management. John Wiley & Sons.
- Femiano, F., Femiano, R., Femiano, L., Jamilian, A., Rullo, R., & Perillo, L. (2016). Dentin caries progression and the role of metalloproteinases: an update. *Eur J Paediatr Dent*, 17(3), 243-7.
- Fontana, M., & Zero, D. T. (2006). Assessing patients' caries risk. *The Journal of the American Dental Association*, 137(9), 1231-1239.
- Frank, R. M. (1990). Structural events in the caries process in enamel, cementum, and dentin. *Journal of dental research*, 69(2_suppl), 559-566.
- Graves, R. C., Abernathy, J. R., Disney, J. A., Stamm, J. W. & Bohannon, H. M. (1991). University of North Carolina caries risk assessment study. III. multiple factors in caries prevalence. *J Public Health Dent*, 51, 134-43
- Groeneveld, A., Van Eck, A. A. M. J., & Dirks, O. B. (1990). Fluoride in caries prevention: is the effect pre-or post-eruptive?. *Journal of dental research*, 69(2_suppl), 751-755.
- Grytten, J., Rossow, I., Holst, D., & Steele, L. (1988). Longitudinal study of dental health behaviors and other caries predictors in early childhood. *Community dentistry and oral epidemiology*, 16(6), 356-359.
- Harorlı, A., Akgül, M., Yılmaz, B., Bilge, O., Dağistan, S., Çakur, B., ... & Süm-büllü, M. A. (2014). Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi. 1. baskı İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd Şti, 484-500.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F., & Flaitz, C. (2004). Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(3), 203-214.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F., & Flaitz, C. (2005). Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal of clinical pediatric dentistry*, 28(2), 119-124.
- Holmgren, C. J., Roux, D., & Doméjean, S. (2013). Minimal intervention dentistry: part 5. Atraumatic restorative treatment (ART)—a minimum intervention and minimally invasive approach for the management of dental caries. *British dental journal*, 214(1), 11-18.
- Internationale, F. D. (1988). Review of methods of identification of high caries risk groups and individuals. *Féd Dentaire Int Techn Rep No 31. Int Dent J*, 38, 177-189.
- Kidd, E. A. M., & Fejerskov, O. (2004). What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *Journal of dental research*, 83(1_suppl), 35-38.
- Kidd, E. A., & Fejerskov, O. (2016). Essentials of dental caries. Oxford University Press.

- Krol, D. M. (2003). Dental caries, oral health, and pediatricians. Current problems in pediatric and adolescent health care, 33(8), 253-270.
- Kudiyirickal, M. G., & Ivančáková, R. (2008). Early enamel lesion. Part II. Histomorphology and prevention. Acta Medica (Hradec Kralove), 51(3), 151-6.
- Kukleva, M. (1998). Prevention of dental caries on the first permanent molars with fluoride gel in the first year after eruption. Folia Medica, 40(4), 60-64.
- LeGeros, R. Z. (1991). 7. Calcium Phosphates in Dental Calculus and Dental Caries. In Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine (Vol. 15, pp. 130-153). Karger Publishers.
- Lim, S., Sohn, W., Burt, B. A., Sandretto, A. M., Kolker, J. L., Marshall, T. A., & Ismail, A. I. (2008). Cariogenicity of soft drinks, milk and fruit juice in low-income african-american children: a longitudinal study. The Journal of the American Dental Association, 139(7), 959-967.
- Loesche, W. J. (1986). Role of Streptococcus mutans in human dental decay. Microbiological reviews, 50(4), 353-380.
- Luke, G. A., Gough, H., Beeley, J. A., & Geddes, D. A. M. (1999). Human salivary sugar clearance after sugar rinses and intake of foodstuffs. Caries research, 33(2), 123-129.
- Misra, S., Tahmassebi, J. F., & Brosnan, M. (2007). Early childhood caries—a review. Dental Update, 34(9), 556-564.
- Mjör, I. A. (2009). Dentin permeability: the basis for understanding pulp reactions and adhesive technology. Brazilian dental journal, 20, 3-16.
- Nauntofte, B. (2003). Secretion and composition of saliva. Dental caries: the disease and its clinical management.
- Ömürlü, H. (2016). Erişkinlerde çürük risk değerlendirmesinin önemi. Türkiye Klinikleri, 2(1).
- Özcan, S. (2016). Diş Çürüğünün Tanımı Etiyolojisi ve İlerlemesi. türkiye klinikleri, 2(1).
- Powell, L. V. (1998). Caries risk assessment: relevance to the practitioner. The Journal of the American Dental Association, 129(3), 349-353.
- Qin, M., Li, J., Zhang, S., & Ma, W. (2008). Risk factors for severe early childhood caries in children younger than 4 years old in Beijing, China. Pediatric dentistry, 30(2), 122-128.
- Reich, E., Lussi, A., & Newbrun, E. (1999). Caries-risk assessment. International dental journal, 49(1), 15-26.
- Robinson, C. (1982). Alterations in the composition of permanent human enamel during carious attack. Demineralisation and remineralisation of teeth, 209-223.

- Schröder, U., & Granath, L. (1983). Dietary habits and oral hygiene as predictors of caries in 3-year-old children. *Community dentistry and oral epidemiology*, 11(5), 308-311.
- Schwendicke, F., Paris, S., & Tu, Y. K. (2015). Effects of using different criteria for caries removal: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of dentistry*, 43(1), 1-15.
- Selwitz, R. H., Ismail, A. I., & Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369(9555), 51-59.
- Songsiripradubboon, S., Hamba, H., Trairatvorakul, C., & Tagami, J. (2014). Sodium fluoride mouthrinse used twice daily increased incipient caries lesion remineralization in an in situ model. *Journal of dentistry*, 42(3), 271-278.
- Takahashi, N., & Nyvad, B. J. C. R. (2008). Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries research*, 42(6), 409-418.
- Tinanoff, N. (1995). Dental caries risk assessment and prevention. *Dental Clinics of North America*, 39(4), 709-719.
- Twetman, S., & Garcia-Godoy, F. (2004). Caries risk assessment and caries activity testing.
- Üçok, M. (2013). Sement Çürüğü. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 16 (1), 79-82.
- Valera, F. B., Fernandes, T. M. F., de Souza, R. E., Valera, R. C., & Mondelli, J. (2005). Morphometric analysis of the occlusal surface: the influence on the prevalence of carious lesions. *Salusvita Bauru*, 24, 301-8.
- Weiss, R. L., & Trithart, A. H. (1960). Between-meal eating habits and dental caries experience in preschool children. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 50(8), 1097-1104.
- Yıkılğan, İ. (2016). Diş çürüğü ve diş sert dokuları. *Türkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics*, 2(1), 5-8.
- Yilmaz, Y., Eyuboglu, O., Kocogullari, M. E., & Belduz, N. (2006). A one-year clinical evaluation of a high-viscosity glass ionomer cement in primary molars. *J Contemp Dent Pract*, 7(1), 71-8.
- Zijnge, V., Van Leeuwen, M. B. M., Degener, J. E., Abbas, F., Thurnheer, T., Gmür, R., & M. Harmsen, H. J. (2010). Oral biofilm architecture on natural teeth. *PloS one*, 5(2), e9321.

BÖLÜM 13

KANSER KAŞEKSİSİ: KAS ATROFİ BİYOBELİRTEÇLERİ

Diler US ALTAY¹

¹ Doç.Dr., Ordu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORDU, TÜRKİYE, surelid@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0465-8403

Giriş

Kanser Kaşeksisi

Kaşeksi kelimesi, Yunanca ‘kötü durum’ anlamına gelen ‘Kakos Hexis’ kelimesinden gelir. Kaşeksi, gastrointestinal sistem (GIS) ve akciğer kanseri (AK) tanılı kanser hastaları hariç, %80’inde geç evrelerde ortaya çıkar. Kaşektik kanser hastalarının, %20-30’u tümörün kendisinden ziyade kaşeksiden ölmektedir.

Kanser Kaşeksisi ise 2011 yılında, Fearon ve arkadaşları tarafından yağ kütlesi kaybı olsun veya olmasın, devam eden iskelet kası kütlesi kaybı ile karakterize, beslenme desteği ile geri döndürülemeyen, 6 aylık süre içerisinde vücut ağırlığında en az $>5\%$ ’lik bir kayıp gösteren, çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanmıştır [1]. Sarkopeni kas kütle veya kuvvetindeki kademeli yaşa bağlı kaybı ifade ederken; kaşeksi hastalık nedeniyle iskelet kası kaybı ile ilişkilidir.

Kanser kaşeksisi sürecinde hastalar tümörün kendisi ile uğraşmanın yanı sıra, kilo kaybı, anoreksi, istirahatte artan enerji harcaması, sistemik inflamasyon ve metabolik değişiklikler dahil birden fazla problem yaşarlar [2]. Yıkıcı bir durum olarak tanınmasına rağmen, kaşeksi halen çözüme kavuşmamış tıbbi bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Bu durum sendromun karmaşıklığından ve kısmen, durumu tanımlamak ve teşhis etmek için uygun kılavuzların bulunmamasından kaynaklanmaktadır.

Kanser Kaşeksisi Moleküler Mekanizmaları

Kanser kaşeksisinin moleküler mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Anormal metabolizma ve iştahsızlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem tümör hem de konak kaynaklı faktörlerin neden olduğu inflamasyon, zayıflama sürecinde merkezi gibi görünmektedir [3]. Bu hastalarda kas atrofisinin gelişimi, kas lifi büzülmesi ile gösterilen miyofibriler ve sarkoplazmik proteinlerde azalma, kas protein sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bununla birlikte, kanser kaşeksisinde kas atrofisinden sorumlu kilit oyuncular hala belirsizdir. Bu nedenle, kanser kaşeksisinin erken teşhisi ve klinik yönetimleri sınırlıdır.

Kanser Kaşeksisi Teşhisinin Zorlukları

Kaşeksi gelişimi tümörün doğasına, aşaması ve bölgesi, aynı zamanda bireyler arası varyasyonlar (genetik yatkınlık, başlangıç BMI ve vücut kompozisyonu, fiziksel aktivite, gıda alımı, komorbiditeler ve bağırsak mikrobiyotası)göre değişir [4-6]. Bu nedenle, heterojenliği ve net bir tanımın olmaması nedeniyle, kaşeksi tanısı genellikle zamanında yapılamaz. 2011 yılında Fearon ve arkadaşları kanser kaşeksisini düşük kashılıkla bağlantılı olarak vücut ağırlığı kaybına dayanan bir konsensüs tanımı ge-

tirdi [1]. Bununla birlikte, kas kütlesini ölçmek ve izlemek, birkaç nedenden dolayı zordur. Her şeyden önce, vücut ağırlığı kaybının aksine, iskelet kası kütlesi ölçümü, zaman içinde kas kütlesi değişikliklerini doğru bir şekilde değerlendirmemize izin vermeyen statik bir parametredir ve kas kütlesi genel popülasyonda son derece değişkendir. Kas kütlesini ölçmek ve izlemek oldukça zordur. Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması, DEXA (DXA)(Dual Energy X-ray Absorptiometry) veya biyoempedans kullanılmakta ancak iskelet kası ölçümleri erişilebilirlik, tekrarlanabilirlik, maliyet ve iritasyondan dolayı sınırlıdır. Kanser kaşeksisinin erken teşhis edilmesine duyulan ihtiyaç iskelet kası atrofi sürecini yansıtacak bir biyobelirteç arayışını desteklemektedir.

İlk olarak hem tümör hem de konak tarafından üretilen kas atrofisine sebep olabilecek moleküllere odaklanılmış ve bu süreçte tümör dokusu ve kas tarafından salınan moleküller potansiyel belirteç olarak tanımlanmıştır.

Kanser Kaşeksisinin İdeal Biyobelirteçleri

Kanser kaşeksisinin erken teşhisi için iskelet kası atrofi sürecini yansıtabilecek biyobelirteç arayışına sebep olmuştur. Böyle bir belirtecin klinik perspektifleri çoktur. Bakımın etkinliği tedavinin erken başlamasına bağlı olduğundan, bu tür biyobelirteçler erken teşhis ve etkili tedavinin yanı sıra bu tedavinin izlenmesine olanak sağlayabilir. Genel popülasyondaki kas kütlesinin aşırı değişkenliği göz önüne alındığında, kaşeksinin en iyi belirteci, iskelet kası kütlesinin bir belirtecinden çok kas erimesi sürecinin bir belirteci olmalıdır. Bu nedenle, başlangıçta yüksek kas kütlesi olan hastalarda ve düşük bir kaslılık düzeyine ulaşmadan önce bile, kas kaybı sürecinin önceden saptanmasına izin vermelidir. Ayrıca, iskelet kası erimesine yüksek oranda özgül olmalı ve enfeksiyonlar, immobilizasyon ve anti-kanser tedavileri gibi diğer eşzamanlı süreçlerden zayıf bir şekilde etkilenmelidir. Son olarak, ideal biyobelirteç, invaziv kas biyopsisi gerektirmeden dolaşımda kolayca ölçülebilir olmalıdır [7]. Kas kütlesi kaybı kanser kaşeksisini için önemli ve çoğunlukla hayatta kalma prognozunu belirler, şimdiye kadar açıklanan biyobelirteçlerin çoğunda kas erimesi sürecine odaklanmıştır. Bununla birlikte, inflamasyon ve anoreksiyanın kanser kaşeksi gelişimine katkısı vardır. Kanser kaşeksisinin biyobelirteç arayışında çoğunlukla kas atrofisinin araçlarına odaklanılmış olsa da, kas tarafından veya yağ dokusu tarafından dolaşıma salınan diğer moleküllerde bu süreci yansıtabilir ve bu nedenle potansiyel biyobelirteçler olarak kabul edilebilir. Bazı genetik belirteçlerde hastalığın tanımlanmasına katkıda bulunabilir.

İskelet kası

Yetişkinlerde, egzersiz gibi uyaranların yokluğunda kas kütlesi oldukça sabit kalır, böylece protein sentezi ve yıkımı dengede kalır. Ancak

kaşekside, protein sentezindeki bir azalma ya da protein yıkımındaki bir artıştan veya her ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklanması gereken kas atrofi meydana gelir [8]. Yoğun kas faaliyetli egzersizler, IGF1, bazı hormonlar ve amino asitler protein biyosentezini indükleyip, protein katabolizmasını baskılayarak kas artışına sebep olurlar. Yaşlılık, kanser kaşeksisi, fiziksel hareket azlığı, kötü ve yetersiz beslenme, yoğun metabolik ve mental stres, yetersiz ve kalitesiz uyku, kronik ve metabolik birçok hastalık kas kütlesi ve kuvvet kaybına yol açar [9].

Atrofi normal ebatlarda olan bir organın sonradan çeşitli nedenlere bağlı olarak küçülmesidir. Özellikle GIS, AC gibi zayıflamanın çok olduğu kanser kaşeksili hastalarda kas kaybı yani atrofi yüksek seviyededir. Atrofiye neden olan yollar ve moleküler mekanizmalar birbirinden farklılık gösterse de sonuç iskelet kası protein yükü ve kuvvetinin azalmasıdır [10].

2. Kanser kaşeksisinin kas atrofi biyobelirteçleri

Kanser kaşeksisinde değişmiş sitokin seviyeleri, kas anabolik ve katabolik genler arasındaki dengeyi yıkıma doğru yönlendirip kas proteinlerinin yıkımına neden olur. Sitokin aracılı sinyalleşme, kas katabolik genlerinin transkripsiyonel düzenlenmesi kaşekside kritik öneme sahiptir.

2.1. Proinflamatuvar sitokinler

Hem tümör hem de konak kaynaklı faktörlerin neden olduğu inflamasyon, kanser kaşeksisinin gelişiminde anahtar oyuncudur. Bu nedenle, birkaç çalışma, bu kas atrofi sürecinin biyobelirteçleri olarak Tümör Nekroz Faktörü α (TNF α) ve Interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin rolüne odaklanmıştır. TNF- α , 26 kDa transmembran proinflamatuvar sitokindir. TNF- α , akut inflamasyonda makrofajlar ve monositler tarafından üretilen ve hücre içi sinyal yollarını etkileyerek apoptoz ve nekroza neden olan inflamatuvar bir sitokindir. Ayrıca kansere ve enfeksiyona karşı dirençlidir, birçok biyolojik işlevi vardır ancak mekanizmaları karmaşıktır. Bu protein bazı enfeksiyonlara karşı direnç sağlarken, bazı patolojik komplikasyonlara aracılık ederek karşıt roller de oynar. Kilo kaybından sorumlu proinflamatuvar sitokin olan TNF- α reseptörleri kas, karaciğer ve yağ dokularında bulunur. Kasta protein yıkımını, karaciğerde protein sentezini ve glukoz üretimini artırır. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) enzimini inhibe ederek kanser kaşeksisinin gelişiminde rol oynar [11,12]. Biyolojik olarak aktif TNF- α 'nın kısa yarı ömrü ve çözünür reseptörlerle kompleks oluşumu, tayininde belirsizliğe neden olur. Interlökin-6 (IL-6), insanlarda 212 amino asit ve uygun formunda 183 amino asitten oluşan bir sitokindir. IL-6, biyolojik etkilerini IL-6 reseptörüne bağlanarak gösterir. Janus Aktifleştirilmiş Kinaz-Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü (JAK-STAT), sinyal yolunu aktive eder. Mekanizması leptin hormonuna benzer[13]. Hücre savunmasında merkezi rol oynayan, kara-

ciğerde akut faz proteinlerinin sentezini uyaran ve doku katabolizmasını tetikleyen çok işlevli bir sitokindir. Akut faz yanıtının oluşturulmasında güçlü bir etkiye sahip olmasına rağmen, aşırı ekspresyonu multipl miyelom, romatoid artrit, sedef hastalığı ve postmenopozal osteoporoz gibi bazı hastalıkların patolojisi ile ilişkilidir [14]. IL-6 , kanser kaşeksisinin erken evrelerinde yükselme hızı yavaşken, ölümden hemen önce hızlı bir şekilde pik yaptığı gösterilmiştir.

TNFa ve IL-6 farklı kanser kaşeksi hayvan modellerinde ve bazı tümör hücre hatlarında upregüle olmuştur [15-18]. Ayrıca, anti-TNFa veya anti-IL-6 antikorları, tamamen kas atrofisini tersine çevirmek için yeterli olmasa da, kaşeksi sırasında gözlenen kas proteolizindeki artışı ortadan kaldırılabılır. TNFa ve IL-6 konsantrasyonlarında sistemik bir yükseklik hayvanlarda kaşeksiye ve erken ölüme yol açabilir [19,20]. İnsanlarda, kanser kaşeksisinde dolaşımdaki TNFa'nın artması tartışmalıdır [21,22]. Ayrıca, dolaşımdaki TNFa seviyeleri kanser hastalarında sağ kalım ile ilişkili değildir ve anti-TNF ainfliximab gibi tedaviler, kas kaybını önlemede başarısız olmuştur. Dolayısıyla bu klinik veriler, TNFa'yı kanser kaşeksisinde ne kritik bir sürücü ne de kas kaybının bir biyobelirteci olarak desteklememektedir [23,24]. TNFa'nın aksine, IL-6'nın klinik anlamı, ilerlemiş kanser hastalarında hayatta kalmanın öngörücü bir faktörü olarak tanımlanmıştır [22, 25,26]. Bununla birlikte, kanser hastalarında dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin yükselmesi ile vücut ağırlığı kaybı arasındaki bağlantı, çalışmalar arasında değişkendir ve IL-6 ile düşük kaslılık arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Hayvan modellerinin aksine, IL-6'ya özgü bir monoklonal antikorla tedavinin anemi ve anoreksiya üzerinde yararlı etkileri vardır, kanser hastalarında yağsız kütle üzerinde net bir etkisi yoktur [27].

2.2. Transforming Büyüme Faktörü (TGF)- β aile üyeleri

Zhou ve ark. 2010 yılında tümör taşıyan fareleri proinflatuar sitokinlerin dolaşımdaki yüksek seviyelerine rağmen, Activin A ve Myostatin antagonisti ile tedavi ettiğini, kanser kaşeksisini tersine çevirip sağ kalımı önemli ölçüde uzattığını gösterdi [28].

2.2.1. Activin A

Activin ailesinin en bilinen üyesi olan Activin (Act) A, geniş bir doku yelpazesinde eksprese edilir. ActA, iskelet kası üzerinde ActIIB reseptörüne bağlanarak, kas atrofi gen programının aktivasyonuna yol açan bir etki gösterir [29]. Dolaşımda ya biyoaktif serbest formda ya da biyolojik aktivitesinin ana düzenleyicisi olan Follistatine bağlı olarak bulunur. ActA konsantrasyonları kanser, akut solunum sıkıntısı sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve inflamasyonla ilişkili birçok durumda çeşitli patolojilerde artmaktadır [30]. Birçok kanıt, kanser kaşeksisinde kas

atrofisinde ActA'nın olası rolünü belirlemiştir. İnhibin eksik fareler, dolaşımdaki yüksek ActA konsantrasyonlarıyla karakterize olup, ölüme yol açan bir iskelet kası kaybı sergiler [28]. Altta yatan bir hastalık veya tümör olmasa bile, lokal veya dolaşımdaki artmış ActA konsantrasyonları iskelet kası atrofisine neden olur. Ayrıca, IL-6'nın aksine, vücut ağırlığı kaybı dolaşımdaki ActA seviyelerinin yükselmesine yanıt olarak, kemirgenlerde esas olarak yağsız kütle kaybından kaynaklandığı gözlemlendi. Kanser kaşeksili hayvan modellerinde, dolaşımdaki ActA düzeylerinin arttığı ve çeşitli habis tümör dokularında ActA ekspresyonunun arttığı gösterildi. Kaşeksi, kas kütlesi ve işlevinde azalma ile karakterize dolaşımdaki yüksek ActA konsantrasyonları ile ilişkilidir. Lerner ve diğerleri, kanserde vücut ağırlığı kaybı olan hastaların ActA seviyelerinde yükselme bulmuşlardır [31]. Yüksek düzeyde ActA, farklı kanser türlerinde kötü sağ kalımın prognostik faktörüdür. Bu gözlemler birlikte ele alındığında, ActA'nın kanser kaşeksisi sırasında kas kaybının dolaşımdaki belirteci olabileceğini gösterir. Gerçi, kanser hastalarında kaşeksi belirteci olarak ActA'nın değerini doğrulamak için gelecekteki çalışmalar gerekli olacaktır. Bu hipotez özellikle çekici, çünkü ActA inhibitörleri şu anda klinik araştırma aşamasındadır.

2.2.2. Myostatin

Büyüme Farklılaşma Faktörü-8 (GDF-8) olarak da adlandırılan Myostatin (Mstn) ağırlıklı olarak iskelet kası tarafından üretilir ve kasın kendisine otokrin/parakrin etkili faktördür. Mstn, ActIIB reseptörüne bağlanarak kas büyümesi üzerinde ActA gibi engelleyici bir etkiye sebep olur [32,33]. İnsanlarda, kanser kaşeksisinde dolaşımdaki Mstn'nin rolü belirsizdir. Erken gözlemler kas kaybı ile karakterize yaşlanma, HIV enfeksiyonu ve kalp yetmezliği gibi durumlarda yüksek Mstn seviyeleri bildirmiş ve buna karşılık, son yapılan araştırmalar yaşlanma gibi azalmış iskelet kası kütlesi ile dolaşımdaki Mstn'de bir azalma göstermiştir. Breitbart ve ark., kilo kaybı olan kanser hastalarında, dolaşımdaki Mstn propeptit seviyelerinde bir düşüş gözlemlediler. Bu gözlemlerle uyumlu olarak, kanser kaşeksisi sergileyen hastaların, kaşeksisi olmayanlara kıyasla dolaşımdaki düşük Mstn seviyelerine sahip olduğunu ve Mstn seviyelerinin iskelet kası kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirttiler [34]. Bu çalışmalar arasındaki tutarlılığın olmaması, farklı Mstn formlarını (serbest veya propeptidi ile bağlanan) ve diğer TGF- β üyeleriyle olası bir çapraz reaktiviteyi saptayan çeşitli immünoanalizlerin kullanılmasıyla açıklanabilir. Ancak, büyük olasılıkla, bu veriler, dolaşımdaki Mstn'nin kanser kaşeksi gelişiminde önemli bir rol oynamadığını göstermektedir. Sonuç olarak, dolaşımdaki Mstn, kanser kaşeksi sırasında kas kaybını yansıtmıyor gibi görünüyor.

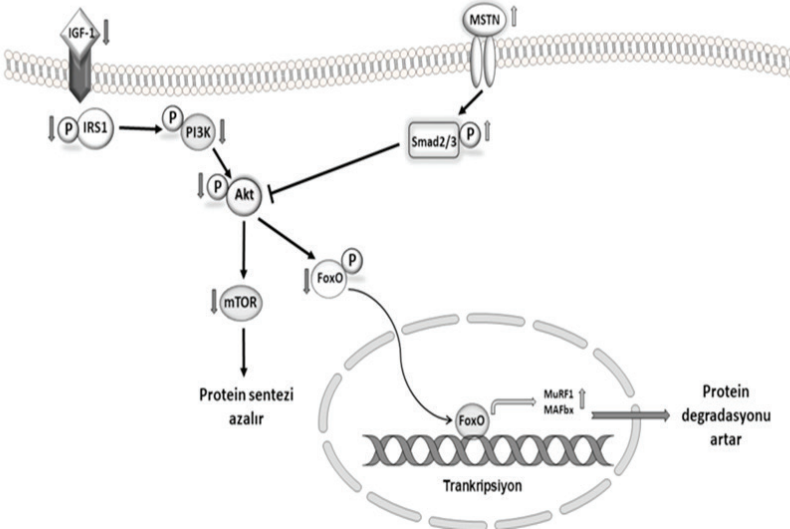
Genel olarak, çoğu kanser hastası anoreksiden (iştahsızlık) muzdariptir. Hatta yeterli beslenme desteği ilerleyici kilo kaybını tersine çevirmez.

Metabolik değişiklikler anoreksik ve kaşektik hastalar arasında farklılık gösterir.

2.2.2.1. Miyostatin-Smad2/3 Sinyal Yolağı

Miyostatin molekülünün reseptörü olan ActRIIB'ye bağlanması ile hücre içinde yere alan Smad2 ve 3 (mothers against decapentaplegic homolog) fosforilasyonla aktive olur ancak bu durum hücre içinde Akt'nin fosforile olmasını baskılar. Bu durum Akt-mTOR yolağının aktifleşmesini dolayısıyla protein sentezini engellemiş olur. Akt molekülünün fosforilasyonu önlediği için FoxO transkripsiyon faktörü de fosforile olamaz, m dolayısıyla, defosforile FoxO çekirdeğe kolaylıkla girerek, MuRF1 ve Atrogin 1 isimli iskelet kasına spesifik ubiquitin ligaz transkripsiyonunu sağlar.

Sonuç olarak Akt inaktif formu(defosforile) FoxO transkripsiyon faktörlerinin defosforilasyonuna ve çekirdekte buluna iskelet kas proteinlerinin degradasyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin inaktivasyonuna sebep olur. [35].



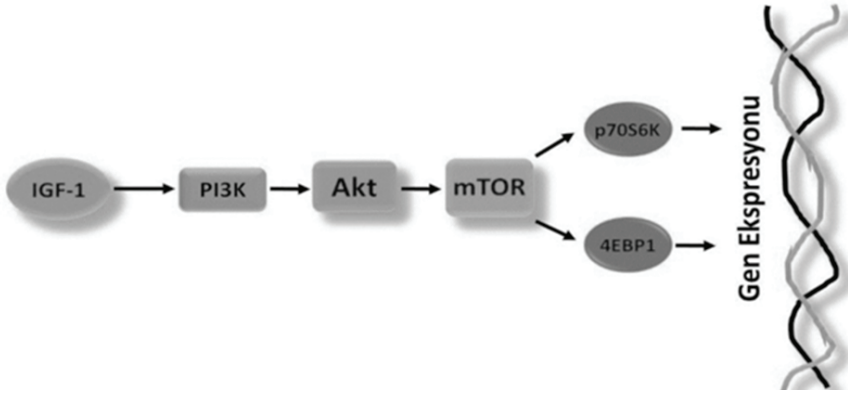
Şekil 1. Miyostatin-Smad2/3 Sinyal Yolağı.

Miyostatini aktive eden herhangi bir atrofi sinyali oluştuğunda, Smad2/3'ün fosforillenmesi protein yapım yolağının önemli moleküllerinden Akt'nin baskılanmasına neden olur. Akt'nin fosforilasyonunun azalması sadece protein yapımı için değil protein yıkımı açısından da önemlidir. Akt fosforilasyonu FoxO'ları fosforile ederek sitoplazmada kalmasını sağ-

lar. Yetersiz Akt fosforilasyonu, FoxO'ların defosforile olarak aktif forma geçmesini ve çekirdeğe geçişine neden olur. Böylece DNA'ya bağlanan FoxO'lar atrogenler olarak da adlandırılan MuRF1 ve MAFbx'in transkripsiyonunu artırır. Bütün bu süreçler sonunda protein yıkımı artar.

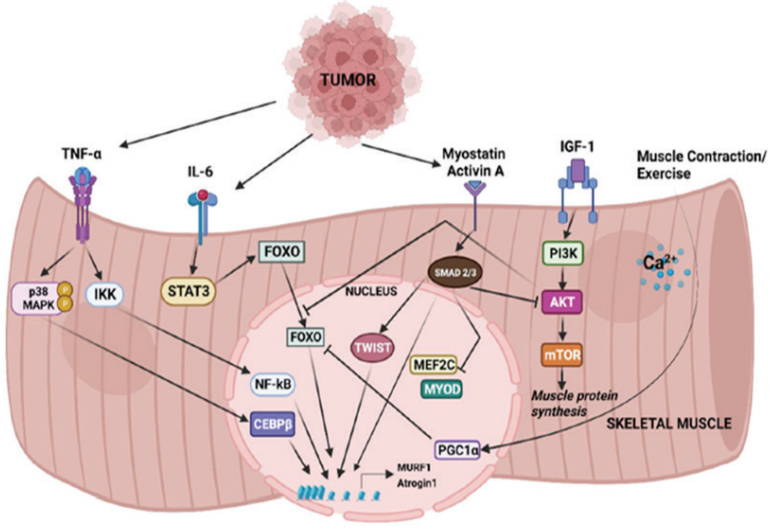
IGF1–PI3K–Akt–mTOR Sinyal Yolağı

Fizyolojik koşullar altında, insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1), iskelet kası anabolik yollar için son derece önemlidir. IGF-1'in hücre zarında yer alan reseptörüne bağlanması, Fosfoinositid 3-Kinaz(PI3K) aktivasyonunu ve böylece sinyalin hücre içerisine aktarılmasına neden olur



Şekil 2. IGF1–PI3K–Akt–mTOR Sinyal Yolağı. *IGF-1'in reseptörüne bağlanması protein yapım hızını kontrol eden Akt'nin fosforilasyonunu sağlar. Akt'nin, bu yolağın aşağı akımında bulunan mTOR'u fosforillemesi ile gen ekspresyonu ve protein yapımı artar.*

PI3K tarafından fosforillenen Akt, bu yolağın diğer bir elemanı olan mTOR'u aktifleştirerek protein yapım hızını artırır [36,37]. Kasa spesifik IGF-1 reseptörü inaktivasyonunun kas gelişimini negatif yönde etkileyerek kas lif sayısı ve çapında azalmaya neden olduğu [38], sistemik yolla verilen IGF1'in kas protein yapımını arttırdığı ve protein yıkımını baskıladığı bildirilmiştir [39].

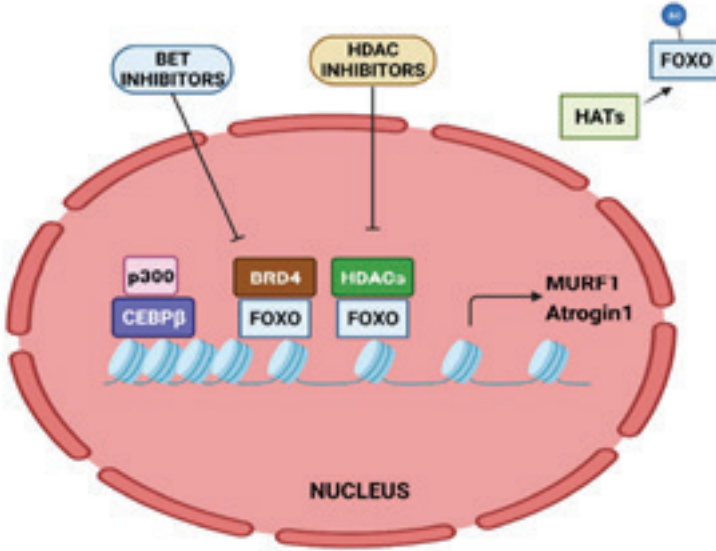


Şekil 3. İskelet kası kaybında transkripsiyonel yanıt.

Tümör hücrelerinden salınan sitokinler, MURF1 ve Atrogin-1'in ekspresyonuna yol açan bir dizi transkripsiyon faktörünü aktive eden sinyal yollarını tetikler. MURF1 ve Atrogin-1'in artan ekspresyonu, kas anabolik ve katabolik süreçlerde bir dengesizliğe neden olur. Çok sayıda kanıt, ubiquitin-proteazom sisteminin (UPS) kanser kaşeksisinde kas proteinlerinin bozulmasına dahil olduğuna sürekli olarak işaret etmektedir. İnsanlarda, artmış ubiquitin mRNA ekspresyonu ve artmış proteolitik aktivite mide kanseri kaşeksi hastalarının kasında belirgindir [40,41]. Bir dizi kaşeksi hayvan modeli de proteazomların artan aktivitesini göstermiştir [42]. Gerçekten de, proteazomların inhibisyonu, Tümör taşıyan farelerde MG132, kaşekside azalmaya yol açar.

3. Kas Katabolik Genlerinin Epigenetik Düzenlemesi

FOXO transkripsiyon faktörlerinin aktivitesi, epigenetik faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir.



Şekil 4. MURF1 ve Atrogin-1 transkripsiyonunun epigenetik regülasyonu.

MURF1 ve Atrogin-1'in FOXO ve CEBP tarafından transkripsiyonel aktivasyonu, epigenetik faktörler tarafından düzenlenir.

FOXO'nun p300-CBP asetiltransferaz tarafından asetilasyonu, nükleer lokalizasyonu önler ve transkripsiyonel aktivitesini azaltır [43]. HDAC1, FOXO aktivitesini artırarak, MURF1 ve Atrogin-1'in yüksek ekspresyonu ve kas atrofisine yol açar [44]. Bir HDAC inhibitörü olan Trichostatin A (TSA), kas erimesi karşı koyar. TSA tedavisi farelerde kısmen tip I ve tip II kas lifi kaybını önler. Ayrıca HDAC4, FOXO3 ile etkileşir ve deasetilasyona ve aktivasyonunu yol açar böylece farelerde denervasyon kaynaklı kas kaybını teşvik etmektedir.

Kas Atrofisinde Tedavi Yaklaşımları

Hem Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) hem de Amerikan Tıbbi Onkoloji Derneği (ASMO), kaşeksi semptomlarını gidermeyi amaçlayan multimodal bir yaklaşım önermektedir [45,46]. Bu model beslenme desteği yoluyla gıda alımını, yeterli enerji ve besin alımını sağlamayı, farmakolojik müdahale yoluyla katabolik değişiklikleri en aza indirmeyi, kas eğitimini desteklemeyi ve kanser kaşeksisini yönetmek için psikolojik ve sosyal destek sunmayı içermektedir. Vücut kütlelerinin %40'tan fazlası iskelet kası ile kaplıdır. Kanser hücreleri tarafından yüksek glukoz tüketimi, iskelet kasını feda ederek ve diğer kritik organları korumak için doğal bir tepki olarak kas kaybına neden olabilir. Kasın kontraktıl birimleri olan miyofibrillerin yıkımı, kas gücünün ve kütlelerinin azalmasına yol açar. Son

araştırmalar, dolaşımdaki aktivin A ve GDF15 düzeylerinin fare modelleri ve insan kanser hastaları arasında benzer olduğunu göstermektedir, bu da bu sinyal ağlarını hedeflemenin faydalı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, inhibitörleri kullanarak inflamatuvar sitokinleri ve bunlarla ilişkili yolları hedef alan preklinik çalışmalar henüz umut verici sonuçlar vermemiştir. Kaşekside iskelet kası katabolizmasının üstesinden gelebilmek için inflamatuvar sitokin inhibitörlerinin ötesine bakılması gerektiği giderek daha belirgin hale geliyor. PI3K-AKT-mTOR sinyali dahil olmak üzere kas anabolik yollarının etkinleştirilmesi, kaşekside kas kütlesini artırmak için potansiyel bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, olumsuz tarafı, AKT-IGF sinyali, tümör büyümesini destekleyebilir kanser tedavisi uygulamalarında dikkatli olunmalıdır. Kaşeksi, altta yatan somatik mutasyonlar olmadan diferansiyel gen ekspresyonunu içerdiğinden, epigenetik, kanser kaşeksi patolojisinde çok önemli bir rol oynayabilir. Anahtar sinyal yollarının aşağısındaki transkripsiyonel yanıtı anlamak, etkili terapötik müdahaleler için potansiyel hedeflerin tanımlanmasına yol açabilir.

KAYNAKLAR

- [1] K. Fearon, et al., Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus, *Lancet Oncol.* 12 (5) (2011) 489–495.
- [2].Fearon, K.C.H. Cancer Cachexia: Developing Multimodal Therapy for a Multidimensional Problem. *Eur. J. Cancer* 2008, 44,1124–1132.
- [3].N. Johns, N.A. Stephens, K.C. Fearon, Muscle wasting in cancer, *Int. J. Biochem.Cell Biol.* 45 (10) (2013) 2215–2229.
- [4] K.C. Fearon, D.J. Glass, D.C. Guttridge, Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways, *Cell Metab.* 16 (2) (2012) 153–166.
- [5] N. Johns, N.A. Stephens, K.C. Fearon, Muscle wasting in cancer, *Int. J. Biochem.Cell Biol.* 45 (10) (2013) 2215–2229.
- [6] L.B. Bindels, N.M. Delzenne, Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45 (10) (2013) 2186–2190.
- [7].Loumaye A, Thissen JP. Biomarkers of cancer cachexia.*Clin Biochem.* 2017 Dec;50(18):1281-1288.
- [8].Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev.* 2009 Apr;89(2):381-410.
- [9].Polge C, Heng AE, Combaret L, et al. Recent progress in elucidating signaling proteolytic pathways in muscle wasting: potential clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23 Suppl 1:S1-5.
- [10].Akin S, Ozerklig B, Turkel I, et al. The molecular mechanisms regulating skeletal muscle mass. *Turk J Sports Med.* 2019;54(2):133-42.
- [11].Tisdale, M.J. 2009. “Mechanisms of Cancer Cachexia”, *Physiol Rev*, 89, 381–410.
- [12].Camps, C., Iranzo, V., Bremnes, R.M., Sirera, R. 2006. “Anorexia–Cachexia syndrome in cancer: Implications of the ubiquitin–proteasome pathway”, *Support Care Cancer*, 14, 1173–1183
- [13].Ernst, M, Jenkins, B.J. 2004. “Acquiring signalling specificity from the cytokine receptor gp130”, *Trends Genet*, 20(1), 23-32.
- [14].Simpson, R.J., Hammacher, A., Smith, D.K., Matthews, J.M., Ward, L.D. 1997. “Interleukin-6: structure-function relationships”, *Protein Sci* 6,929-955.
- [15] X. Zhou, et al., Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism eads to prolonged survival, *Cell* 142 (4) (2010) 531–543.
- [16] L. Tessitore, P. Costelli, F.M. Baccino, Humoral mediation for cachexia in tumourbearing rats, *Br. J. Cancer* 67 (1) (1993) 15–23.
- [17] P. Costelli, et al., Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model, *J. Clin. Invest.* 92 (6) (1993) 2783–2789.
- [18] J.L. Chen, et al., Differential effects of interleukin-6 and activin A in the development of cancer-associated cachexia, *Cancer Res.* (2016).
- [19] M. Llovera, et al., Anti-TNF treatment reverts increased muscle ubiquitin

- gene expression in tumour-bearing rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221 (3) (1996) 653–655.
- [20] J.P. White, et al., The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse, *PLoS One* 6 (9) (2011) e24650.
- [21] J. Pfitzenmaier, et al., Elevation of cytokine levels in cachectic patients with prostate carcinoma, *Cancer* 97 (5) (2003) 1211–1216.
- [22] M. Grim-Stieger, et al., Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin- 6 and their correlation with body mass index, weight loss, appetite and survival rate—preliminary data of Viennese outpatients with metastatic cancer during palliative chemotherapy, *Eur. J. Cancer Care* 17 (5) (2008) 454–462.
- [23] S.Y. Suh, et al., Interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts survival in patients with advanced cancer, *Support Care Cancer* 21 (11) (2013) 3071–3077.
- [24] A. Jatoi, et al., A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9), *Lung Cancer* 68 (2) (2010) 234–239.
- [25] S.Y. Suh, et al., Interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts survival in patients with advanced cancer, *Support Care Cancer* 21 (11) (2013) 3071–3077.
- [26] A.G. Moses, et al., Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: relationship to acute phase response and survival, *Oncol. Rep.* 21 (4) (2009) 1091–1095.
- [27] T.J. Bayliss, et al., A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer, *Expert. Opin. Biol. Ther.* 11 (12) (2011) 1663–1668.
- [28] X. Zhou, et al., Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival, *Cell* 142 (4) (2010) 531–543.
- [29] Y. Xia, A.L. Schneyer, The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function, *J. Endocrinol.* 202 (1) (2009) 1–12.
- [30] K. Harada, et al., Serum immunoreactive activin levels in normal subjects and patients with various diseases, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81 (6) (1996) 2125–2130.
- [31] L. Lerner, et al., MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia, *J. Cachex. Sarcopenia Muscle* (2015).
- [32] A.C. McPherron, A.M. Lawler, S.J. Lee, Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member, *Nature* 387 (6628) (1997) 83–90.
- [33] A.U. Trendelenburg, et al., Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size, *Am. J. Phys. Cell Phys.* 296 (6) (2009) C1258–70.

- [34]A. Breitbart, et al., Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients, *PLoS One* 8 (11) (2013) e80454.
- [35]. Allen DL, Unterman TG. Regulation of myostatin expression and myoblast differentiation by FoxO and SMAD transcription factors. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C188-99.
- [36]. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Febs: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. 2013.FEBS J. 280:4294-314.
- [37]. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skeletal Muscle.* 2011;24;1(1):4.
- [38]. Mavalli MD, DiGirolamo DJ, Fan Y, et al. Distinct growth hormone receptor signaling modes regulate skeletal muscle development and insulin sensitivity in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(11):4007-20.
- [39]. Zdanowicz MM, Moyse J, Wingertzahn MA, et al. Effect of insulin-like growth factor I in murine muscular dystrophy. *Endocrinology.* 1995;136(11):4880-6.
- [40].Khal, J.; Hine, A.V.; Fearon, K.C.H.; Dejong, C.H.C.; Tisdale, M.J. Increased Expression of Proteasome Subunits in Skeletal Muscle of Cancer Patients with Weight Loss. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005, 37, 2196–2206.
- [41]. Bossola, M.; Muscaritoli, M.; Costelli, P.; Grieco, G.; Bonelli, G.; Pacelli, F.; Rossi Fanelli, F.; Doglietto, G.B.; Baccino, F.M. Increased Muscle Proteasome Activity Correlates with Disease Severity in Gastric Cancer Patients. *Ann. Surg.* 2003, 237, 384–389.
- [42].Khal, J.; Wyke, S.M.; Russell, S.T.; Hine, A.V.; Tisdale, M.J. Expression of the Ubiquitin-Proteasome Pathway and Muscle Loss in Experimental Cancer Cachexia. *Br. J. Cancer* 2005, 93, 774–780.
- [43].Senf, S.M.; Sandesara, P.B.; Reed, S.A.; Judge, A.R. P300 Acetyltransferase Activity Differentially Regulates the Localization and Activity of the FOXO Homologues in Skeletal Muscle. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 2011, 300, C1490–C1501.
- [44].Beharry, A.W.; Sandesara, P.B.; Roberts, B.M.; Ferreira, L.F.; Senf, S.M.; Judge, A.R. HDAC1 Activates FoxO and Is Both Sufficient and Required for Skeletal Muscle Atrophy. *J. Cell Sci.* 2014, 127, 1441–1453.
- [45]. Roeland, E.J.; Bohlke, K.; Baracos, V.E.; Bruera, E.; Del Fabbro, E.; Dixon, S.; Fallon, M.; Herrstedt, J.; Lau, H.; Platek, M.; et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 2438–2453.
- [46]. Arends, J.; Strasser, F.; Gonella, S.; Solheim, T.S.; Madeddu, C.; Ravasco, P.; Buonaccorso, L.; de van der Schueren, M.A.E.; Baldwin, C.; Chasen, M.; et al. Cancer Cachexia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open* 2021, 6, 100092.



BÖLÜM 14

MELATONİN HORMONU VE BU HORMONUN DIŞI ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Gözde Cansu GELEN¹, Sevda ELİŞ YILDIZ²

1 Yüksek lisans Öğrencisi, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-5403-0980

2 Prof. Dr. Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3585-6648

1. GİRİŞ

Melatonin epifiz bezi tarafından salgılanan ve birçok vücut fonksiyonunun, sirkadiyen ve mevsimsel ritimlerin düzenlenmesinde rol aldığı bilinen bir hormondur (Cipolla-Neto & Amaral, 2008). Bu hormon geceleri epifizden ritmik olarak salınır (Pevet, 2002). Salınımı geceye göre düzenlendiğinden salgılanması dış fotoperiyodun iç yansıması ile gerçekleşir (Pevet & Challet, 2011). Melatonin ayrıca “karanlık hormonu” olarak da adlandırılır. Melatonin epifiz bezi dışında lakrimal bez, retina, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerden sentezlendiği ancak bu sentezin plazma melatonin düzeyine etkisinin çok az olduğu saptanmıştır (Bubenik, 2002; Slominski et al., 2005; Carrillo-Vico et al., 2004; Cardinali & Rosner, 1971). Melatoninin ana sentez yeri pinealositlerdir ve bu hücrelerde triptofandan sentezlenir (Berson et al., 2002, Simoneaux & Ribelayga, 2003). Saat 19.00-20.00 civarında melatonin salgısı artmaya başlar, gece 02.00-04.00 arasında en yüksek noktasına ulaşır ve sabah gün ışığının artmasıyla 07.00 ile 09.00 arasında azalmaya başlar (Ölmez, 2002; Sack et al., 1998; Çam & Erdoğan 2003). Melatonin vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemede yer alır. Sirkadiyen ritim (biyoritm) üzerinde etkilidir. Ayrıca üreme sistemi, hücrelerimizin yenilenmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, anti kanserojen, antioksidan, yaşlanma karşıtı ve üreme sistemi üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri vardır (Cipolla-Neto et al., 2022).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pineal (Epifiz) Bezinin Anatomik Yerleşimi ve Yapısı

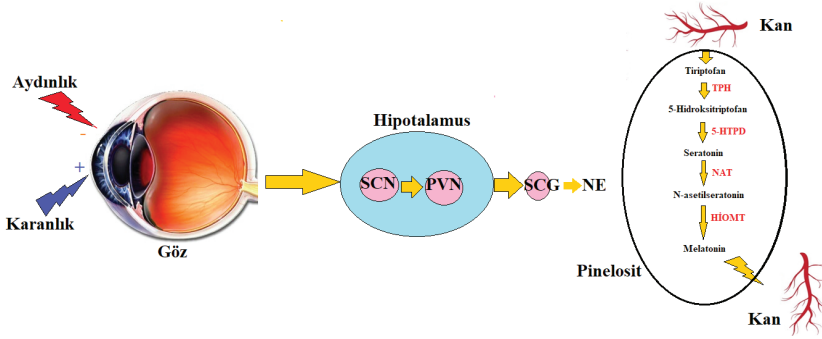
Pineal bezi diğer bir ismiyle epifiz bezi insanlarda ventrikulus tertiusun hemen arkasında mesensefalonun superior kollikulusları arasındaki bölgede bulunan ve yaklaşık 100-200 mg ağırlığında olan vücudun en küçük endokrin bezidir (Reiter, 1981). Bu bez ilk olarak Bergamalı Galen tarafından milattan sonra 130-200 yılları arasında bulunmuştur. Yapısının koni şeklinde olması sebebi ile çam kozalağı anlamına gelen pinealis ismi verilmiştir (Zrenner, 1985). Epifiz bezi bulunduğu bölge itibari ile en fazla kan damarı bulunduran yapıdır. Epifiz bezi çocukluk döneminde büyük olmasına rağmen yaş ilerledikçe özellikle 20’li yaşlardan sonra bez kalsifiye olarak küçülür ve görevini bu şekilde devam ettirir (Sumida et al., 1996). Daha sonradan yapılan çalışmalarda epifiz bezi psikofizyolojik işlevleri düzenleyen organ olarak tanımlanmıştır (Macchi & Bruce 2004; Gheban et al., 2019). Epifiz bezi esas olarak pinealosit denilen hücreleri bulundurur ayrıca makrofajlar, interstisiyel hücreler ve nöronlarda vardır (Brzezinski 1997). Lerner et al., (1958) kurbağalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada sentezlenen bir molekülün kurbağa derisinde melanin pigmenti bulunduran melanoforlarda renk değişikliğine neden olduğunu ve bu mo-

lekülün seratoninden sentezlendiğini belirlemişlerdir. Bu nedenle bu moleküle melanafor ve seratonin kelimelerinden türeterek melatonin adını vermişlerdir (Çam & Erdoğan, 2003; Hardeland et al., 2006). Sonradan yapılan çalışmada epifiz bezinden melatonin hormonu dışında tirotropin serbesleştirici hormon (TRH), somatostatin, histamin, dopamin, seratonin ve luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) salındığı da belirlenmiştir (Brzezinski, 1997).

2.2. Melatoninin Hormonunun Sentezi

Melatonin hormonu esas olarak epifiz bezinde bulunan pinelositlerde üretilmektedir. Ayrıca melatonin sentezi için gerekli enzimlerin suprakiazmatik nükleus, retina ve ince bağırsakta bulunduğu belirlenmiştir. Bu nedenle epifiz bezi vücuttan çıkarılacak olsa bir miktar melatonin sentezinin olduğu rapor edilmiştir. Ancak en fazla üretiminin olduğu yer pine-lasit hücreleridir. Bu hücrelerde melatonin sentezi aydınlık ve karanlığa göre değişiklik göstermektedir. Melatonin hormonunun gündüz saatlerinde kanda 0-20 pg/dl düzeyinde olduğu geceleri ise 50-200 pg/dl olduğu belirlenmiştir (Çam, 2003). Bu hormonun salınımını düzenleyen en önemli faktörün aydınlık veya karanlık ortam olması olduğu belirlenmiştir. Aydınlık ortamda melatonin sentezi baskılanırken karanlık ortamda melatonin salınımı artmaktadır. Bu hormonun aydınlık ve karanlık ortamda sentezlenme mekanizmasında retina ile olan ilişkisi rol oynamaktadır. Retinanın fotoreseptörlerinden kaynaklanan retinohipotalamik innervasyonu bu hormonun salınımını düzenler. Retinohipotalamik innervasyon suprakiazmatik nükleusa ulaşır. Bu uyarı dalgası servikal gangliyon aracılığı ile postganliyonik sempatik liflerle pineal beze iletilir (Reiter, 1981). Burada sempatik sinir uçlarından salınan nörepinefrin pinelositlerde melatonin sentezini tetikler. Aydınlık ortamda inhibe olan bu sistem karanlık ortamda aktive olmaktadır (Brzezinski, 1997). Bu uyarı dalgası pinelositlere ulaşınca daha önceden besinlerle alınan ve kanda bulunan triptofan pinelosit hücresi içerisine alınır. İçeri alınan triptofan burada bulunan triptofan hidroksilaz enzimi ile 5- hidroksitriptofa dönüştürülür, 5-hidroksitriptofan aromatik-L- aminoasid dekarboksilaz ile birlikte 5- hidroksitriptamin (serotonin)'e dönüştürülür. Serotonin ise N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile N-asetil serotonine dönüştürülür ve hidroksiindol-o-metil transferaz etkisiyle N-asetil-5 metolsitriptamine'e dönüşerek melatonin sentezi tamamlanmış olur (Brzezinski, 1997). Sentezi tamamlanmış melatonin hormonu pinelositlerde depolanmadan etrafında bulunan kan damarlarına verilir. Melatonin hormonu lipitlerde çözünme yeteneğinin yüksek olması sebebi ile hemen dokulara yayılır. Ayrıca %70 oranında plazma proteinlerinden olan albümine bağlı olarak taşınır. Hedef hücrede reseptörlerine bağlanarak etki eder. Etkisini tamamladıktan sonra başlıca karaciğer olmak üzere bir miktar böbrekte metabolize edilir ve vücuttan uzaklaştırılır.

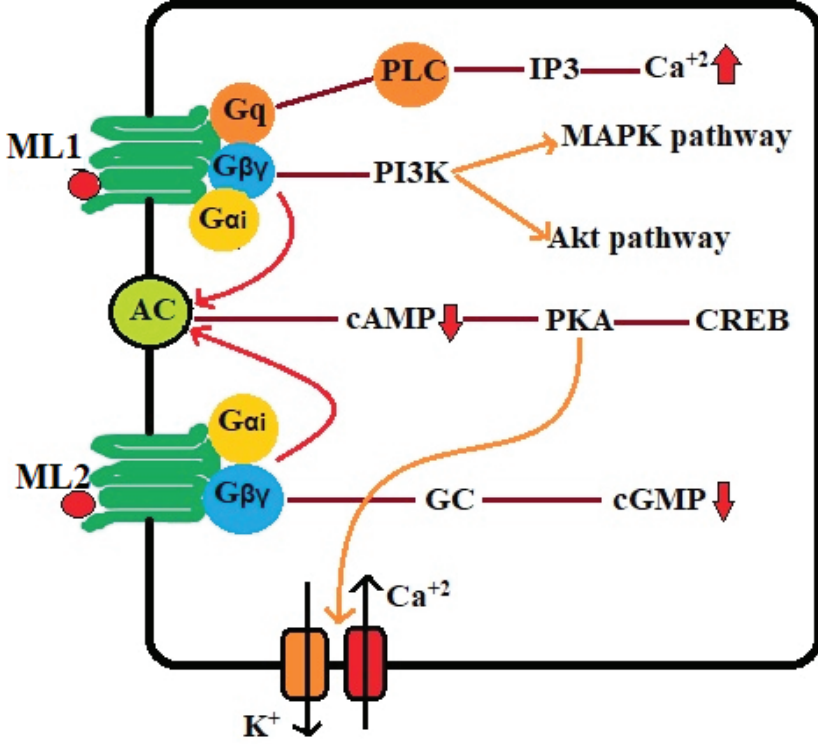
Melatonin hormonu karaciğerde 6-sülfatoksimeatonin'e dönüştürülerek böbrekler aracılığı ile atılır (Brzezinski, 1997). Melatonin hormonunun ayrıca memelilerin beyin omurilik sıvısında kandakilere eşdeğer seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Yine bazı çalışmalarda melatonin sperm, amniyotik sıvı ve anne sütünde bulunduğu belirtilmiştir (Cagnacci, 1996; Martin et al., 1992). Ayrıca insanların kemikiliği, bağırsak ve retina melatonin olduğu vurgulanmıştır. Böylece melatoninin merkezi etkilerine ilaveten lokal etkileri ile bölgesel fizyolojik işlevleri düzenlediği düşünülmektedir (Cagnacci, 1996; Nelson & Drazen, 1998).



Şekil 4. Melatonin hormonu sentezinin moleküler mekanizması (Simoneaux et al., 2003; Gelen et al., 2022)

2.3. Melatonin Reseptörleri

Melatonin hormonunun hedef dokudaki reseptörlerine bakıldığında ML1 ve ML2 olmak üzere temelde 2 adet reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler özellikle retina, hipofiz, beyin, eritrosit, lökosit, endometrium, plasenta, gastrointestinal sistem, tiroid bezi, ovaryum/granüloza hücre, miyometrium ve timus gibi çeşitli doku, hücre ve organlarda bulunmaktadır (Ekmekcioglu, 2006). Ayrıca bir çalışmada insan fetusunda melatonin reseptörlerinin yaygın olduğu ve fetal pinealosit, 26. gebelik haftasından sonra melatonin sentezleme yeteneklerinin olduğu belirlenmiştir (Macchi & Bruce, 2004). Bu reseptörler uyarıldığında spesifik cevaplar ortaya çıkmaktadır. Örneğin lökositlerin uyarılması sonucu immun cevap, gastrointestinal sistemde sindirim, emilim, tiroid bezinde hormon salınımı, endometriumda vasodilatasyon, beyinde dopamin salınımı gibi cevaplar oluşmaktadır. ML1 ve ML2 reseptörlerinin melatonin hormonu tarafından uyarılması ile hücre içerisinde fosfolipaz-C, inozitol trifosfat, adenilat siklaz, siklik AMP, guanil siklaz ve bunlara bağlı çeşitli ikincil haberciler aktive edilerek hücresel yanıt oluşmaktadır (Macchi & Bruce, 2004).



Şekil 5. Melatonin hormonunun hedef hücredeki reseptörleri ve etkisinden sorumlu ikincil haberciler (Masana & Dubocovich. 2001, Gelen ve ark. 2022).

2.4. Melatonin Hormonunun Fizyolojik Etkileri

Yapılan çeşitli çalışmalar (Kawashima et al., 1987; Simko, 2012), neticesinde melatonin hormonunun organizmada çeşitli fizyolojik etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Bu fizyolojik etkiler arasında sirkadiyen ritmin, kan basıncının ve immün sistemin (Kawashima et al., 1987; Simko, 2012), endokrin sistemin kontrol edilmesi, antioksidan etki, (Erlich, 1985) kardiyovasküler sistemi uyarma (Tengattini et al., 2008; Veneroso et al., 2009) ve nörodejeneratif hastalıkları iyileştirme etkileri mevcuttur. Bahsedilen etkilerin yanında melatonin ayrıca kanser, termoregülasyon, osteoporoz, ve apoptozis üzerine çeşitli etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Öztürk et al., 2003; Öztekin et al., 2006; Srinivasan, 2006; Homolak et al., 2018; Turgut et al., 2002).

2.5. Melatoninin Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Yapılan bir çalışmada melatonin hormonunun dişi üreme sistemi üzerine önemli etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu etkileri hipotalamus ve

hipofiz ile direkt ovaryum ve cinsel organlar üzerinden gösterdiği belirtilmiştir. Melatonin hormonu dişilerde epifiz bezine ilaveten ovaryumlarda da sentezlendiği belirlenmiştir. Ovaryumlardan sentezlenen melatonin miktarının serumdaki miktardan fazla olduğu ve melatonin hormonu ile orantılı bir şekilde follikül büyüklüğünün olduğu vurgulanmıştır. Yapılan çalışmada ovaryumlardaki granülosa hücrelerinde ve oositte melatonin sentezlendiği rapor edilmiştir (Reiter et al., 2014). Ovaryumlardan sentezlenen melatoninin progesteron hormonu ile ilişkili olduğu ve buradan sentezlenen hormonunda kan dolaşımına verildiği belirlenmiştir (Tamura et al., 1998). Melatonin hormonunun dişi üreme sistemi üzerindeki etkisinde antioksidan etkinliğinin önemli olduğu belirtilmektedir (Acuña-Castroviejo et al., 2001). Ovulasyon esnasında serbest oksijen radikallerinin seviyesi artmaktadır ve ovaryumlardan salınan melatonin hormonu artan reaktif oksijen konsantrasyonunu azaltarak oositte meydana gelebilecek hücre hasarı engellemektedir (Tamura et al., 1998). İnsanlarda melatonin uygulamasının granülosa hücrelerindeki luteinizan hormon (LH) reseptör seviyesini arttırdığı ve böylece ovulasyonu gerçekleştirdiği rapor edilmiştir. Ayrıca melatoninin cinsiyet hormonlarının salınımında uyardığı belirlenmiştir (Woo et al., 2001; Danforth, 1995). Melatonin hormonunun dişilerde ovaryum üzerine, folikülogenezis, foliküllerde atrezi, ovulasyon, oosit maturasyonu ve korpus luteum oluşması gibi çeşitli etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (Tamura et al., 2008). Yapılan çalışmada dışardan kronik melatonin uygulamasının ovaryum boyutunda azalmaya neden olduğu, östrüs sıklığını azalttığı belirlenmiştir (Wurtman et al., 1963). Yine bir çalışmada sıçanların endometrium ve miyometrium tabakasında melatonin reseptörlerinin olduğu ve melatonin uygulamasının bu reseptörler aracılığı ile uterus kasılmalarını baskıladığı belirlenmiştir (Ayar et al., 2001; Zhao et al., 2002; Schlabritz et al., 2003; Pekmez et al., 2004). Melatoninin endometrium tabakasında hücre proliferasyonunu baskıladığı vurgulanmıştır (Vriend et al., 1987). 23 saat karanlıkta tutulan dişi hamsterlerde üreme organlarında involusyonun meydana geldiğini bir başka grupta pineloktomi yapılan hamsterlerde bu involusyonun olmadığı vurgulanmıştır (Reiter, 1975). Bir başka çalışmada gebe ve gebe olmayan ratlarda melatonin uygulamasının doza bağlı olarak uterus kasılmalarını baskıladığı melatonin yetersizliğinin spontan abortusa neden olduğu belirlenmiştir (Ayar et al., 2001; Sainz et al., 2000). Bu bilgiler doğrultusunda melatonin hormonunun dişi üreme sistemi üzerine direkt veya indirekt etkilerinin olduğu görülmektedir.

2.6. Melatoninin Pubertaya Etkisi

Yapılan bir çalışmada melatonin hormonunun puberta ile ilişkili olabileceği fikri ortaya konulmuştur. Melatonin salınımının bazı canlılarda puberta zamanını belirlediği ancak pubertanın başlaması için canlının ye-

terli fiziksel gelişime ulaşması gerektiği belirtilmiştir (Çam & Erdoğan, 2003). Ayrıca puberta geçikmiş hipotalamik amenoreli çocuklarda aynı yaştaki sağlıklı çocuklara kıyasla melatonin seviyesinin daha yüksek olduğu yapılan bir çalışmada belirlenmiştir (Cavallo, 1993). Başka bir çalışmada ise 1-18 arasında olan çocuklarda melatonin seviyesinin yaş ilerledikçe azaldığı tespit edilmiştir (Attanasio et al., 1985).

2.7. Melatoninin Menstrual Siklusa Etkisi

Melatonin hormonunun menstrual siklus üzerine etkilerine bakılan bir çalışmada normal siklusun seyri boyunca melatonin seviyesinin değişmediği belirlenmiştir (Shinohara et al., 2000). Yine yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre normal döngüleri olan infertil kadınlarda serum östradiol seviyesindeki artışın melatonin salgısını etkilemediği belirlenmiştir (Brzezinski et al., 1988; Adriaens et al., 2006). Ancak melatoninin ovaryumdan salınan ve prolaktin yapımını uyaran östradiol sentezini baskıladığı görülmüştür (Cos et al., 2006). Bir çalışmada melatonin ve progestrin uygulamasının ovaryum fonksiyonunu engellediği vurgulanmıştır (Voordouw et al., 1992).

2.8. Melatoninin Ovaryan Folliküller Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalarda folliküler gelişim aşamasında insan follikül sıvısında melatonin seviyesinin yüksek olduğu belirlenmiştir (Tamura et al., 2012; Brzezinski et al., 1987; Nakamura et al., 2003). Bu seviyenin yüksel olmasının hem kandan folliküllere geçen melatoninden hem de ovaryumlarda sentezlenen melatoninden kaynaklandığı düşünülmektedir (Carlomagno et al., 2011). Folliküler sıvıdaki melatonin hormonun serbest radikalleri ortadan kaldırarak ve antioksidan enzim etkinliğini artırarak granüloza hücrelerini koruduğu böylece steroid hormon salınımını teşvik ettiği görülmektedir (Reiter et al., 2013). Bu veriler melatonin hormonunun folliküler gelişimin çeşitli aşamalarında etkili olduğunu göstermektedir (Rocha et al., 2013). Folliküler sıvıda artan melatonin seviyesinin kritik hücrelerin apoptozunu azalttığı, preovulatuvar folliküllerin tam olarak gelişmesine izin verdiği ve ovulasyon için olgun oositlerin oluşmasını sağladığını görülmektedir (Hockenbery et al., 1993). Bir çalışmada eksojen melatonin uygulamasının insanlarda fertilizasyonu ve gebelik oranını arttırdığı yönündedir. Yine melatoninin granüloz hücrelerinde LH reseptörlerinin sayısını arttırdığı ve ovulasyonu desteklediği görülmektedir (Tamura et al., 2012; Reiter et al., 2013).

2.9. Melatoninin ovulasyon üzerine etkisi

Ovulasyon çeşitli steroid hormonlar, peptidler, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO)'in rol aldığı bir olaydır. Ovulasyon sürecinde LH salınımı ovaryumda gelişmiş hücrelerde bir takım yapısal ve biyokimyasal de-

ğişikliklere neden olmaktadır (Tamura et al., 2008). Meydana gelen bu değişiklikler graaf follikülünün yırtılmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada insanlarda prostaglandin ve östradiol konsantrasyonuna ilaveten melatonin seviyesinin büyük folliküllerde fazla olduğu bulunmuştur. Folliküllerde artan melatonin seviyesinin graaf folliküllerde luteinizasyonun meydana gelmesinde ve sonrasında progesteron salınımını uyarmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (Carnevali et al., 2011; Tamura et al., 1998). Melatonin hormonu, östradiol ve prostaglandin seviyesinin artışı ovulasyonu tetiklemektedir. Ancak bu üç hormonun ovulasyondaki ilişkisi arasında net bir bilgi bulunmamaktadır (Nakamura et al., 2003).

2.10. Melatoninin Korpus Luteum Üzerine Etkisi

Melatonin hormonunun korpus luteum ile arasındaki ilişkiye bakıldığında follikülogenezde olduğu gibi melatoninin çeşitli luteal aşamalarda bazı işlevlere sahip olduğu görülmektedir. Büyük folliküllerde melatonin seviyesinin yüksek olması korpus luteumu uyatarak progesteron salınımını desteklediği yönündedir. Ayrıca preovulator folliküllerde melatonin hormonu seviyesinin artması luteine olmuş hücreleri oksidatif stresten korur. Oksidatif stresten korunan luteal hücreler progesteron sentezine devam eder (Minegishi et al., 2002; Tamura et al., 2013; Miyamoto et al., 2010).

2.11. Melatonin Hormonunun Gebelikteki Rolü

Melatonin hormonu fetal gelişim döneminde oldukça önemlidir. Melatonin karaciğer tarafından metabolize edilmeden önce plasentayı geçerek fetal dolaşıma katılmakta ve fetüsün sirkadyen ritmini düzenlemektedir (Jin, 2018). Başka bir çalışmada melatonin uygulamasının embriyo gelişimini desteklediği görülmüştür (Ishizuka et al., 2000). Fetal sirkadyen ritmin düzenlenmesi beyin gelişimi açısından oldukça önemlidir. Bazı çalışmalarda fetal melatonin yetersizliğinin sirkadiyen ritimde bozukluğa neden olduğunu ve bu durumun otizm spektrum bozukluğu (ASD) gelişimini riskini arttırdığını göstermektedir (Voiculescu et al., 2014; Tamura et al., 2008). Ayrıca melatonin hormonunun fetal endokrin sistem üzerine uyarıcı etkisi de vardır (Voiculescu, 2014).

2.12. Melatonin ve Polikistik Over Sendromu

Yapılan çeşitli çalışmalar neticesinde polikistik over sendromlu hastaların serum melatonin düzeylerinin çok yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. Bu durumun polikistik over sendromunun tanısında önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Yine bu hastalarda melatonin seviyesinin artma sebebinin folliküler sıvı konsantrasyonundaki azalma olabileceği öne sürülmüştür (Tamura ve ark, 2009). Yapılan bir çalışmada preantral folliküllerin melatonin seviyesinin olgun folliküllerden daha

yüksek olduğu belirlenmiştir (Basheer & Rai, 2016). Polikistik over sendromlu hastalarda intrafolliküler melatonin düzeyinin azalması ve artmış oksidatif stres nedeniyle folliküler atrezi görülebilmektedir. González et al., (2006) yaptığı çalışmada polikistik over durumunda oksidatif stresin aşırı olduğu belirlenmiştir. Yine yapılan bir çalışmada hastaların metabolik fonksiyonlarının iyileştirilmesi sonucunda ovulasyonun olabileceği belirlenmiştir. Metabolik fonksiyonlarda glukoz hemostazı ve insülin salınımı üzerine melatoninin etkili olduğu belirlenmiştir (Doronz et al., 2004). Yapılan bir çalışmada polikistik over sendromlu hastalara eksojen melatonin uygulamasının oosit ve embriyo kalitesini arttırdığı belirlenmiştir (Swanton et al, 2010). Melatonin bu etkiyi insülin direncini düzenleyerek ovaryum çevresinde iyileşmeye neden olmakta ve oksidatif stres baskılayarak yapmaktadır (Pacchiarotti et al., 2016). Polikistik over sendromlu kadınlarda infertilitenin başlıca sebebi oksidatif stres olduğu belirtilmektedir (Kim et al., 2009).

3. SONUÇ

Büyük bir çoğunluğu epifiz bezinden salınan melatonin hormonu aydınlık veya karanlık periyoda göre salınım seviyesi değişiklik göstermektedir. Melatonin hormonu kanser, kan basıncı, inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen ritim ve üreme üzerine etkileri bulunmaktadır. Dişi üreme sistemi üzerine gerek hormonlar üzerinden gerekse ovaryum ve uterus üzerinde etkilidir. Bu hormonun salınım mekanizması ve üreme üzerine olan etkileri ve bu etkinin moleküler mekanizmasının iyi bilinmesi ileride yapılacak çeşitli çalışmaları planlamada önem arz etmektedir. Ayrıca bu hormonun üreme üzerine etkilerinin bilinmesi üreme problemlerinin çözülmesinde alternatif tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde faydalı olacaktır. Bu nedenle ele aldığımız bu çalışma ile melatonin hormonun dişi üreme sistemi üzerindeki etkileri anlatıldı.

KAYNAKLAR

- Acuña-Castroviejo, D., Martin, M., Macías, M., Escames, G., León, J., Khaldy, H. and Reiter, R.J (2001): Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *Journal of Pineal Research*, 30, 65-74.
- Attanasio, A., Borelli, P., Gupta, D (1985): Circadian rhythms in serum Melatonin from infancy to adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61(2): 388-390.
- Ayar, A., Kutlu, S., Yilmaz, B., Keleşçimur, H (2001): Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinology Letters*, 22: 199- 207.
- Basheer, M., Rai, S (2016): Melatonin vs. phytemelatonin: Therapeutic uses with special reference to polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Cogent Biology*, 2(1):1136257.
- Berson, DM., Dunn, FA., Takao, M (2002): Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. 295: 1070-1073 [PMID: 11834835 DOI: 10.1126/science.1067262].
- Brzezinski, A., Lynch, H.J., Seibel, M.M., Deng, M.H., Nader, T.M., Wurtman, R.J (2000): The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 66(5): 891-895, 2000
- Brzezinski, A (1997): Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*. 336(3):186-95.
- Brzezinski, A (1987): Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(4): p. 865-7.
- Bubenik, GA (2002): Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci*, 47: 2336-2348.
- Cagnacci, A (1996):Melatonin in relation to physiology in adult humans: Mini Review. *Journal of Pineal Research*, 21(4):200-13.
- Cardinali, DP., Rosner, JM (1971): Metabolism of serotonin by the rat retina in vitro. *J Neurochem*, 18: 1769-1770.
- Carlomagno, G (2011): Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 159(2): p. 267-72.
- Carnevali, O., Gioacchini, G., Maradonna, F., Olivotto, I., Migliarini, B (2011): Melatonin induces follicle maturation in Danio rerio. *Plos One*, 6, 199-78.
- Cavallo, A (1993): Melatonin and human puberty: Current perspectives. *Journal of Pineal Research*, 15: 115-121.
- Cipolla-Neto J., Amaral, FG., Soares, JM Jr., Gallo, CC., Furtado, A., Cavaco, JE., Gonçalves, I., Santos, CRA., Quintela, T (2012): The Crosstalk between Melatonin and Sex Steroid Hormones. *Neuroendocrinology*. 112(2):115-129.
- Cipolla-Neto, J., Amaral FGD (2008): Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 1;39(6): 990– 1028.

- Cos, S, Gonzalez, A., Martinez-Campa, C., Mediavilla, M.D., Alonso-Gonzalez, C., Sanchez B.E.J. (2006). Estrogen-signaling pathway: A link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detection and Prevention*, 30(2): 118-128.
- Çam, A., Erdoğan. MF (2003): Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Mecmuası 56:103-12.
- Danforth, D.R. (1995): Endocrine and paracrine control of oocyte development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172, 747-752, 1995
- Doronzo, G., Russo, I., Mattiello, L., Anfossi, G., Bosia, A., Trovati, M (2004): Insulin activates vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: influence of nitric oxide and of insulin resistance. *European Journal Of Clinical Investigation*. 34(10):664-673.
- Ekmekcioglu, C (2006): Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacotherb*. 60, 97-108.
- Erlich, SS. Apuzzo, ML (1985): The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *Journal of Neurosurgery*, 63, 321-341, 1985
- Gelen, V., Şengül, E., Kükürt, A (2022): An overview of effects on reproductive physiology of melatonin. In: Gelen V, Şengül E, Kükürt A, editors. Melatonin - Recent Updates [Working Title]. London: IntechOpen; DOI: 10.5772/ intechopen.108101.
- Gheban, BA., Rosca, IA., Crisan, M (2019): The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Medicine and Pharmacy Reports*, 92(3):226.
- González, F., Rote, NS., Minium, J., Kirwan, JP (2006): Reactive oxygen species induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1):336-340.
- Hardeland, R., Pandi-Perumal S., Cardinali, DP (2006): Melatonin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 38(3):313-316.
- Hockenbery, D.M (1993): Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell*, 75(2): p. 241-51.
- Homolák, J., Mudrovcic, M., Vukic. B., Toljan, K (2018): Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Medical sciences*, 6.
- Ishizuka, B., Kuribayashi, Y., Murai, K., Amemiya, A., Itoh, MT (2000): The effect of melatonin on in vitro fertilization and embryo development in mice. *Journal of Pineal Research*, 28, 48–51.
- Jin, Y., Choi, J., Won, J., Hong, Y (2018): The relationship between autism spectrum disorder and melatonin during fetal development. *Molecules*, 23(1), 1–9.
- Kawashima, K., Miwa, Y., Fujimoto, K., Oohata, H., Nishino, H., Koike, H (1987): Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clinical and Experimental Hypertension*, 9(7), 1121-1131.
- Kim, JB., Jung, JY., Ahn, JC., Rhee, CK., Hwang, HJ (2009): Antioxidant and antiapoptotic effect of melatonin on the vestibular hair cells of rat utricles.

Clinical and Experimental Otorhinolaryngology, 2(1):6.

- Macchi, MM., Bruce, JN (2004): Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(3- 4):177-195.
- Martin, XD., Malina, H., Brennan, M., Hendrickson, PH., Lichter, P (1992): The ciliary body-the third organ found to synthesize indoleamines in humans. *European Journal of Ophthalmology*, 2(2):67-72.
- Masana, MI., Dubocovich, ML (2001): Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Science STKE*. 6(107):39.
- Minegishi, K (2002): Reactive oxygen species mediate leukocyte-endothelium interactions in prostaglandin F₂α-induced luteolysis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283(6): p. E1308-15.
- Miyamoto, K (2010): Effect of oxidative stress during repeated ovulation on the structure and functions of the ovary, oocytes, and their mitochondria. *Free Radic Biol Med*, 49(4): p. 674-81.
- Nakamura, Y. Tamura, H. Takayama, H. and Kato, H: Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertility and Sterility*, 80, 1012-1016, 2003
- Nelson, RJ., Drazen, DL (1998): Melatonin mediates seasonal adjustments in immune function. *Reproduction Nutrition Development*, 39(3):383- 98, 1998
- Ölmez, E., Şahna, E., Ağkadir, M., Acet A (2000): Melatonin: Emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Dergisi*, 7:177-87, 2000
- Öztekin, E., Mogulkoc, R., Baltacı, AK., Tiftik AM (2006): The influence of estradiol and progesterone and melatonin supplementation on TNF-α levels in ovariectomized and pinealectomized rats. *Acta Biologica Hungarica*, 57(3), 275-81.
- Öztürk, A., Baltacı, AK., Bediz, CS., Mogulkoc, R., Gungor S (2003): Effects of Zinc and Melatonin on Testicular Tissue of Rats. *Biological Trace Element Research*, 96(1-3), 255-262.
- Pacchiarotti, A., Carlomagno, G., Antonini, G., Pacchiarotti, A (2016): Effect of myoinositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 32(1):69-73. 55.
- Pekmez, H., Kuğ, Ğ., Ögetürk, M., Kutlu, S., Zararsız, Ğ., Sarsılmaz, M (2004): Sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş miyometriyum kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 9: 1-5.
- Pevet, P., Challet, E (2011): Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*. 105(4–6):170–82.
- Pevet, P (2002): Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci*. 4(1):57–72.
- Reiter, RJ (1981): The mammalian pineal gland: structure and function. *American Journal of Anatomy*, 162(4):287-313.
- Reiter, RJ., Tamura, H., Tan, DX. and Xu, X.Y (2014): Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and*

Sterility, 102, 321-328.

- Reiter, R.J (2013): Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *Int J Mol Sci*, 14(4): p. 7231-72.
- Rocha, R.M (2013): Interaction between melatonin and follicle-stimulating hormone promotes in vitro development of caprine preantral follicles. *Domest Anim Endocrinol*, 44(1): p. 1-9.
- Sack, R.L., Lewy, A.J., Hughes, R.J (1998): Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med*, 30:115-21.
- Sainz, R.M., Reiter, R.J., Mayo, J.C (2000): Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy. *Journal of Reproduction and Fertility*, 119: 143-149, 2000
- Schlabritz, N., Hellner, N., Middendor, F.R., Müller, D., Olcese, J (2003): The human myometrium as a target for melatonin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88: 908- 913.
- Shinohara, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Saito, K., Kawaguchi, M., Funabashi, T., Kimura, F (2000): Menstrual changes in sleep, rectal temperature and melatonin rhythms in a subject with premenstrual syndrome. *Neuroscience Letters*, 281(2): 159-162.
- Simko, F (2012): Chronobiology of blood pressure: emerging implications of melatonin. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(11), 1252-1254.
- Simoneaux, V., Ribelayga, C (2003): Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*, 55(2):325–95.
- Slominski, A., Fischer, T.W., Zmijewski, M.A., Wortsman, J., Semak, I., Zbytek, B., Slominski, R.M., Tobin, D.J (2005): On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine*, 27: 137-148.
- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S.R., Cardinali, D.P., Poeggeler, B., Hardeland, R (2006): Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behavioral and brain functions*, 2, 15.
- Sumida, M., Barkovich, A.J., Newton, T.H (1996): Development of the pineal gland: measurement with MR. *American Journal of Neuroradiology*, 17(2):233-236.
- Swanton, A., Storey, L., McVeigh, E., Child, T (2010): IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 149(1):68-71.
- Tamura, H., Nakamura, Y., Korkmaz, A., Manchester, L.C., Tan, D.X., Sugino, N (2009): Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 92(1):328-343.
- Tamura, H., Nakamura, Y., Terron, M.P., Flores, L.J., Manchester, L.C., Tan, D.X., Sugino, N., Reiter, R.J (2008) :Melatonin and pregnancy in the human. *Reproductive Toxicology*, 25, 291– 303
- Tamura, H., Nakamura, Y., Takiguchi, S., Kashida, S., Yamagata, Y., Sugino, N. and Kato, H (1998): Melatonin directly suppresses steroid production by

- preovulatory follicles in the cyclic hamster. *Journal of Pineal Research*, 25, 135-141.
- Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., Taketani, T., Matsuoka, A., Yamagata, Y. and Shimamura, K (2008): Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*, 44, 280-287.
- Tamura, H et al, (2012): The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res.* 5: p. 5.
- Tamura, H (2013): Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J.* 60(1): p. 1-13, 2013
- Tengattini, S., Reiter, R.J., Tan, D.X., Terron, M.P., Rodella, L.F., Rezzani, R (2008): Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 44(1), 16-25.
- Turgut, M., Baka, M., Yurtseven, M (2002): Pineal glanddan salgılanan bir nöro-hormon olan melatoninin etkileri. 11, 453-470.
- Veneroso, C., Tuñón, M.J., González-Gallego, J., Collado, P.S (2009): Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *Journal of Pineal Research*, 47(2), 184-191.
- Voiculescu, S.E., Zygouropoulos, N., Zahiu, C.D., Zagrean, A.M (2014): Role of melatonin in embryo fetal development. *Journal of Medicine and Life*, 7(4), 488–492.
- Voordouw, B.C., Euser, R., Verdonk, R.E. (1992). Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74(1): 108-16.
- Vriend, J., Bertalanffy, F.D., Ralcewicz, T.A (1987): The effects of melatonin and hypothyroidism on estradiol and gonadotropin levels in female Syrian hamsters. *Biology of Reproduction*, 36(3): 719-728.
- Woo, M.M., Tai, C.J., Kang, S.K., Nathwani, P.S., Pang, S.F. and Leung, P.C (2001): Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 4789-4797.
- Wurtman, R.J., Axelrod, J., Chu, E.W (1963): Melatonin, a pineal substance: Effect on the rat ovary. *Science*, 141(3577): 277-278.
- Zhao, H., Pang, S.F., Poon, A (2002): Mt(1) receptor-mediated antiproliferative effects of melatonin on the rat uterine antimesometrial stromal cells. *Molecular Reproduction and Development*, 61: 192-199.
- Zrenner, C (1985): Theories of pineal function from classical antiquity to 1900: a history. *Pineal Res Rev.* 3:1-40.



BÖLÜM 15

YAŞLILARDA SIK KARŞILAŞILAN ORAL MUKOZAL LEZYONLAR¹

Esin BOZDEMİR²

1 Bu kitap bölümü “Dişhekimliği Fakültesine Başvuran Yaşlı Hastalarda Görülen Sistemik Hastalıklar, Kullanılan İlaçlar ve Ağız Mukozasında Gözlenen Lezyonların Prevalansının İncelenmesi.” İsimli doktora tezinden türetilmiştir. Tez Danışmanı: Doç. Dr. H. Hüseyin YILMAZ

2 Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A.D ORCID ID: 0000-0002-2421-3807

Giriş

Ağız boşluğu çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Ağız mukozası yapısal olarak üç farklı gruba ayrılır: dişeti ve sert damağı kaplayan çiğneme mukozası, ağız tabanı, yumuşak damak, yanak ve dilin yan yüzeylerini kaplayan örtücü mukoza, dudakları ve dil sırtını kaplayan özelleşmiş mukoza. Ağız mukozasının primer fonksiyonu toksik ajanlar, mikroorganizmalar ve travmadan altta yerleşim gösteren dokuları korumak için bir bariyer oluşturmaktır (Nazlıel, Hersek & Özbek, 2007, Russel, Ship, 2008).

Yaşlanmayla birlikte görülen değişikliklerin büyük bir kısmı epitel-den ziyade bağ dokusunda görülür. Yaşlıda ağız mukozasının histolojik özellikleri arasında; epitelde atrofi, bağ dokusunda fibrozis (bağ dokusu hücreleri azalır, kolajen liflerin hem sayısı hem de kalınlığı artar) ve vaskülarizasyonda azalma rapor edilmiştir (Nazlıel & Hersek & Özbek, 2007) İmmun cevapta yaşlanmayla ilişkili azalma yaşlılarda ağız mukozasının enfeksiyon ve travmaya karşı yatkınlığının artmasına neden olur. Ayrıca yaşlı kişilerde ağız mukozasının keratinizasyonu ile ilişkili protein sentezi ve hücre yenilenmesi daha yavaş oranda meydana gelir (Russel & Ship, 2008).

Yaşlanmaya bağlı olarak ağız mukozasında görülen lezyonlar, genellikle sistemik hastalıkların ağız bulgularına, beslenme bozukluklarına, ilaçların yan etkilerine ve oral enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Ağız mukozasındaki hastalık prevalansı genç bireylere göre yaşlılarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Yaşlılarda sıklıkla rastlanılan oral mukozal lezyonlar; lingual varikositler, oral ülserasyonlar, protezle ilişkili lezyonlar, fissürlü dil, prekanseröz lezyonlardır (liklen planus, lökoplaki gibi) (Jainkittivong, Aneksus & Langlais, 2002, Espinoza ve ark., 2003, Dündar, Kal, 2007:165-162).

On üç ülkeden yapılan sistemik incelemede yaşlılarda en sık belirlenen oral mukozal lezyonlar; protez stomatiti (%13,3), irritasyon fibromu (%8,7), fissürlü dil (%6,3) olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte daha sıklıkla bildirilen patolojiler 15 makalenin 11'inde travmatik ülserasyon ve 10 makalede oral liken planus bu patolojilere ilaveten irritasyon fibromu, rekürrent aftöz stomatit ve melanotik makülde sıklıkla belirlenen lezyonlardı (Radwan-Oczko ve ark., 2022:2853).

1. Lingual Varikositler

Artan yaşa bağlı olarak lingual varikosit gelişiminde artış görülür. Yaşlılarda normal yapısal varyasyonlar olarak kabul edilir. Yaşlı hastaların % 60'ında her iki cinsiyette de görülür. (McCreary, Ríordáin, 2011:30-36)

Venöz varis ya da varikosit tek bir venin fokal genişlemesiyle oluşan kazanılmış vasküler malformasyonun bir tipidir. Oral mukozada görün-

düğü zaman yaygın bir vasküler malformasyondur. Varikositlerin en sık görüldüğü yer, dilin üçte iki ön kısmının ventral yüzeyidir. Ayrıca yaşlılarda damar duvarlarındaki zayıflıktan dolayı kronik güneş ışığına maruz kalmanın bir sonucu olarak alt dudakta da yaygındır. Tipik olarak varisler mavi renktedirler ve basınçla beyazlaşırlar. Benign ve asemptomatikler, travmatize olmadıkça tedavi gerektirmezler (Regezi, Sciubba & Jordon, 2008: .21-24, 88-90, 98-101, 110-111, 159).

2. Oral Ülserasyonlar

Yaşlılarda en yaygın olarak travmatik ve rekürrent aftöz ülserasyonlar meydana gelir. Dil, dudaklar, bukkal mukoza, ve dişeti oral ülserasyonların en yaygın görüldüğü alanlardır.

Aftöz ülserasyonlar yaşlı hastalarda mevcut olan enflamatuvar bağırsak hastalığı, Behçet hastalığı, vitamin eksiklikleri ve stres nedeniyle ortaya çıkar. Klinik olarak aftöz ülserler derin olmayan, eritematoz bir hale ile çevrili merkezi nekrotik, yuvarlak veya oval şekilli olarak gözlenir. Yaşlılarda aftöz ülserler tekrarlayıcıdır, daha ağrılıdır ve iyileşme süresi daha uzundur. (Nagi ve ark., 2020)

Travmatik ülserler genellikle ağıza uyum sorunu olan veya kırılmış protezlerin kullanımı, abraze dişlerin keskin kenarları ve motor disfonksiyon sonucu gözlenir. Klinikte sığ, sınırları düzenli ya da bazen düzensiz merkezi nekrotik, periferik eritemle çevrilidir. Protez altında ülserasyonlara hastayı daha hassas hale getiren risk faktörleri; diyabet ve çeşitli sebeplerle oluşan ağız kuruluğu, baskılanmış immün sistem gibi durumlardır. Baş boyun bölgesindeki kanser nedeniyle radyoterapi almış kişilerde oral ülserasyonlar ve osteoradyonekroz sık olarak görülmektedir. Klinikte inflamme perifer ve nekrotik merkezli ülser şeklinde görünür. Ayırıcı tanısında aftöz ülserler, primer ya da sekonder sifiliz, eroziv liken planus, skuamoz hücreli karsinomda ve herpes simpleksten ayırt edilmelidir (Regezi, Sciubba & Jordon, 2008, Nazliel, Hersek & Özbek, 2007, Nagi ve ark., 2020)

3. Protez Kullanımına Bağlı Lezyonlar

Ağız mukozasında gözlenen lezyonların çoğu protez kullanımı ile ilişkilidir. Spesifik protezle ilişkili durumlar protez stomatitisi, fibröz enflamatuvar hiperplazi, protez stomatitinin neden olduğu kandidiazis, angular cheilitis ve travmatik ülserlerdir (Jainkittivong, Aneksus & Langlais, 2002).

3.1. Protez Stomatiti

Protez stomatiti klinik olarak protezin örttüğü alanla sınırlı, iğne ucu büyüklüğünde hiperemi, diffüz eritem ya da nodüler hiperemik alanlarla karakterizedir. Yaşlılarda protez stomatiti için yaygın risk faktörleri; yetersiz oral ve protez hijyeni, uyumu kötü protezler nedeniyle oluşan trav-

ma, gece protezin çıkarılmaması, sigara kullanımı, azalmış tükürük üretimi, enfeksiyon ve nadiren alerjidir. En sıklıkla karşılaşılan enfeksiyon ajanı *Candida albicans*'dır (Yılmaz, Aydın & İpek, 2002, Cawson, Odell 2008, Nagi ve ark., 2020)

Stomatitis eritemle karakterize müköz membranın enflamatuvar bir reaksiyonudur. Klinik olarak 1962 de Newton protez stomatiti için 3 tip önermiştir. Tip I; lokalize enflamasyon ya da hiperemik küçük noktalar. Tip II; diffüz hiperemi. Tip III; çeşitli derecelerde enflamasyonla “non-neoplastik” papiller hiperplazi. Yaşlılarda protez stomatiti her iki çenede fakat daha çok üst çenede sert damakta total veya parsiyel protezlerin altında Tip III formu görülür (Nagi ve ark., 2020).

3.2.Angular Şelitis

Özellikle yaşlılarda ve protez kullananlarda görülen ve dudak köşelerinde fissürlerin oluşumu ile karakterize olan bu klinik tabloya 65 yaşın üzerindeki bireylerin % 10-25'inde rastlanır. Etiyolojisinde *candida albicans* önemli rol oynar. Kronik atrofik kandidiazis dudakların kommissürlerinde görüldüğü zaman angular şelitis adını alır. Dudak köşelerinin tükürükle teması *Candida albicans* ya da *Staphylococcus aureus* nedeniyle oluşan sekonder enfeksiyona neden olur (Nazliel, 1999, Mirowski, 2008.). Dikey boyutta azalma, yetersiz maksiller dudak desteği, dudak köşelerinin sürekli yalanması sonucu nemli olması şelitis gelişimine katkıda bulunur. Dudak köşelerinin ya birinde ya da her ikisinde kırmızılık ya da ağrılı, acıyan alan mevcuttur (Nazliel, 1999, Frenkel, Harvey & Newcombe, 2002).

3.3.Fibröz İnflamatuvar Hiperplazi

Yaşlıda protez irritasyonuna bağlı hiperplazi % 3- 26 oranında görülür. Protezleri destekleyen kemik dokuda meydana gelen rezorbsiyonlar, protezin altındaki doku ile uyumunu bozar. Protez kenarlarında uyumsuzluk olduğu zaman kronik irritasyon ve travmayla ilişkili olarak aşırı miktarda fibröz bağ dokusu bu alanı korumak için oluşabilir. Dokunun bu aşırı büyümesi epulis fissuratum ya da kronik fibröz hiperplazi adını alır. Protezlerin sonlandığı bölgelerde, dişeti-mukoza sınırında hiperplastik doku kitleleri görülür. Protez nedeniyle oluşan fibröz hiperplazi protez kenarlarının mukozayla temas ettiği yerlerde sıklıkla vestibül mukozada daha az sıklıkla mandibular lingual mukozada meydana gelir. Lezyon uzun olan protez kenarının kısaltılmasıyla küçülebilir fakat genellikle tamamiyle iyileşmez. Yeni protez yapılmadan önce cerrahi olarak eksize edilmelidir (Nazliel, 1999, Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

Papiller hiperplazi, sıklıkla damak kubbesini kaplayan çok sayıda papiller nodüller olarak tanımlanır. *Candida Albicans* organizmalarının çoğalmaları için ortamın oluşmasına neden olan protez kaidesi ve doku

arasındaki aralığı oluşturan gevşek ya da uyumsuz protezlerle ilişkili olarak görünmesine rağmen papiller hiperplazinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Sık olarak damak kubbesini kaplayan mukozada görülmesine rağmen, alveol kret ya da damağın eğimli mukozasını da etkileyebilir. Genellikle eritematöz ve ödemli papiller, ağrısızdır. Sıkıca kümelenmiş papiller kaldırım taşı görünümü oluşturabilir. Zamanla erozyon görünümü oluşturabilen yoğun eritem olabilmesine rağmen ülserasyon nadirdir. Tedavisinde protezin gece ya da gündüz en azından 6 saat ağızdan uzaklaştırılması, protez altındaki yumuşak dokunun ve protezin düzenli temizlenmesi sağlanmalıdır. Kandidiazis varsa tedavi edilmelidir (Gibson, Niessen 2003, Cawson, Odell, 2008, Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

3.4.Oral Kandidiazis

İmmunsupresyon, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, topikal ya da sistemik steroidler, steroid içerikli inhaler kullanımı, kemoteropatik ajanlar ve ilaçların yan etkisi ya da diyabetes mellitusa bağlı ağız kuruluğu invaziv fungal enfeksiyonlara yaşlıların yatkınlığını artırır (Nagi ve ark., 2020). Kandidiazis protez kullanan hastalar arasında rastlanılan en yaygın bulgulardan biri olduğundan dişsiz hastaların oral mukozası kandida açısından rutin olarak muayene edilmelidir (Jainkittivong, Aneksus & Langlais, 2002). Yaşlı hastalarda oral kavitenin en yaygın enfeksiyonudur. Çoğu zaman *candida albicans* nedeniyle oluşur. Popülasyonun % 35-50'sinde herhangi bir klinik değişiklik olmaksızın mevcut olabilir. Yaşlanmayla granülosit ve lenfosit fonksiyonlarında bozulma, immunglobulin G'nin serum konsantrasyonunda artma, anti-candidal etkiye sahip tükürükte bulunan histatin miktarında azalma, interlökin 2'nin yüksek üretimi gibi değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler mantarın büyümesinde artmaya yol açar. Normal florayı değiştiren ya da hastanın immun sistemini baskılayan herhangi bir durum kandidiazis için risk faktörü olarak düşünülebilir. Yaşlılarda da genellikle kandidiazisin meydana gelmesine ve tekrarlamasına yardımcı olabilecek hastalıklar ve durumlar mevcuttur. Bunlar diyabet, bağışıklık sisteminde eksiklikler, antibiyotiklerin uzun dönem kullanılması, sitotoksik ilaçlar, kortikosteroidler, bağışıklık sisteminin baskılayan ajanlar, yetersiz oral hijyen ve protez kullanımı gibi bu enfeksiyonun fırsatçı özelliğini gösteren durumlardır (Gibson, Niessen 2003).

Klinik olarak 4 tip kandidiazis tanımlanmıştır. Bunlar; kronik kandidiazis, pseudomembranöz kandidiazis, atrofik kandidiazis, hiperplastik kandidiazisdir. Yaşlılarda kandidiazisin en yaygın iki tipi akut pseudomembranöz kandidiazis ve kronik eritematöz kandidiazisdir. Akut pseudomembranöz kandidiazis kesilmiş süt görünümünde beyaz plaklarla karakterizedir. Kandidiazis olan hasta sıklıkla ağızda yanmadan şikayetçidir. Tanı amacıyla gazlı bezle beyaz plağın sıyırılması altından erite-

matöz alanın ortaya çıkması diğer beyaz lezyonlardan ayırt edilmesinde yararlıdır. Protez kullanmayan hastalarda kronik eritematöz kandidiazis generalize kırmızılık ya da ağızda generalize yanma şikayetiyle mevcut olabilir. Protezle ilişkili kronik eritematöz kandidiaziste hem ağız hijyeni hem de protez hijyeni zayıftır. Ayrıca dokuyla uyumu iyi olmayan üst protezler çoğunlukla kandidiazis için risk faktörlerinden biridir. Total üst çene protezi kullanan yaşlıların % 65 kadarında kandidanın bu formu görülür. Protezin altındaki karbonhidratların yıkımından dolayı oral doku ve protez arasında tükürüğün pH'ında azalma vardır. Bu asidik atmosfer kandidiazisin etiolojisinin bir parçası olabilir. Ağız kuruluşu kandida infeksiyonunun bu tipinde predispozisyon oluşturabilir (Gibson, Niessen 2003, Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

Kandidiazisin bütün tiplerinin tedavisinde antifungal ilaçlar kullanılır. Topikal (nistatin, klortrimazol) ya da sistemik (ketokenazol, flukonazol) ilaçlar kullanılabilir. Klorheksidin glukonat içeren (% 0,12) gargaralar reçete edilir. Hem nistatin hem de klorheksidin glukonat etkili antifungal ajanlardır. İkisi birlikte reçete edildiği zaman günün farklı zamanlarında alınmalıdır. Çünkü birlikte alındıkları zaman tüm etki azalır (Gibson, Niessen 2003).

4. Coğrafik dil

Coğrafik dil, dil sırtında ya da kenarlarında bir veya daha fazla alanda filiform papillaların dökülmesi ile meydana gelen sebebi bilinmeyen bir durumdur. Filiform papillaların silindiği alanlar (atrofik yamalar) yükselmiş keratotik kenarlar ile çevrelenmiştir. Papillaların döküldüğü alanlar komşu keratinize mukozaya göre daha kırmızı olarak görünür. Dil sırtındaki görünüm hergün değişiklik gösterebilir. Coğrafik dil ile fissural dil arasında güçlü bir ilişki vardır. Fissürlü dil mevcut olduğunda büyük olasılıkla dildeki fissürlerin tabanında gelişen sekonder fungal enfeksiyon nedeniyle semptomlar daha yaygın olabilmesine rağmen bu ilişkinin önemi bilinmemektedir. Coğrafik dil her yaş grubunda görülebilir. Pek çok olguda etiolojisi bilinmediği halde, coğrafik dil ile psoriasis, Reiter sendromu, anemi, beslenme yetersizliği, psikolojik bozukluklar, hormonal bozukluklar arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Tedavi gerektirmez (Ünür, Doğan Onur 2003, Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

5. Kılı dil

Kılı dil, dil sırtında dilin filiform papillalarının hipertrofisi ve hiperkeratinizasyonu ile karakterize durumu anlatan klinik bir terimdir. Etiyolojisinde, penisilin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, sistemik kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı, sodyum perborat, hidrojen peroksidad, karbamid peroksidad içeren gargaraların kullanımı, aşırı sigara tüketimi, kötü oral hijyen rol oynar. Klinikte dil sırtında sirkum-vallata papillaların

önündeki bölgede yiyecek artıkları, bakteriler ve mantarların retansiyonu için uygun bir alan oluşturan kıllı, kahverengi-siyah pigmente, kalın, keçeleşmiş yüzey görünümündedir. Genellikle asemptomatiktir. Bazen papillalar aşırı uzadığı zaman öğürme ya da gıdıklanma duygusu hissedilebilir. Tedavisinde olası etiyolojik faktörlerin belirlenmesi yararlıdır (Karakurumer ve ark., 2002, Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

6. Fissürlü Dil

Birçok çalışma yaşlılar arasında lingual varislerin, fissürlü dil ve atrofik dilin en yaygın oral mukozal bulgulardan bazıları olduğunu bildirmiştir. Fissürlü dil genellikle birden fazla yanal olarak uzanan, dallanan fissürlere sahip merkezi bir oluk ile karakterize edilir. Yaşamın her evresinde sık görülen bir klinik tablodur. Psöriazis, Akromegali, Sjögren sendromu, Down sendromu ve Melkerson-Rosenthal sendrom gibi durumlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Fissürlü dil prevalansı yaşla birlikte belirgin olarak artar ve yaşlanma sürecinin normal özelliği olduğu için rastlantısal bir bulgu olarak kabul edilebilir. (McCreary, Ríordáin, 2011)

Dil üzerinde çok sayıda fissür görülür. Fissürlerin arasındaki mukoza sağlamdır. Herhangi bir tedavi gerektirmez. Fakat ağız hijyenine çok dikkat etmek gerekir (Ünür, Doğan Onur 2003).

Atrofik dil filiform papillaların atrofisi sonucu oluşur. Hastalar ağrı veya yanma şikayeti ile başvurabilir. B12 vitamini, folat ve ferritin eksiklikleri gibi beslenme eksiklikleri ile yaygın olarak ilişkilidir. Bu beslenme eksikliklerinin düzeltilmesi papillaların hızlı rejenerasyonu ile sonuçlanır. Yetersiz beslenme ve beslenme eksiklikleri yaygın olarak yaşlılarda belirlenmiştir (McCreary, Ríordáin, 2011).

7. Friksiyonel Hiperkeratoz

Bazı çalışmalarda yaşlılarda friksiyonel hiperkeratoz sıklıkla tespit edilen oral mukozal lezyonlar arasında rapor edilmiştir (Lynge Pedersen ve ark., 2015, Reddy, Sherlin & Nivethigaa, 2020; Patil, Doni & Maheshwari, 2015).

Oral mukozada kronik sürtünmeyle ilişkili beyaz bir lezyondur. Sürtünmenin tetiklediği hiperkeratoz genellikle dudaklar, dilin lateral kenarı, çiğneme hattının hizasında bukkal mukoza, dişsiz kretler gibi genellikle travmaya uğramaya yatkın alanlarda meydana gelir. Kronik yanak ya da dudak çiğneme etkilenen bölgenin keratinizasyonuna neden olabilir. Dişsiz alveoler kretlerde, çiğneme aynı etkiyi oluşturur.

8. Oral Liken Planus

Etiyolojisi bilinmeyen kalıcı enflamatuvar kronik mukokütanöz reaksiyon olarak tanımlanan hastalıktan ziyade bir reaksiyon modeli olarak

gösterilir. Otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir. Genel popülasyonda prevalansı % 0,2- 4 olarak tahmin edilmektedir. Fakat ilerleyen yaşlarda yüksek oranda görülür. Genellikle 50-60 yaş arası kadınlarda sıklıkla tespit edilir. (McCreary, Ríordáin, 2011)

Sigara kullanımı, emosyonel stres, ilaç alerjisi, bakteriyal-viral enfeksiyon veya genetik eğilim başlangıcı için risk faktörleridir. Etiyolojisi halen anlaşılamamıştır genellikle idyopatikdir fakat antihipertansifler, sıtma ilaçları, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, dental ya da restoratif materyallere kontakt alerjik reaksiyon ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon yaşlılarda daha yaygındır ve alınan ilaçlar liken planus gelişimini tetikler (Nagi ve ark., 2020).

Lezyonlar sıklıkla dantel gibi ülserasyonlardan yayılan beyaz çizgilerle çevrelenmiş eroze ya da ülseratif alanlar olarak görünür. Wickham çizgileri olarak adlandırılan beyaz çizgiler bu hastalığın karakteristik özelliğidir. Hastalığın kesin tanısı için biyopsi gereklidir. Liken planusun retiküler, plak, atrofik, eroziv, ülser ve büllöz formları vardır. Retiküler formu çok sayıda birbiri içine geçmiş halka ya da dantel şeklinde keratotik çizgilerle (Wickham çizgileri) karakterizedir. En sık görüldüğü bölge bukkal mukozadır. Dilde, daha az sıklıkla dişeti ve dudaklarda da görülebilir. Bu form minimum klinik semptom gösterir. Liken planusun plak formu klinik olarak lökoplakiye benzer fakat çok odaklı dağılıma sahiptir. Bu formun sık görüldüğü alan dil sırtı ve bukkal mukozadır. Eroziv formunda müköz membranda eroziv ve atrofik alanlar vardır. Lezyon merkezi ülseredir. Ülser fibrinöz plak ya da psödomembranla kaplıdır. Dikkatli muayene genellikle erozyonun kenarında periferde keratotik çizgileri ve eritemi açığa çıkarır. Büllöz formu nadir olarak görülür. Bül çapı birkaç milimetreden santimetreye değişiklik gösterir. Kısa sürete yırtılarak ağrılı ülser oluştururlar. Lezyonlar genellikle bukkal mukozada ikinci ve üçüncü azı dişlerine komşu inferior ve posteriordadır. Büllöz formunda ise otoimmün hastalıklardan ayırt edilmesi için biyopsi alınarak immüno Floresansla histopatolojik inceleme gereklidir. Lezyonlar özellikle ekşi veya asitli yiyecekler yenildiği zaman ağrılıdır. Çoğu vakada lezyonların dağılımı simetrik ve daha sıklıkla oral kavitenin posteriorundadır. Lezyonların malign transformasyonu 7,5 yıllık takip periyodunda vakaların %1,5'inde gözlemlenmiştir (Gibson, Niessen, 2003, Jacques ve ark., 2003; Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

9. Lökoplaki

Beyaz hiperkeratotik lezyonların heterojen grubu lökoplaki olarak adlandırılır. Lökoplaki histopatolojik ve klinik olarak diğer lezyonlar gibi karakterize edilemeyen beyaz plak ya da yama olarak tarif edilir. Lökop-

laki orta yaş ve yaşlı popülasyonla ilişkili bir durumdur. Vakaların çoğu 40 yaşından sonra meydana gelir. Etiyolojisinde tütün ya da alkol kullanımıyla kronik irritasyon, hiperkeratotik lezyona neden olan sürtünme ve devamlı sıcak, diş macunuyla kimyasal irritasyon gibi faktörler rol oynayabilir. Klinik olarak oldukça değişiklik gösterir; birkaç santimetre kadar küçük, ince ya da kalın, granülerden papillere değişen düzgün ya da düzensiz yüzeyli olarak görünebilir. Yaşlılarda özellikle erkeklerde yaygındır. Sıklıkla dilin lateral kenarlarında ya da protez altında görülür. Çoğu lökoplaki (yaklaşık%80'i) benignidir. Verrüköz, fissürlü, alacalı ve kırmızı alanlar içeren, sınırları düzensiz lezyonların malignite potansiyelleri daha yüksektir. Total protezin altında kret tepesinde görünen lökoplakiler genellikle iyi huyludur. Sadece yaklaşık % 10- 20 oranında malign transformasyon olsa bile biyopsi yapılmalıdır (Fantasia, 1997, Gibson, Niessen 2003, Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

10. Eritroplaki

Oral mukozada yumuşak, kadife benzeri yapıdaki plaklar ya da kırmızı maküller vardır. Yüksek malignansi riski mevcuttur. 50-70 yaş arasındaki kişiler genellikle etkilenir. Ağız tabanı, retromolar bölge, dil ve yumuşak damakta yaygın olarak lokalize olur. Eritroplakilerin yaklaşık % 40'ı şiddetli displastik değişiklik gösterir ve yaklaşık % 50'si skuamöz hücreli karsinomaya dönüşür. Biyopsi yapılmalı ve cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra 5 yıl takip edilmelidir (Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

11. Melanoma

Melanomalar, nevus hücrelerinin veya melanositlerin neoplastik dönüşümünden meydana gelir. Oral mukoza melanomaları daha seyrek görülürler. Genellikle sert damak ve dişetinde daha seyrek olarak dudaklar ve yanak mukozasında görülürler. Lezyonda değişik renklerin aynı anda bulunması (kahverengi, siyah, mavi, kırmızı), asimetri ve düzensiz sınırlar, melanomayı düşündüren pigmentasyon özellikleridir. Malign melanomalara ağız içinde çok seyrek rastlanır. Malign melanomaları renkleri koyu kahverengi, mavimsi-siyah olabilir. Olguların % 80'i üst çenededir (Ünür, Doğan Onur, 2003).

12. Oral melanotik makül

Mikroskobik olarak "oral fokal melanosis" terimi bu lezyonu açıklamak için kullanılır. Bu terim intraoral çil, postinflamatuvar pigmentasyon, Peutz-Jeghers sendromu ve Addison hastalığındaki maküller içinde kullanılabilir. Melanotik maküller herhangi bir mukozal yüzeyde görünebilmesine rağmen çoğunlukla dudakların vermilyon hattında, dişetinde bulunur. Asemptomatikler ve malignite potansiyelleri yoktur (Regezi, Sciubba & Jordon, 2008).

13. Ağız Kanserleri

Genel olarak kanserler 65 yaş ve üstü insanların ölüm nedenlerinin başlıcalarındandır. Oral kanser tüm kanserlerin % 3'ünü oluşturur. Kanserlerin insidansı artan yaşla artar. Yaşlılarda kanser insidansının artışı iki önemli şekilde açıklanabilir; 1.Yaşlanma ile oluşan moleküler değişiklikler ve bağışıklık sistemindeki yetersizlik, yaşlı dokuların karsinojenlere duyarlılığını artırır. 2. Karsinogenez çok uzun bir süreç olduğundan kanserin de ileri yaşlarda ortaya çıkması doğaldır.

Oral kanserler de teşhis edildiği yaş ortalamasının 64 olması nedeniyle yaşlı bireylerin hastalığı olarak düşünülebilir. Fedele ve ark. 1992 yılında ABD'de yaptıkları bir çalışmada oral kanserlerin, göğüs, kolon ve akciğer kanserlerinin beşte biri sıklıkla fakat boyun kanserlerine oranla iki kat daha fazla sıklıkla görüldüğünü ve oral kanser insidansının yaşlı erkeklerde en yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Alkol ve tütünün kullanımı oral kanser için primer risk faktörüdür. Alkollü içeceklerin tüketimi oral kavitedeki kanser riskini 3-9 kat artırır. Diğer risk faktörleri ise; ilerlemiş yaş, beslenme bozuklukları, diyet alışkanlıkları, enfeksiyonlar başlıca virüsler, immunosüpresyon, zayıf bukkal hijyen, kronik irritasyondur (Neville, Day, 2002, Gibson, Niessen 2003).

Bazı yazarlara göre protez altında ya da sürtünmeyle irritasyonun olduğu alanlarda *Candida Albicans* nedeniyle oluşan kronik stomatitis ağız kanseri predispozisyonunu arttırabilir. (Riberio de Castro, Ramos-e-Silva, 2006).

Yaşlıda, ağız boşluğunda görülen malign oluşumların % 90'ını skuamoz hücreli karsinom oluşturur. Kalan % 10'unu ise, adenokarsinom ile sarkomlar teşkil eder. Klinik görünümü belirgin sınırları olmayan, kırmızı, beyaz ya da miks (kırmızı-beyaz) ekzofitik büyüme ve erozyonlar/ülserasyonlar şeklindedir (Nazlıel 1999, Regezi et al. 2008). Skuamoz hücreli karsinomanın erkeklerde en yaygın olarak görüldüğü alanlar ağız tabanı ve retromolar bölgesidir. Kadınlarda ise dişetidir. Oral kanser iyileşmeyen beyaz ya da kırmızı lezyonlar olarak mevcut olabilir. Nadiren ağrı vardır. Kanser lezyonuyla ilişkili ağrı ya da parestezi varsa genellikle invaziv hastalığı gösterir. Yaşlıda ağrısız ağız lezyonları ve uzun süre iyileşmeyen lezyonlar, aksi biyopsi ile kanıtlanana kadar malign oluşumlar olarak değerlendirilmelidir (Gibson, Niessen,i 2003).

Oral kanser, kanserin yeri, yaygınlığı ve evresine bağlı olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların bir kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Ağız kanseri tedavisi öncesinde ve sırasında diş hekiminin rolü hayati önem taşır. Tedavi başlamadan önce hasta diş ekimi kontrolünden geçmeli detaylı oral hijyen eğitimi verilmeli ve gerekli olan bütün diş tedavileri yapılmalıdır. Özellikle radyoterapi uygulanacakca radyoterapiden

2 hafta önce tüm cerrahi işlemler tamamlanmalıdır. Bu tedavi sırasında veya sonrasında ışınlanmış çenedeki osteoradyonekroz riskini azaltır.

Sonuç

Oral mukozayı muayene eden bir hekimin yaşlanmayla ilgili normal fizyolojik değişikliklerin dışında anormal görünen ve ileri inceleme gerektiren durumları belirleyebilmesi önemlidir. Böylece yaşlı hastadaki durumun doğru teşhisi ve erken tedavisi sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

- Cawson RA, Odel EW. (2008) *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; p.206-220.
- Dundar N, İlhan Kal B. (2007) Oral Mucosal Conditions and Risk Factors among Elderly in a Turkish School of Dentistry. *Gerontology*, 53, 165-172.
- Espinazo I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. (2003) Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med*, 32, 571-575.
- Fantasia JE. (1997) Diagnosis and treatment of common oral lesions found in the elderly. *Dent Clin North Am*, 41, 877-890.
- Frenkel HF, Harvey I, Newcombe RG. (2002) Improving oral health in institutionalised elderly people by educating caregivers: a randomised controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol*, 29, 289-297.
- Gibson G, Niessen L.C. (2003) Aging and the Oral Cavity In: *Geriatric medicine: An Evidence-Based Approach*. Christine. Harvey J. Eric B. Editors. New York: Springer-Verlag, p. 901-907.
- Jacques CMC, Pereira ALC, Grilo MC, Cardoso A, Ramos-e-Silva M. (2003) Oral lichen planus. Part I: Epidemiology, clinics, etiology, immunopathogeny, and diagnosis. *Skin Med*, 2, 342-349.
- Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. (2002) Oral Mucosal Conditions in Elderly Dental Patients. *Oral Diseases*, 8, 218-223.
- Karakurumer K, Özen T, Üçok Ö, Yılmaz H. (2002) Ağız Hastalıkları. Ankara: GATA Basımevi; s.63.
- Lynge Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D, Torpet LA. (2015) Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis*, 21(6),721-9.
- McCreary, C., & Ríordáin, R. N. (2011). Oral medicine and the elderly. *Dental Update*, 38(1), 30-36.
- Mirowski GW. (2008) Common Skin Lesions of the Head and Neck. In: *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Editors. China: Saunders Elsevier,p.377-379.
- Nagi R, Rakesh N, Vyas T, Rani E. (2020) Oral Mucosal Lesions in Geriatric Population: A Clinician's Perspective. *Indian Dent. Educ*, 13(4),167-173.
- Nazlıel H, Hersek N, Özbek M. (2007) Ağız Dokuları ve Sık Görülen Ağız ve Diş Sorunları. İçinde: *Temel Geriatri Gökçe-Kutsal Y, Aslan D, Editörler*, Ankara: Öncü Basımevi; s.329-348.
- Nazlıel H.Ç.Yaşlıda Ağız ve Diş Sağlığı. (1999) *Turkish Journal of Geriatrics*, 2(1), 14-21.
- Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 195-215.

- Patil S, Doni B, Maheshwari S. (2015) Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in a geriatric Indian population. *Can Geriatr J*, 18(1), 11-14.
- Radwan-Oczko, M., Bandosz, K., Rojek, Z., & Owczarek-Drabińska, J. E. (2022). Clinical Study of Oral Mucosal Lesions in the Elderly—Prevalence and Distribution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 2853.
- Reddy BA, Sherlin HJ, Nivethigaa B. (2020) Traumatic oral mucosal lesions in elderly dental patients - An institutional study. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(SPL3),1054-9.
- Regezi J.A. Sciubba J.J. Jordon R.C.K. (2008) Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations (Hardcover). 4 Edition; Saunders:p.21-24, 88-90, 98-101, 110-111, 159.
- Riberio de Castro M.C, Ramos-e-Silva M. (2006) Most Common Oral Alterations in the Elderly-A Review. *Acta Dermatovenerol Croat*, 14(3), 197-205.
- Russel SL, Ship JA. (2008) Normal Oral Mucosal, Dental, Periodontal and Alveolar Bone Changes Associated with Aging. In: *Improving Oral Health for the Elderly An Interdisciplinary Approach*. Lamster IB, Northridge ME, Editors, New York: Springer,: p.233-246.
- Ünür M, Doğan Onur Ö. (2003) Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi. İstanbul: Quintessence Yayıncılık,: s.108-111, 36-41.
- Yılmaz HH., Aydın Ü., İpek C. (2002) Protez Stomatiti Dental Hijyene Bağlı mıdır? *Gülhane Tıp Dergisi*, 44(4), 412-414.



BÖLÜM 16

CERRAHİ BAKIM GEREKTİREN BİREYLERDE İNSENTİF SİROMETRENİN ÖNEMİ

Çiğdem BERK ÖZCAN¹

¹ Öğr. Gör. Selçuk Üniversitesi, 0000-0002-5781-0106; cigdemberk@selcuk.edu.tr

Ameliyat sonrası hastalarda genel anestezinin solunum örüntüsü üzerindeki etkisi nedeniyle solunum komplikasyonları gelişmektedir. Akciğer kollapsı veya atelettazi ile sonuçlanan genel anestezinin etkisinin bir parçası olarak, hasta yavaş solunum örüntüsüyle baş aşağı yatarken akciğer dokusunda doğrudan bir sıkışma vardır. Genel anestezi ayrıca postoperatif pulmoner komplikasyonlara yol açan hava yollarında siliyer taşımada bozulmaya neden olmaktadır (Miskovic & Lumb, 2017). Ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonlar hasta mortalitesini ve yatış süresini artmasına neden olmaktadır

(Miskovic & Lumb, 2017). Atelettazi ve pnömoni, göğüs duvarı ve akciğerin hareketliliğini geçici olarak zayıflatabilen genel anestezi ile yapılan cerrahi prosedürlerden sonra en sık görülen olaylardı (Narayanan ve ark., 2016). Ameliyat sonrası atelettazi ve ameliyat sonrası pnömoni morbiditeyi, hastanede kalış süresini, hastane maliyetlerini ve ölüm oranlarını etkilemektedir. Ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonların görülme oranı %6 ila %80 arasında değişmektedir (Fernandez-Bustamante ve ark., 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 46.000 ölüm ve 4,8 milyon ek hastane günü ile bir milyon akciğer sonrası komplikasyon meydana geldiği bildirilmektedir (Fernandez-Bustamante ve ark., 2017). Ameliyattan sonra, yeterli analjezi, insentif spirometre (İS) cihazı kullanımı, derin solunum egzersizleri, erken ambulasyon ve sekresyonların mobilizasyonu ile komplikasyonlar önlenabilir. Ameliyattan önce bir İS cihazı kullanmak, pulmoner komplikasyonları etkili bir şekilde önlediğini göstermiştir. İS cihazı kullanımının etkinliği açısından İS kullanımına hastaların uyumu, yanlış bir yöntem ile kullanılması, inspirasyon sıklığı, akciğer hacmi açısından değerlendirilmelidir. (Alaparthi ve ark., 2016; Eltorai ve ark., 2018; Diken ve Özçalın, 2018). İS kullanımına uyum aslında derin solunum egzersizlerine hasta uyumu ile birebir ilişkilidir. İS kullanım becerilerinin eğitimini hastanın güçlük çekmesi, ameliyat öncesi uygulama yapmak için yeterli zamanlarının olmaması ve cerrahi stresten kaynaklanmaktadır (Nair ve ark., 2018). Ameliyat sonrası hastanın İS cihazı kullanımına genel anestezi ve ameliyat sonrası ağrıyla baş etmede yetersizlik cihazın kullanımına uyumu azaltmaktadır (Eltorai ve ark., 2018). Hemşireler ameliyat sonrası bakımda özellikle derlenme ünitesinde akciğer hacmini arttırmak için derin solunum egzersizleri yapmaya teşvik eder ve yönetir (Aiotaibi & El-Sobkey, 2016). Hemşireler İS cihazlarıyla derin nefes egzersizleri yapan hastaların eğitimini, değerlendirilmesini ve izlenmesini sağlamaktadır (Al-Harbi ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada hastaların İS kullanım sıklığına ilişkin önerilerde bulunmuştur. Uyanıkken saatte bir 10 solunum, günde beş kez 10 solunum veya her dört saatte bir 15 solunum şeklinde setlerle uygulanabilmektedir (Eltorai ve ark., 2018). İS cihazı kullanımı görsel geri bildirimle sahip bir solunum tekniği cihazı

olup solunum kapasitesi hakkında görsel geri bildirim bildirimi kullanıcılar fayda sağlamaktadır (Alaparthi ve ark., 2016). Ameliyat sonrası akciğer komplikasyonları, derin nefes alma mekanizması ile önlenabilir. İS cihazını kullanmak, benzer bir uzun, yavaş, derin nefes alma modelindeki solunum egzersizlerini taklit kapasitesine sahiptir. İS cihazının kullanımı plevral basıncın düşmesine neden olarak akciğer genişlemesini ve daha iyi gaz değişimini teşvik eder ve akciğer kollapsı ve pnömoniye önler. İS cihazı tekrar tekrar ve düzenli olarak kullanıldığında her ikisini de önlebilmektedir (Gayathiri & Anandhi, 2021).

Ameliyat prosedürlerinin, anestezi ajanların ve göğüs duvarı ve akciğerin hareketliliğini geçici olarak zayıflatabilen ağrının etkileri nedeniyle, büyük kalp, göğüs ve karın ameliyatlarından sonra en sık görülen solunum problemleriydi (Narayanan ve ark., 2016). Akciğer problemi, ameliyat sonrası yüzeysel solunum yapan hastalarda solunum komplikasyonları yüksek oranda morbidite, mortalite ve hastaneye yatış maliyetine yol açmaktadır. Pnömoni ve atelektazi gibi pulmoner komplikasyonların ortaya çıkması, hasta mortalitesini ve hastane kalış süresini büyük ölçüde etkiledi (Eltorai ve ark., 2018).

Vital kapasite, maksimal hava soluma miktarıdır ve ameliyat sonrası hastalarda pulmoner genişlemede temel bir ölçümdür (Aiotaibi & El-Sobkey, 2016). İS cihazı, inhalasyon hacmini ölçen mililitre cinsinden işaretli kalibrasyona sahiptir. Normal aralık 65 ila 75 ml/kg'dır (Aiotaibi ve El-Sobkey, 2016). Vital kapasite 25 ml/kg'ın altında ise hipoksemi ve atelektaziye neden olabilir (Aiotaibi & El-Sobkey, 2016). Yetersiz inhalasyon kapasitesi, birkaç gün sürebilen kısıtlayıcı bir kalıba yol açar (Al-Harbi ve ark., 2018). İS cihazı kullanılarak pulmoner hacimleri artırmak için basit ve ucuz bir müdahaledir. Ameliyat sonrası atelektazi ve pnömoni riski, akciğer inhalasyonunu maksimize eden terapötik manevralar yoluyla azaltılabilir (Liu ve ark., 2019).

Ameliyat sonrası solunum tedavisinin gerekliliği göz önüne alındığında, ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonlara yatkınlık nedeniyle, büyük cerrahi geçiren erişkinlerde risk faktörlerinin anlaşılması önemi vazgeçilmezdir. Ameliyattan sonra pulmoner komplikasyonlar, gereksiz entübasyona, hastanede kalma süresinin uzamasına ve morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır (Martin ve ark., 2018). Ameliyattan önce İS cihazı hakkında bilgi edinen ve pulmoner komplikasyonları önlemenin faydalarını anlayan hastalar, artan solunum pratiğine bağlı kalacak ve pulmoner fonksiyon kapasitesinde iyileşme yaşayacaktır (Gregory ve ark., 2020).

Ameliyat sonrası komplikasyonlar hastaların oksijenlenmesini olumsuz etkilemektedir. Hastalar iyileşmede gecikme ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olur (Fayyaz ve ark., 2016). Atelektazi ve pnömoni,

ameliyattan sonra yaygın olarak önemli radyolojik bulguların görülmesine neden olabilir (Singh ve Ramalingam, 2017). Bu düzenli ventilasyon değişiklikleri, göğüs cerrahisinin doğasında olduğu için oldukça zarar verici risk faktörleriydi (Singh & Ramalingam, 2017). İyileşme gecikmesi en çok koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastalarda görülmektedir (Fayyaz ve ark. 2016). Gecikmiş iyileşme ve uzamış hastanede yatış süresinin çeşitli nedenleri nedeniyle anlaşılması bir padigmadır (Fayyaz ve ark., 2016). Örneğin göğüs duvarı anormallikleri, asit ve diyafragma disfonksiyonu ameliyat sonrası iyileşmeyi geciktirebilir. Ayrıca, interkostal kaslara ve frenik sinire giden kan akışının tek taraflı olarak bloke edilmesi, solunum kaslarının işlev bozulmasına neden olmaktadır. Frenik sinir, solunum fonksiyonlarını etkileyen birincil sinirlerden biridir (Singh & Ramalingam, 2017).

Ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonların mekanizmasını anlamak, olumlu sağlık sonuçları için kanıta dayalı uygulamayı planlamada önemliydi (Eltorai ve ark., 2018). Ameliyat sonrası genel anestezi ve cerrahi ağrının etkisi pulmoner kompliansı azaltmıştır (Şah ve ark. 2017). Cerrahi stres, kardiyopulmoner dekondisyona, pulmoner komplikasyonlara ve psikolojik sıkıntıya yol açtı (Singh & Ramalingam, 2017). Bu komplikasyonlar hastaların oksijenlenmesini olumsuz etkilemiş, bu da hastanın iyileşmesini geciktirmiş ve hastane kalış süresini uzatmıştır (Fayyaz ve ark. 2016). Derin nefes alma ve öksürme egzersizleri pnömoni ve atelektaziyi engellemiştir. Benzer şekilde, IS cihazlarıyla yapılan derin nefes egzersizleri, ameliyattan sonra solunum sağlığını iyileştirmiştir (Bergin ve ark., 2014).

Ameliyat Sonrası Akciğer Komplikasyonları

Ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonların nedensel faktörlerine açıklık getirilirken karakterize etmek için solunum yetmezliği ve pnömoni kullanılmaktadır. Olumsuz solunum sistemi reaksiyonları, genel anestezi başlatıldığında meydana gelir (Miskovic & Lumb, 2017). Anestezi hipoksemi ve hiperkapniye neden olur. Anestezi hipoksemi ve hiperkapniye neden olduğu için sürekli suni ventilasyon uygulanmaktadır. Anestezi indüksiyonu sırasında solunum kasının fonksiyonları değişmektedir (Martin ve ark. 2018). Yapılan bir çalışmada diyafram bağımsız alanlara kaydırılarak fonksiyonel artık kapasitenin %20'ye düşürülmesine ve ventilasyon-perfüzyonun (V/Q) değişmesine neden oldu (Al-Harbi ve ark.2018). Akciğer hacminin azalmasının önemli bir etkisiyle genel anestezi alan hastaların %75'inde atelektazi olmuştur (Martin ve ark., 2018). Merkezi solunum depresyonu, dakikadaki ventilasyon sayısının azalmasıyla karakterize edilen apneye yol açabilir. Göğüs röntgeni akciğer kollapsını hızlı bir şekilde saptayabilmek özelliğine sahiptir. Atelektazi oluşumundaki fizyolojik değişikliklere katkıda bulunan faktörler, diyaframın yer değiştirmesi ve azalan fonksiyonel rezidüel kapasiteye bağlı olarak hava yolu açıklığının

kapanması gibi doğrudan akciğerlerin sıkışması nedeniyle gelişmektedir. Ameliyat öncesi dönemde, %100 oksijen kullanmamayı ve hastanın hava yolunu çalışır durumda tutmak için ekspirasyon sırasında pozitif hava yolu basıncını korunmaya çalışması gerektiği vurgulanmaktadır (Brinkman ve ark. 2019).

Atelektazi

Ameliyat sonrası atelektazi tipik olarak genel anestezi sonrası 72 saat içinde ortaya çıkar ve iyi bilinen bir ameliyat sonrası komplikasyondur. Genel anestezi uygulanan hastalarda atelektazi insidansı %90'dır. Sırtüstü yatan hastada diyaframın baş pozisyonunda yer değiştirmesi nedeniyle transmural basınç gradiyentinde azalmaya ve akciğer kollapsına neden olan hastada atelektazi meydana geldi (Grott & Dunlap, 2021). Genel anestezi ile büyük cerrahi prosedürlerin pulmoner komplikasyonlar için daha önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulanmaktadır. Martin ve ark. (2018)' de hastaların cihazlarını nasıl soluyacaklarını bilip bilmediklerini değerlendirmek için ameliyat sonrası hastalarla yürüttüğü kesitsel bir analiz çalışmasında müdahale olarak cihazın hastanın kol mesafesinde olup olmadığının izlenmiştir. Sonuçlar, hastaların toplam %26,2'sinin (11/42) solunum cihazını doğru kullanmadığını ve %38,1'inin (16/42) ameliyat sonrası bakımda cihazı kullanmayı reddettiğini ortaya koydu. Cihaz konumu, algılanan fayda ve önceki kullanım, başarılı kullanımın istatistiksel olarak anlamlı belirleyicileri olarak belirlendi. Bir doktor tarafından yapılan kısa bir eğitim müdahalesinin ardından, hastaların %73,8'i (31/42), bakımlarının geri kalanında IS'yi kullanma becerilerine daha fazla arttığını gözlemlemiştir (Martin ve ark. 2018). Obezite problemi yaşayan hastalarda, artan opioid ihtiyacı neden olduğu solunum depresyonu riskini artıran obstrüktif uyku apnesine daha duyarlıdırlar. Opioid, obez hastalarda obstrüktif uyku apnesi riskini artırabilir. Opioidler potansiyel olarak ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonlarla ilişkilidir (Rahman, 2016),

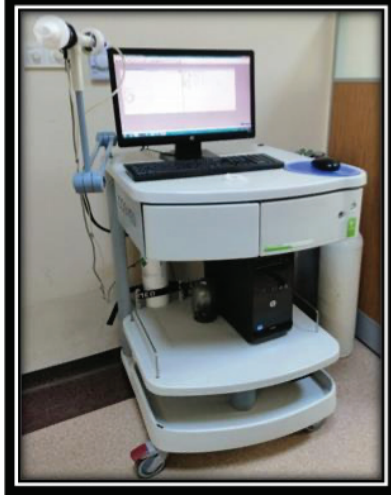
Pnömoni

Pnömoni akciğer alveollerinin ve bronşiyollerinin iltihaplanması olarak tanımlanmıştır. Ameliyat sırasında abdominal organlar diyaframa doğru yer değiştirmiştir. İntraoperatif hasta pozisyonu ventilasyon kuvvetinin azalmasına neden oldu ve organizma kolonizasyonunu neden olmaktadır. Akut enflamatuvar ve immün oluşum pnömonin ortaya çıkmasını sağlar (Chughtai ve ark. 2017). Pnömoni abdominal cerrahi prosedürlerde ameliyat sonrası yaygın pulmoner komplikasyondur (Fernandes ve ark. 2017). Tahriş edici maddeler ve mide içeriğinin aspirasyonuna bağlı olarak pnömoni gelişme riski artmaktadır (Boling & Balderrama, 2016). Ameliyat sonrası pnömoni nedensel olarak hipoventilasyon, hareketsizlik, etkisiz öksürük ve azalmış sürfaktan üretimi ile ilişkilidir (Chughtai ve ark.,

2017). Akciğer hacminin azalması, düşük bir ekspiratuar akış hızına yol açan büyük cerrahinin başlangıç aşamasından sonra meydana gelmektedir. Azalmış bir ekspiratuar akış hızı nedensel olarak akciğer hacmi ile ilişkili olmakla beraber öksürüğü daha az etkili hale getirmektedir (Chaudhary ve ark.,2020). Hastaların postoperatif durumu solunum performansını etkileyerek sekresyon birikmesine ve potansiyel olarak pnömoni ve ateletaziye neden olan alveolar kollapsa izin verdi (Fernandez Bustamante ve ark., 2017).

Solunum Fonksiyon Testi

Hastaların akciğerlerinin durumunu belirlemede bir solunum fonksiyon testi kullanılmaktadır. Akciğer fonksiyonunu, akciğer fonksiyon kapasitesini gösteren invaziv olmayan bir incelemedir. Akciğerlerden dışarı akmaya neden olan bir hava yolu direnci, obstrüktif hastalığa yol açabilir. Restriktif akciğer hastalığı nedeniyle akciğer dokusu genişleyemediğinde, akciğer hacim kapasitesi düşüktü. Solunum fonksiyon testleri, bir bireyin akciğer hava akışını, boyutunu ve oksijenlenmesini ölçmeye yardımcı olur (Karadakovan ve Aslan, 2017; Karadağ ve Bulut,2019). Üst batin cerrahisi geçiren yaşlı hastalar ile yapılan bir çalışmada inhalasyon ve ekshalasyonun pulmoner fonksiyon ve komplikasyonlar üzerindeki etkisini karşılaştırmıştır. Katılımcılar genel anestezi altında üst karın cerrahisi geçiren 63 hastaydı (32 deney grubu, 31 kontrol grubundan oluşmaktaydı. Etkiler, pulmoner fonksiyonlar (Forced Vital Kapasite [FVC], 1 saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi [FEV1]) ve pulmoner komplikasyonlar ölçülerek değerlendirildi. Etkiler, pulmoner fonksiyonlar (Forced Vital Kapasite [FVC], 1 saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi [FEV1]) ve pulmoner komplikasyonlar ölçülerek değerlendirildi. Sonuçlar, FVC’de deney ve kontrol grupları arasında bir fark olmadığını ortaya koydu, ancak deney grubundaki FEV1, kontrol grubuna kıyasla zaman değişimi ile anlamlı şekilde arttı ($p=0.001$). Ayrıca deney grubunda pulmoner komplikasyon görülmezken, kontrol grubunda 5 (%16.1) ($p=0.018$) olgu vardı (Koo and Hwang, 2016)



Şekil 1: Solunum fonksiyon testi cihazı (Spirimetre)

Pulse Oksimetrisi

Nabız oksimetresi, oksijenasyon için yaygın bir ölçüm cihazıdır. Oksijen doygunluğunu izlemek için invaziv olmayan bir araç olarak kullanılmaktadır (Seifi ve ark., 2018). Yoğun bakımda izlenen 67 hasta ile yapılan bir çalışmada pulse oksimetresi kullanılarak hastaların periferik oksijen satürasyonu, parmaklarında, ayak parmaklarında, alınlarında ve kulak memesi probundaki standart arteriyel oksijen satürasyonu değeriyle karşılaştırıldı. Tanımlayıcı çalışmada, periferik oksijen satürasyonu ile arteriyel oksijen satürasyonu arasındaki en yüksek korelasyonun ($r=0.77$, $P<0.0010$) ve klinik uyumun (0.76) kulak memesi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çalışma, yoğun bakım ünitesinde periferik oksijen doygunluğunu ölçmek için bir kulak memesi probu kullanılması konusunda öneride bulunmaktadır (Seifi ve ark., 2018).



Şekil 2: Pulse oksimetre

Spirometri

Spirometri, akciğerler için başka bir ölçüm cihazıdır. spirometri, akciğerlerin hava akışını ve hacmini belirlemek için kullanılmaktadır. Hastalar kalibre edilmiş silindire bağlı tüpün içine üflerler. Bu testin işlemi, tüpten nefes alıp vermeyi gerektirmektedir. Bazı hastalar, maksimum solunum çabası nedeniyle başlarının döndüğünü hissedebilirler. Akciğer difüzyon kapasitesi, solunan havadan kan yoluyla yayılan oksijeni tanımlamasında kullanılmaktadır (Eltorai ve ark.,2018). Bergin ve ark. (2014), iki hasta grubu arasında alt ekstremit eklemlerinin cerrahi sonuçları arasında IS cihazı üzerindeki ameliyat öncesi solunum eğitiminin etkilerini göstermiştir. Bu prospektif çalışmada, 140 kişi eğitim müdahalesi yapılan ve yapılmaya iki gruba randomize edildi. Otuz dört hasta araştırmayı bıraktı. Her iki grup da sağlık sonuçları olarak postoperatif IS hacmini kullandı. Sonuçlar, eğitim müdahalesi uygulanan grupta 50 hastadan birinde, eğitim müdahalesi uygulanmayan grupta ise 56 hastadan üçünde postoperatif komplikasyon olduğunu göstermiştir. İnhalasyon hacmi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermese de, eğitim müdahalesi alan hastalarında daha az postoperatif komplikasyon ve hastanede kalma süresinin daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Bergin ve ark. ,2014).

Derin Solunum Egzersizleri

Solunum egzersizlerinin amacı; ventilasyonu düzenlemek, oksijenasyonu arttırmak, öksürüğün etkinliğini artırarak sekresyonları uzaklaştırmaktır. Burada amaç inhalasyonda diyafragmatik iniş ve ekspirasyonda diyafragmatik çıkışı sağlamaktır (Manapunsopée ve ark., 2020). Solunum egzersizleri hava yollarını dilate eder, surfaktan yapımını hızlandırır, akciğer dokusunun genişlemesini, trakeabronşiyal sekresyonların atılmasını, yardımcı olur (Narayanan ve ark. ,2016). Ameliyattan sonra, anestezi ve cerrahi prosedürden kaynaklanan ağrı nedeniyle sık nefes almak yaygındı, bu da akciğerlerde salgı birikmesine yol açarak atelettazi olarak bilinen hava keselerinin çökmesine neden oldu. Derin nefes egzersizleri, burundan maksimum nefes alma, nefesi üç saniye tutma, ardından büzülmüş dudaklardan yavaşça nefes verme ve bu egzersizi uyanık saatlerde saatte 10 kez tekrarlama şeklindeydi (Karadakovan ve Aslan, 2017; Karadağ ve Bulut,2019). Postoperatif dönemde hareket kısıtlılığı ve ağrı nedeniyle hastalar derin nefes almakta ve öksürmede zorlanırlar. Yüzeysel solunumda akciğerlerin sadece üst bölümleri havalanır ve havalanamayan alt bölümlerde sekresyon birikerek hastanın solunum aktivitesini olumsuz etkiler. Bu durum akciğer komplikasyonlarının gelişmesine neden olur. Bu nedenle etkin inspirasyon ve ekspirasyon sağlanarak derin solunum egzersizleri yaptırılması çok önemlidir (Narayanan ve ark. ,2016 Karadakovan ve Aslan, 2017; Karadağ ve Bulut,2019; Gughani, 2020). Solunum egzersizleri, kronik obstrüktif hastalığı olan hastalarda solunum kas fonk-

siyonunu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için tek başına veya kombine olarak kullanılabilir (Mayer ve ark., 2018). Yokogawa ve ark., (2018), derin nefes alma egzersizlerinin solunum hızında dikkate değer bir iyileşme sağladığından bahsetmiştir. Solunum hızı daha düşük olduğunda, sempatik fonksiyonun azaldığına işaret ederek solunum hastalığında dispne hissinin azalmasına neden olur (Yokogawa ve ark.,2018). Üst ekstremiteleri yukarı ve aşağı hareket ettirirken kuvvetli nefes alma ve verme ile güçlü nefes alma tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, derin nefes alma, solunum fonksiyonunu iyileştirmek için akciğerleri oksijenle doldurarak akciğerlerin kapasitesini artırdığını belirtmiştir. Aynı zamanda stres düzeyini düşürerek hastaların daha rahat ve daha kaliteli bir yaşam sürmelerini sağladı (Tripathil ve Sharma,2017). Derin solunum egzersizleri için en uygun pozisyon 45° semi-fowler pozisyonudur. Bu pozisyon, diyafragmanın yükselip alçalmasını sağlayarak abdominal kaslar üzerindeki gerilimi önler (Karadakovan ve Aslan, 2017; Karadağ ve Bulut,2019).

Cihazla Derin Nefes Egzersizleri.

Ameliyattan sonrası dönemde akciğerlerin genişlemesini sağlamak için insentif spirometreler (IS) kullanılır. Solunum cihazı olan veya olmayan derin solunum egzersizleri, ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları azaltır. Yaygın olarak kullanılan bir solunum cihazı, düşük maliyeti nedeniyle hacme yönelik IS cihazıdır. IS cihazıyla derin nefes alma, maksimum akciğer genişlemesi için tasarlanmıştır (Eltorai ve ark., 2018). IS cihazı solunan havanın hacmini mililitre cinsinden ölçer (Dilmen ve ark., 2016). IS cihazı 4000 mililitrelik bir kapasiteye sahiptir. IS cihazının görsel geri bildirimi, hastaya solunum ilerlemesinin görsel kanıtını sağlar (Aliasgharpour ve ark., 2018). Hastalar derin nefes aldığında IS cihazının tabancası yükseldikçe görsel geri bildirim yansıtılır ve kullanıcıların inhalasyon çabasının ve başarısının kalitesini değerlendirmesine olanak tanır (Karadakovan ve Aslan, 2017).

Ameliyattan sonra en çok tavsiye edilen solunum aleti, kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle IS cihazıydı (Pantel ve ark., 2017). IS cihazının ameliyat sonrası kullanımı, prosedür sorunları ve standardizasyon nedeniyle belirsizliğini korumaktadır (Narayanan ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, IS cihazı kullanım uyumunu güçlendirmede kalite iyileştirmeye yönelik daha fazla çalışma, IS cihazı ve uygun teknikler hakkında daha doğru sonuçlara katkıda bulunabilir (Martin ve ark., 2018). IS cihazı kullanımı, erken ambulasyon, öksürme ve yatak başının 30 dereceden fazla yükseltilmesi gibi çoklu solunum müdahalelerinin bir kombinasyonu kullanmaya özen gösterilmektedir. IS kullanımı postoperatif dönemde akciğerlerin genişlemesini, alveollerin hava ile dolmasını, anestezinin verilmesiyle zayıflayan solunum kaslarının kuvvetlenmesini ve öksürme refleksini uyurarak var olan sekresyonların hareketlenmesini sağlar (Yo-

kogawa ve ark., 2018). IS cihazı, ameliyattan sonra hastaların solunum fonksiyonlarını önemli ölçüde etkiledi. Farklı IS türlerinin işlevleri vardı. İS, derin nefes egzersizleri yapmak için kullanılan, akış yönelimli veya hacim yönelimli olabilen bir IS cihazını içermektedir. Hastalar tarafından etkili bir şekilde kullanıldığında, bir IS cihazının ameliyattan sonra solunum komplikasyonlarına neden olma olasılığı daha düşüktü. Hem akış odaklı hem de hacim odaklı IS cihazları, solunum fonksiyonlarının artmasına yardımcı olmaktadır (Kapre ve Shukla,2016).

Bu konuyla ilgili literatür taraması çalışmasında bir spirometre kullanma konusunda uygun eğitim ve teşvikin, postoperatif pulmoner komplikasyonların önlenmesi nedeniyle hastalarda erken iyileşme üzerinde önemli bir etki yarattığını gösterdi. Sonuçlar, hastalar ameliyattan sonra rutin olarak IS kullandıktan sonra hastane kalış süresinin azaldığını ve pnömoni ve mortalitenin azaldığını ortaya koymuştur (Tran,2017). IS'nin etkin kullanım performansı için: (1) Yatakta veya sandalyede doğru oturmak; (2) IS cihazını tutarken dik bir pozisyonun muhafaza edilmesi; (3) hasta nefes alırken mavi piston yükselirken yavaşça nefes verme ve nefes alma; (4) maksimum inhalasyon hacminin işaretlenmesi; (5) nefesi 10 saniye kadar tutmak; (6) pistonun en düşük seviyeye geri dönmesine izin vererek yavaşça nefes verin; (7) birkaç saniye gevşetin, ardından prosedürü tekrarlayın şeklinde işlem basamaklarının Bergin ve ark. (2014)' tarafından sistematize edilmiştir (Bergin ve ark., 2014). İS uyanıkken her saat on kez gerçekleştirilmelidir; göğüs ve karında kesi varsa o zaman atel veya kesi yerine yastık bastırılarak destek alınması gerekmektedir (Martin ve ark., 2018). Kalp kapağı değişimini takiben pulmoner fonksiyonu iyileştirmek için IS kullanımının etkinliğini inceleyen prospektif çalışmada, kalp kapak hastalığı olan her iki cinsiyetten altmış yetişkin hastaya kapak replasmanı ameliyatı uygulanmıştır. Hastalara, ameliyat sonrası ikinci günden kapak değiştirme ameliyatını takip eden dördüncü güne kadar her uyanma saatinde İS tedavisi ve saatte on nefeslik derin solunum egzersizleri uygulanmıştır. SFT'nin ölçülen değer farkı, iki müdahale arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Rajan,2018).

Alaparthi ve ark. (2016) derin nefes egzersizleri, akış odaklı IS ve hacim odaklı IS üzerinde çalıştı. İki yüz altmış yetişkin hasta, blok randomizasyon yoluyla laparoskopik abdominal cerrahi için gönderildi. Hepsine, operasyondan önce ve ilk operasyonda Zorunlu Hayati Kapasite (FVC), Birinci Saniyede Zorunlu Ekspirasyon Hacmi (FEV1), Tepe Ekspiratuar Akış Hızı (PEFR) ve ultrasonografi ile diyafram gezinim ölçümü ile pulmoner fonksiyon değerlendirmesi yapıldı. Ameliyat sonrası ikinci günler. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak ayarlanmıştır. Sonuçlar, dört grubun hepsinde ($p < 0.001$) ameliyat sonrası birinci günde önemli bir düşüş gösterdi, ancak kontrol grubunda deney gruplarına göre daha fazlaydı. Ameli-

yat sonrası ikinci günde, hacim teşvikli spirometri ve diyafragmatik solunum egzersizi grubunda, akış teşvikli spirometri grubu ve kontrol grubuna göre pulmoner fonksiyon (Forced Vital Kapasite) ve diyafram ekskürsiyonunun daha iyi korunduğu bulundu. Pulmoner fonksiyon (Zorlu Hayati Kapasite) ve diyafram gezintisi, akış teşvikli spirometri grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hacim teşvikli spirometri ve diyafragmatik solunum egzersiz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi ($p < 0.05$). Çalışma, hacim odaklı teşvik edici spirometri ve derin nefes egzersizinin, akış odaklı IS cihazlarına kıyasla postoperatif solunum bakımında yararlı olduğu sonucuna varmıştır.

Hacim arttırıcı spirometreler

Hacim arttırıcı spirometreler, hastanın akım hızından soluduğu havanın hacmini hesaplar. Daha karmaşık bir yapıya sahip olup, daha büyük ve daha pahalıdır (Çelik ve Taşdemir, 2018). Hedef hacim göstergesi bulunur. 15 Hasta nefes aldığı anda, akciğerlerine almış olduğu hava da gösterilir ve skala hedef volüme ya da daha yukarısına yükseltilmeye çalışılır. Bu durum akciğerlerin tam şişirilmesini sağlamasının yanında, hastanın etkin olarak nefes alıp almadığı konusunda hemen geri bildirim sağlar. Uzun bir plastik tüpe bağlı solunum cihazının ağızlığından hava soluyarak hacim yönelimli IS cihazı kullanan hastaları gösterdi. Solunduktan sonra, hava ağızlıktan tüpe gitti ve maksimum inhalasyon hacmine ulaşılan kadar mavi pistonu daha yükseğe kaydırды. Hasta nefesini beş saniye tuttu. Atelektaziye önleyen nefes alma şeklinde tasarlanmış bir akciğer genişletme tekniğidir. Hastanın durumuna göre hedeflenen hacim her sabah tekrardan ayarlanır ve hasta istenen hedefe ulaşmaya çalışır (Alaparthi ve ark.,2016; Karadakovan ve Aslan, 2017).

Akım arttırıcı spirometre ve hacim arttırıcı spirometrenin etkisini karşılatıran bir prospektif çalışmada 27.63 ± 5.26 yaşındaki 16 sağlıklı yetişkin sırtüstü pozisyonda, 45° lik gövde eğimi ile sessiz nefes alma ve egzersiz performansı sırasında optoelektronik pletismografi ile değerlendirildi. Hacim arttırıcı spirometrenin önemli ölçüde daha yüksek bir inspiratuar süreyi ve daha düşük ortalama inspiratuar akışı desteklediğini göstermektedir. Borg Ölçeğine göre, algılanan efor derecesi, akım arttırıcı spirometrenin performansı daha yüksekti. Egzersizlerin hiçbirisi göğüs kafesi ve karın arasındaki torakoabdominal senkronizasyonda değişikliğe neden olmadığını, Bununla birlikte, her iki cihaz da sessiz nefes almaya kıyasla pulmoner ve abdominal göğüs kafesleri arasındaki asenkroniyi önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (Mendes ve ark.,2019). Başka bir çalışma, abdominal ameliyat geçiren 50 katılımcıyla hacim odaklı ve egzersiz tolerans testleri kullanarak İS karşılaştırılmıştır. Cerrahi geçiren otuz yedi erkek ve on üç kadın dahil edildi ve blok randomizasyonla akım ve hacim arttırıcı spirometre gruplarına ayrıldı. Tüm deneklere Zo-

runlu Hayati Kapasite (FVC), ilk saniyedeki Zorunlu Ekspiratuar Hacim (FEV1), Tepe Ekspirasyon Akışı (PEF) ölçümleriyle pulmoner fonksiyon değerlendirmeleri yapıldı. Her iki grup için preoperatif ve postoperatif ölçümler 5. güne kadar alınmıştır. Sonuçlar, akciğer fonksiyonunun (FVC, FEV1 ve PEF) ameliyat sonrası 1., 2. ve 3. günlerde ameliyat öncesi güne göre anlamlı derecede azaldığını gösterdi. Postoperatif 4. ve 5. günlerde pulmoner fonksiyon (FVC, FEV1 ve PEF) hem akım hem de hacim artırıcı spirometri gruplarında daha iyi korunduğunu gözlemlemişlerdir. Altı Dakika Yürüme Testi, taburculuk gününde akciğer fonksiyonunda ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Kapsanan mesafe açısından, hacim artırıcı spirometri grubu, ameliyat öncesi dönemden taburcu olma zamanına kadar, akım t artırıcı spirometri grubu tarafından performanstan istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme gösterdiklerini gözlemlemişlerdir (Kumar ve ark.,2016). Kaur ve ark. (2020), hacim odaklı IS kullanan akut bir hastanede ameliyat sonrası 50 hasta üzerinde ön test ve son test tasarımı gerçekleştirdiği çalışmada İS, akciğer hacimlerini artırarak ameliyat sonrası hastaların iyileşmesini hızlandığını göstermektedir. Teşvik edici spirometre, hastaların akciğer hacmini iyileştirerek, hastaların iyileşmesini hızlandırmıştır (Kaur ve ark., 2020).

Akım Arttırıcı Spirometreler:

Akım arttırıcı spirometreler, solunum çabasını (akım hızını) cm³ olarak ölçer (cm³ /sn). Bu spirometrelerin hacim ayarı yoktur. Genellikle üç silindiri, her silindirde de serbest hareket edebilen renkli topların bulunduğu bir araçtır. Akış yönelimli IS, ağızlık ve hafif toplarla üç akış tüpüne bağlı uzun bir plastik tüpten oluşuyordu. Genellikle üç silindiri, her silindirde de serbest hareket edebilen renkli topların bulunduğu bir araçtır. Hastanın derin nefes alma seviyesini ve içindeki topların görülebilmesi için şeffaf plastikten yapılmıştır. Hastanın derin nefes alma gücüne göre topların biri, ikisi veya üçü aşağıdan yukarı hareket eder. Hasta nefes aldığı anda akım hızı, ilk top yükseldiğinde 600cc/ sn, 2. topta 900cc/ sn ve 3. topta 1200cc/ sn olur (Çelik ve Taşdemir, 2018; Alaparthi ve ark.,2016; Craven , Hirnle ve Jensen , 2015). Alaparthi ve ark. (2016) iki tür İS'yi inceledi (akım artırıcı IS'ye karşı hacim artırıcı IS). Kriterler şunlardı: kullanım kolaylığı, maliyet ve hasta uyumu. Metodoloji, iki grupta bariatrik cerrahi sonrası 38 morbid obez hastayı içeriyordu. Hacim artırıcı İS



Şekil 3: İnsentif spirometre

Hasta Sağlık Çıktıları

Hasta uyumu

İS başarı, hastaların sağlık hizmeti sağlayıcısının talimatlarına tamamen uyumuna bağlıdır. Ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları önlemede etkinliği sınırlandıran birincil faktörün uyum olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, cerrahi hastalar pozitif hasta sonuçları elde etmek için IS cihazının zayıf uyumundan ve uygunsuz kullanımından kaçınılmalıdır (Eltorai ve ark.,2018). Hasta uyumunu inceleyen tanımlayıcı bir çalışmada cihazını kullanmayı hatırlamama (%83,5), yanlış kullanım (%74,4) ve seyrek kullanım (%70) gibi sebeplerin zayıf hasta uyumuna neden olduğunu belirtmiştir. Öneri olarak da akıllı telefon hatırlatıcıları veya otomatik hasta başı telefonları gibi bir hatırlatma sisteminin uygulanmalarıyla iyileştirebileceğini belirtilmiştir (Eltorai ve ark.,2018). Hasta uyum oranı, sağlanan eğitime ve cerrahi bir prosedürden önce bir IS cihazının kullanımına ilişkin bilgi temelini sağlamlaştırılmasına bağlı olarak sağlık sonuçlarını belirlemektedir (Martin ve ark., 2018).

İnspirasyon Hacmi Hedefi

Hacim hedefi, bir IS cihazının doğru kullanımının en önemli yönüdür. Hastanın pistonu olabildiğince yükseğe çıkarmak için yavaşça nefes aldığını, nefesini 10 saniye tuttuğunu ve genellikle nefes verdiğini açıkladı (Gregory ve ark.,2020). Hayati kapasite, esasen önemli ölçüde akciğer

genişlemesi üreten, solunan maksimum hava miktarıydı. Normal aralık, kg başına 65 ila 75 ml idi (Aiotaibi ve El-Sobkey, 2016). Sonuç 25 ml/kg'dan az gösteriyorsa, potansiyel olarak ateletaksi ve hipoksemiye dönüşmüştür (Aiotaibi & El-Sobkey, 2016).

Bir diğer çalışmada Koroner arter baypas grefti adayı olan 50 hasta seçildi, koroner arter baypas ameliyatı sonrası İS kullanımı ile ilgili müdahale ve kontrol grubuna ayrılmıştır. Müdahale bir İS aracılığıyla yapılan katılımcılara ameliyat öncesi 1., 2. ve 3. günlerde arteriyel kan gazlarının değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Ameliyat sonrası üçüncü günde, müdahale ve kontrol grupları arasında ortalama arteriyel kan oksijen miktarı (sırasıyla 82.3 ± 4.7 'ye karşı 72.7 ± 7.1 , $P = 0.02$), arteriyel kan karbonu açısından anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Arteriyel kan karbonu açısından anlamlı bir fark olduğunu gösterdi. Dioksit (sırasıyla $36,8 \pm 2$ - $43,7 \pm 3,2$, $P = 0,007$) ve oksijen doygunluğu (sırasıyla $96,8 \pm 1,4$ - $90,5 \pm 1,4$, $P = 0,03$). Bu nedenle çalışma, ameliyat sonrası birinci, ikinci ve üçüncü günlerde arteriyel kan gazlarında iyileşme eğilimini ortaya koymuştur (Yazdannik ve ark.,2016).

Hastanede Kalma Süresi

Hastanede geçirilen gün sayısı, bu POISE projesinde bir sağlık sonucu olarak kabul edildi. IS cihazları hastane kalış süresini, mekanik ventilasyon kullanımını ve morbiditeyi azaltmaya yardımcı olmaktadır İS, solunum komplikasyonlarını önleyen maksimum akciğer genişlemesi nedeniyle ameliyat sonrası hastalar için faydalıdır. IS cihazı uygulamasına iyi uyum, pulmoner komplikasyonları azaltabilecek ve daha kısa hastanede kalma süresine yol açabilecek basit bir önlem olarak kabul edilmektedir (Eltorai ve ark.,2018).

Yarı deneysel bir ön test son test tasarımlı bir çalışmada kardiyotorasik ve vasküler cerrahi geçirmiş 30 hasta üzerinde yapıldı. Kardiyotorasik ve vasküler cerrahi geçirmiş hastalarda İS ile derin nefes alma egzersizinin oldukça etkili olduğunu göstermektedir (Elde edilen p değeri 0.000, $p < 0.00795$ düzeyinde oldukça anlamlıydı) (Dinesh, 2020). IS cihazı kullanım sıklığının artırılarak ve ameliyat sonrası hastanede kalış süresini kısaltarak hastaların sağlık sonuçlarını iyileştirilmesi sağlanmalıdır.. Algılanan inancın değiştirilmesi, hastaların ameliyat sonrası cihaz kullanım sıklığını iyileştirmek ve solunum problemlerini önlemek için IS cihazında ameliyat öncesi hasta eğitimi uygulanarak hastaya öğrenim durumu değerlendirilmelidir (Jerin & Binutha, 2017). Eğitim broşürünün kullanımı, hastaların IS cihazını kullanma konusundaki kaygılarını azalttı ve pulmoner komplikasyonları önlemenin faydalarını destekledi. IS hakkında bilgi edinmek, bir IS ile uyumluluğa bağlı çok önemli bir göstergedydi (Bester ve ark., 2016).

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar genellikle anestezi ilacı, ağrı ve cerrahi prosedürlere bağlı olarak ortaya çıkmıştır (Eltorai ve ark., 2018). Solunum komplikasyonlarının önlenmemesi, yüksek oranda morbidite ve mortalite üretmiştir. ABD’de her yıl 46.000 ölüm ve 4,8 milyon ek hastane günü ile bir milyon akciğer sonrası komplikasyon meydana geldi (Fernandez-Bustamante ve diğerleri, 2017). Postoperatif pulmoner komplikasyonların görülme oranı %6 ila %80 arasında değişmektedir (Fernandez-Bustamante ve ark., 2017). Literatür, derin nefes egzersizleri, erken mobilizasyon, öksürme egzersizleri, ağrı kesici ilaçlar ve ilgili müdahalelerin ameliyat sonrası iyileşmeyi artırabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır (Narayanan ve ark., 2016). IS cihazı, postoperatif solunum komplikasyonlarını önlemek için ameliyattan sonra en çok reçete edilen cihazdı (Narayanan ve ark., 2016). Ancak teşvik edici spirometrinin ateletaksi, pnömoni ve ilgili postoperatif pulmoner komplikasyonların önlenmesi üzerindeki etkisine dair kanıtlar belirsizliğini koruyor (Narayanan ve ark., 2016).

KAYNAKLAR

- Aiotaibi, K., & El-Sobkey, S. (2016). Effect of cardiac patients' perceived benefits from and perceived self-efficacy and performance accuracy in the use of an incentive spirometer on spirometric values after coronary artery bypass graft surgery. *Kasr Al Ainy Medical Journal*, 22(2), 63-68. <https://www.kamj.eg.net/article>
- Al-Harbi, W., Nagshabandi, E., & Elgamil, A. (2018). The effect of using incentive spirometry on postoperative breathing pattern among abdominal surgical patients. *IOSR Journal of Nursing and Health Science*, 7(1), 20-34. https://www.kau.edu.sa/Show_Res.aspx?Site_ID=306&LNG=EN&RN=70265
- Alaparathi, G., Augustine, A., Anand, R., & Mahale, A. (2016). Comparison of diaphragmatic breathing exercise, volume and flow incentive spirometry, on diaphragm excursion and pulmonary function in patients undergoing laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *Minimally Invasive Surgery*, 12, 1-13. <http://www.dx.doi.org/10.1155/2016/1967532>
- Alaparathi, G., Augustine, A., Anand, R., & Mahale, A. (2016). Comparison of diaphragmatic breathing exercise, volume and flow incentive spirometry, on diaphragm excursion and pulmonary function in patients undergoing laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *Minimally Invasive Surgery*, 12, 1-13. <http://www.dx.doi.org/10.1155/2016/1967532>
- Benziger, B. (2017). Effectiveness of planned teaching programme on knowledge and practice regarding the use of incentive spirometry among patients undergoing abdominal surgery. *International Journal of Nursing Education*, 9(4), 49-51.
- Bergin, C., Speroni, K., Travis, T., Sheridan, M., Kelly, K., Bergin, C., & Daniel, M. (2014). Patient outcomes in the knee and hip joint replacement population. *Journal of Peri-Anesthesia Nursing*, 4(14), 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2013.01.009>
- Bester, N., Di Vito-Smith, M., McGarry, T., Riffkin, M., Kaehler, S., Pilot, R., & Bwire, R. (2016). The Effectiveness of an educational brochure as a risk minimization activity to communicate important rare adverse events to health-care Professionals. *Advanced Therapy*, 33(1), 167-177. Doi: 10.1007/s12325-016-0284-y. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-016-0284-y>
- Boling, B., & Balderrama, D. (2016). *Pneumonia, healthcare associated*. Glendale, CA: Cinahl Information Systems.
- Brinkman, J., Toro, F., & Sharma, S. (2019). *Physiology, Respiratory Drive*. From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482414/>
- Chaudhary, S., Chaudhary, N., Ghewade, B., & Mahajan, G. (2020). The Immediate Effects of Breathing Exercises with Acapella and Incentive Spirometer on Preventing Early Pulmonary Complications Following Cabg. - A Comparitive Study. *International Journal of Current Research and*

Review, 12(17), 51-58. Research Article DOI: <http://dx.doi.org/10.31782/IJCRR.2020.121710>

- Chughtai, M., Gwam, C. U., Mohamed, N., Khlopaş, A., Newman, J. M., Khan, R., Nadhim, A., Shaffiy, S., & Mont, M. (2017). The Epidemiology and risk factors for postoperative pneumonia. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(6), 466–475. <https://doi.org/10.14740/jocmr3002w>
- Chughtai, M., Gwam, C. U., Mohamed, N., Khlopaş, A., Newman, J. M., Khan, R., Nadhim, A., Shaffiy, S., & Mont, M. (2017). The Epidemiology and risk factors for postoperative pneumonia. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(6), 466–475. <https://doi.org/10.14740/jocmr3002w>
- Craven R.F, Hirnle C.J, ve Jensen S, (2015). Nursing Foundations, Human Health and Functions (7. Baskı). (N. Uysal ve E. Çakırcalı). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Çelik, S. ve Taşdemir, N. (2018). Solunum sistemi hastalıkları. Güncel yöntemlerle cerrahi hastalıklarda bakım. (199-223). Antalya: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.
- Diken, O., & Ozyalcin, S. (2018). Preoperative incentive spirometry exercise reduces the risk of atelectasis in obese CABG patients. *American Journal of Cardiology*, 128(2), 1264-71.
- Dinesh, M. (2020). Effectiveness of deep breathing exercise with incentive spirometer on patients who undergone cardio thoracic and vascular surgery in selected hospital. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 5(3).
- Eltorai, A., Szabo, A., Antoci, V., Ventetuolo, C., Elias, J., Daniels, A., & Hess, D. (2018). Clinical effectiveness of incentive spirometry for the prevention of postoperative pulmonary complications. *Respiratory Care*, 63(3), 347-352. <https://rc.rcjournal.com/content/63/3/347.short>
- Fayyaz, A., Furqan, A., Ammar, A., Altaf, R., & Ahmad, S. (2016). Operative oxygenation in patient undergoing CABG surgery. *Professional Med Journal*, 23(11), 1368-1372.
- Fernandes, A., Rodrigues, J., Lages, P., Lanca, S., Mendes, P., Antunes, L., Santos, C., Castro, C., Costa, C., Lopes, C., Matos da Costa, P., & Santos, L. (2017). Root causes and outcomes of postoperative pulmonary complications after abdominal surgery: A retrospective observational cohort study. *Patient Safety in Surg*, 13, 40.
- Fernandez-Bustamante, A., Schoen, J., & Vidal Melo, M. (2017). Incentive spirometry after bariatric surgery: The importance of patient compliance. *The Journal of the American Medical Association Surg*, 152(10), 984–985. doi:10.1001/jamasurg.2017.169 <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/2633547>
- Gayathiri, T., & Anandhi, D. (2021). Efficacy of incentive spirometry in expiratory muscle training following abdominal surgery. *Biomed Pharmacology*

Journal, 14(1). <https://biomedpharmajournal.org/vol14no1/efficacy-of-incentive-spirometry-in-expiratory-muscle-training-following-abdominal-surgery/>

Gregory, A., Grant, M., Manning, M., Cheung, A., Ender, J., Sander, M., & Levy, J. (2020). Enhanced recovery after surgery (ERAS cardiac) recommendations: An important first step – but there is much work to be done. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34(1), 39-47. [https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770\(19\)30960-7/fulltext](https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770(19)30960-7/fulltext)

Grott, K., & Dunlap, J. (2021). *Atelectasis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5453>

Gugnani, A. (2020). Effects of breathing exercises and incentive spirometry in improving lung capacity on individuals with lung fibrosis. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(2), 1407. https://ejmcm.com/article_2349_c91ffa7eca2f4e908211f66944eac115.pdf

<https://pssjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13037-019-0221-5>

[https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(18\)30450-8/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(18)30450-8/fulltext)

Jerin, J., & Binutha, V. P. (2017). Effectiveness of planned teaching programme on knowledge and practice regarding the use of incentive spirometry among patients undergoing abdominal surgery. *Int J Nurs Educ*, 9(4), 48-52.

Kapre, M., & Shukla, M. (2016). A comparative study of flow and volume-oriented incentive spirometer and upper abdominal surgery using PFT studies. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*, 9(1), 93-98. doi:10.5958/0973-5674.2015.00020.9

Karadakovan, A. ve Eti Aslan, F. (2017). Dâhili ve cerrahi hastalıklarda bakım. (4. Baskı). Ankara: Akademisyen Kitabevi.

Kaur, A., Kalyani, C., & Kusum, K. (2020). Effect of incentive spirometry on recovery of post-operative patients: Pre-experimental study. *Journal of Nursing Practice*, 3(2), 1-8. doi:10.30994/jnp.v3i2.90 <https://doi.org/10.30994/jnp.v3i2.90>

Koo, M., & Hwang, S. (2016). Comparison of effects of exhalation and inhalation breathing exercises on pulmonary function and complications in elderly patients with upper-abdominal surgery. *Journal Korean Academics Nursing*, 46(4), 514- 522. <https://doi.org/10.4040/jkan.2016.46.4.514>

Liu, C., Tsai, W., Chu, C., Muo, C., & Chung, W. (2019). Is incentive spirometry beneficial for patients with lung cancer receiving video-assisted thoracic surgery?. *BioMedical Pulmonary Med*, 19, 121. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0885-8>

Manapunsopsee, S., Thanakiatpinyo, T., Wongkornrat, W., Chuaychoo, B., & Thirapatarapong, W. (2020). Effectiveness of incentive spirometry on inspiratory muscle strength after coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung Circulation*. 29(8):1180-1186. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.09.009>

- Martin, T., Patel, S., Tran, M., Eltorai, A., Daniels, A., & Eltorai, A. (2018). Patient factors associated with successful incentive spirometry. *Rhode Island Medical Journal*, 101(9), 14–18. <http://www.rimed.org/rimedicaljournal/2018/11/2018-11-14-cont-martin.pdf>
- Mayer, A., Karloh, M., Dos Santos, K., de Araujo, C., & Gulart, A. (2018). Effects of acute use of pursed lips breathing during exercise in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 104, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.007>
- Mendesa, L., Teixeira, L., Cruz, L., Vieira, D., & Parreira, V. (2019). Sustained maximal inspiration has similar effects compared to incentive spirometers. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 261, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.01.006>
- Miskovic, A., & Lumb, A. (2017). Postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia*, 118(3), 117–334.
- Nair, A., Naik, V., Saifuddin, M., Anne, P., Kumar, K., & Rayani, B. (2018). An observational study for knowing the compliance of patients scheduled for major abdominal and thoracic cancer surgeries in a single specialty center. *Anesthesia, Essays and Research*, 12(2), 552–554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020596/>
- Narayanan, A., Hamid, S., & Supriyanto, E. (2016). Evidence regarding patient compliance with incentive spirometry interventions after cardiac, thoracic and abdominal surgeries: A systematic literature review. *Canadian Journal Respiratory Therapy*, 52(1), 17–26.
- Narayanan, A., Hamid, S., & Supriyanto, E. (2016). Evidence regarding patient compliance with incentive spirometry interventions after cardiac, thoracic and abdominal surgeries: A systematic literature review. *Canadian Journal Respiratory Therapy*, 52(1), 17–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751968/>
- Potter, P.A., Perry, A.G., Stockert, P.A., Hall, A.M. (2011), Fundamentals of Nursing. T. Atabek Aşti ve A. Karadağ (8th Ed.). Adana: Nobel Kitabevi.
- Rahman, S. (2016). The advantage and disadvantages of using qualitative and quantitative approaches and methods in language testing and assessment research: A literature review. *Journal of Education and Learning*, 6(1), 102–112. <http://dx.doi.org/10.5539/jel.v6n1p102>
- Sah, H., Akcil, E., Tunali, Y., Vehid, H., & Dilhem, O. (2017). Efficacy of continuous positive airway pressure and incentive spirometer on respiratory functions during the post-operative period following the supratentorial craniotomy prospective randomized controlled study. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14, 13–35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.08.010>
- Seifi, S., Khatony, A., Moradi, G., Abdi, A., & Najafi, F. (2018). Accuracy of pulse oximetry in detection of oxygen saturation in patients admitted to the intensive care unit of heart surgery: Comparison of finger, toe, fo-

- rehead and earlobe probes. *BioMed Central Nursing*, 17, 15. <https://doi.org/10.1186/s12912-018-0283-1>
- Singh, B., & Ramalingam, H. (2017). Bedside pulmonary function testing and incentive spirometry in bilateral total knee replacement surgery patients – a pilot study. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*, 11(4), 52-56.
- Snow V. ve diğerleri. (2001). The evidence bas efor management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline. 119 (4), 1185.
- Tripathil, S., & Sharma, R. (2017). Deep Breathing Exercise and Its Outcome among Patient with Abdominal Surgery: A Pilot Study. *International Journal of Nursing Science* 7(5), 103-106. doi: 10.5923/j.nursing.20170705.01
- Yazdannik, A., Bollbanabad, H., Mirmohammadsedghi, M., & Khalifezade, A. (2016). The effect of incentive spirometry on arterial blood gases after coronary artery bypass surgery (CABG). *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 21(1), 89-92. doi: 10.4103/1735-9066.174761
- Yokogawa, M., Kurebayashi, T., Ichimura, T., Nishino, M., Miaki, H., & Nakagawa, T. (2018). Comparison of two instructions for deep breathing exercise: non-specific and diaphragmatic breathing. *Journal of Physical Therapy Science*, 30(4), 614– 618.



BÖLÜM 17

KLİPPEL FEİL SENDROMUNA GENEL BİR BAKIŞ

Miray SÜREN¹, Tülay ÖNCÜ ÖNER²

1 Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Manisa, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-3562-3270

2 Öğr. Gör. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Manisa, Türkiye. tulay.oncu@cbu.edu.tr. ORCID ID: 0000-0001-6180-5409

1. GİRİŞ

Klippel Feil sendromu (KFS) kısa boyun, düşük posterior saç çizgisi ve boyunda hareket kısıtlılığı ile karakterize bir konjenital malformasyon sendromudur. Gestasyonun 3.-8. haftalarında servikal somitlerin segmentasyonundaki yetersizlik sebebiyle gelişmektedir. İki veya daha fazla sayıdaki boyun omurunun doğumsal füzyonu olarak tanımlanmakta ve servikal vertebral veya konjenital servikal sinositozis olarak da bilinmektedir (Thomson ve ark., 1997; Bayraklı ve ark., 2013; Kaya ve ark., 2009).

Teşhis edilen vakaların sadece %34-74'ünde klasik klinik belirtiler vardır (Jones ve ark., 2013). Boyun deformasyonu dışında bazı hastalarda kas iskelet sistemi, genitoüriner sistem ve kardiyovasküler sistem anomalileri de gözlemlenebilmektedir (Garip ve ark., 2018). İlk defa 1912 yılında Maurice Klippel ve Andre Feil tarafından birbirinden bağımsız bir şekilde tanımlanan bu hastalığın dünyada 40.000-50.000 doğumda 1 görüldüğü ve kadın/erkek hasta oranının 3/2 olduğu bildirilmiştir (Bayraklı ve ark., 2013; Klippel ve Feil, 1975).

Klippel Feil sendromu Andre Feil tarafından vertebral füzyonun seviyesine göre Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere 3 klinik tipte tanımlanmıştır. Tip I servikal omurganın yoğun füzyonunu; Tip II bir veya iki seviyeli servikal füzyonları; Tip III diğer iki grupla birlikte gözlemlenen lomber veya torakal spinal anomalileri içermektedir (Gunderson ve ark., 1967). Bu segmentasyon anomalilerinin nörolojik semptomlar veya cerrahi müdahale ihtiyacı ile ilişkisi konusunda çok az şey bilinmektedir. Klippel Feil sendromunun altında yatan genetik heterojenliği ele almak için başka sınıflandırmalar önerilmiştir; ancak, onların da klinik prediktif değerden yoksun olduğu görülmektedir (Hachem ve ark., 2020). Clarke ve ark. (1998) kalıtım modeli ile hastada en üst seviyedeki füzyonun yerini kullanarak Klippel Feil sendromu için yeni bir anatomik sınıflandırma yapmışlar ve 4 alt grup belirtmişlerdir (Clarke ve ark., 1998). KFS1'de C1 füzyonu yaygındır ve diğer anomalilerle (Sprengel deformitesi, skolyoz, renal anomaliler) birlikteliği en sık gözlenen gruptur. KFS2'de C2-3 füzyonu yaygındır ve birçok çocukta ayrıca laringeal kıkırdak malformasyonları gözlenmektedir. KFS3, C2-3, C3-4 veya C5-6 gibi izole servikal füzyonlarla karakterize edilmektedir. KFS4'te servikal vertebra füzyonuna ek olarak oküler, işitme veya kardiyak anomalileri görülmektedir. KFS4 sıklıkla Klippel Feil anomalisi, Duane retraksiyon sendromu ve konjenital sağırılık ile karakterize edilen serviko-okülo-akustik sendrom olarak da bilinen Wildervanck sendromu ile ilişkilidir (Wildervanck ve ark., 1960; Kenna ve ark., 2018; Clarke ve ark., 1998).

2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klippel Feil sendromu klasik olarak kısa boyun, düşük posterior saç çizgisi ve baş ve boyun hareketlerinde kısıtlılık triadı ile tanınmaktadır

(Derin ve ark., 2012). Klippel Feil sendromlu hastalar genellikle boynun ekstensiyon ve fleksiyon hareketlerindeki kısıtlılık ve ağrı gibi şikayetlere sahip olmaktadır. Hastalarda meydana gelen bu semptomların Klippel Feil sendromunun yanı sıra daha geniş bir sendromun parçası (örneğin Goldenhar, Rokitansky-Kuster-Hauser ve Wildervanck sendromu) da olabileceği unutulmamalıdır (Oda ve ark., 1997).

Klippel Feil sendromlu hastaların yarısından fazlasında skolyoz ve kifoz olmak üzere kas iskelet sistemi anormallikleri görülmektedir (Gül ve ark., 2004). Bunların dışında tortikollis, hemivertebral, kelebek vertebra, polidaktili, servikal kot ve Sprengel deformitesi de gözlenebilmektedir (Garip ve ark., 2018).

Klippel Feil sendromlu hastalarda sıklıkla bildirilen bir diğer anomali genitoüriner sistem anomalileridir. En çok renal agenezi görülmekle birlikte renal ektopi, at nalı böbrek veya hidronefroz da bulgular arasındadır (Garip ve ark., 2018). Klippel Feil sendromu tanısı almış skolyozlu hastaların %30-40'ında renal anomalilerin de tespit edildiği bildirilmiştir (Macewen ve ark., 1972).

Klippel Feil sendromlu hastaların kafatasında ve yüzlerinde şekil bozuklukları ya da asimetri gözlenebilmektedir (Garip ve ark., 2018). Yarı damak olguları ve nöral tüp defektleri görülme yüzdeleri de oldukça yüksektir (Derin ve ark., 2012). Ayrıca bazı hastalarda platibazi, baziler invajinasyon ve brakisefali rapor edilmiştir (Garip ve ark., 2018).

Klippel Feil sendromlu hastaların üçte birinde dış veya iç kulak anomalileri görülmektedir. Hastaların %30'unda işitme kaybı olduğu rapor edilmiştir (McGaughan ve ark., 1998).

Klippel Feil sendromlu hastaların %4.2-14'ünde doğumsal kalp hastalıkları olduğu bildirilmiştir (Mahiroğulları ve ark., 2006). Kardiyovasküler sistem anomalileri arasında ventriküler septal defekt sıklıkla tespit edilirken, pulmoner stenoz, atrial septal defekt, aort koarktasyonu ve aort yetmezliğinin tespit edildiği hastalar da mevcuttur (Garip ve ark., 2018).

3. TANI VE TEDAVİ

Klippel Feil sendromundan şüphelenilen hastalarda ilk olarak anteroposterior, lateral ve oblik servikal vertebra grafileri çektirilmektedir (Gül ve ark., 2004). Klippel Feil sendromu sahip olduğu heterojen hasta grubu sebebiyle geniş bir klinik seyir yelpazesine sahiptir. Klinik tablo nörolojik, biyomekanik ve miyelopatik anomaliler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastalar boyunda hareket kısıtlılığı, kısa boyun, boyun ağrısı gibi şikayetlere ya da kalp, böbrek, iç kulak gibi bölgelerdeki anomalilere sahip olabilirler. Bunların dışında bazı hastalar ise asemptomatik olup farklı nedenlerle çekilen grafiler sayesinde hastalık teşhisi konulabilmektedir. Bu yüzden has-

talar doğumsal servikal vertebral füzyonlara sahip olmasına rağmen ileri yaşlarda tanı konulması mümkün olabilmektedir (Keynes ve Stern, 1988; Weinstein ve Wenger, 1994). Klippel Feil sendromunda C2-3 ve C5-6 en sık tutulan bölgelerdir (Garip ve ark., 2018). Füzyon tespitiyle birlikte servikal omurga direkt film çekimiyle incelenmeli ve füzyonun uzanımı ve yapısı tespit edilmelidir. Füzyon olan seviyeler direkt boyun hareketlerini kısıtlatabilmektedir veya füzyon seviyelerinin arasında kalan seviyelerde ciddi derecede komplikasyonlara sebep olan instabilite, stenoz ve hipermobilitate gelişebilmektedir (Kaya ve Solmaz, 2015). İnstabilite veya stenoz düşünülen hastalarda fleksiyon ekstansiyon manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) başvurulması gerekmektedir (Weinstein ve Wenger, 1994). Aynı zamanda MRG ile malformasyon sebebiyle beyin sapı veya omurilik üzerinde bası olup olmadığı da tespit edilebilmektedir. Ek olarak sirinks, gergin omurilik veya ayrık omurilik malformasyonu da saptanabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise kemik patolojilerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır (Kaya ve Solmaz, 2015). Üç boyutlu rekonstrüksiyon BT ve floroskopik görüntüleme gibi kullanımı daha az olan radyolojik tekniklerin kullanılması da mümkündür (Tracy ve ark., 2004).

Klippel Feil sendromuna çeşitli anomaliler eşlik edebildiğinden hastalar için kapsamlı bir inceleme yapılmalıdır. Diğer anomalilerin ve skoliyoz gelişiminin araştırılması için servikal omurga grafilerine ek olarak torakal ve lomber omurga grafilerinin de çekilmesi gerekmektedir. Kranial sinir etkilenmeleri ile servikal radikülopati ve miyelopati bulgularını tespit edebilmek için nörolojik muayeneye başvurulmalıdır. Kalp rahatsızlıkları, genitoüriner sistem anomalileri ve işitme kaybı gibi diğer bulguları tespit etmek amacıyla kardiyak değerlendirme yapılmalı, renal ultrasonografi ve odyolojik testler uygulanmalıdır. Bu bulgulara kıyasla daha az rapor edilen gastrointestinal, dermatolojik ve solunumsal anomaliler de incelemeler esnasında göz ardı edilmemelidir (Kaya ve Solmaz, 2015). Diğer yandan füzyonu olan hastalarda, radyografik olarak karıştırılabilen juvenil idyopatik artrit, romatoid spondilit ve infeksiyon ile ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir (Gül ve ark., 2004).

Klippel Feil sendromlu hastalarda tedavi cerrahi olup, hastaların üçte birinde gerekebilmektedir. Sprengel deformitesi omuz eklemi hareketlerini rahatlatmak için hastalara genelde 3-5 yaşında iken cerrahi yolla düzeltme işlemi uygulanmaktadır (Gül ve ark., 2004). Sıklıkla uygulanan cerrahi, posterior yaklaşımla oksipitoservikal stabilizasyon uygulamasıdır (Kaya ve Solmaz, 2015).

4. KALITIM

Klippel Feil sendromlu vakaların çoğu sporadik olmasına rağmen, hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım gösteren formlar bildirilmiştir (Ross ve Moore, 2020). Otozomal dominant kalıtım gösteren

KFS1 (OMIM#118100) 8q22'de lokalize olan *GDF6* genindeki heterozigot mutasyonlarla; otozomal resesif kalıtım gösteren KFS2 (OMIM#214300) 17q21'de lokalize olan *MEOX1* genindeki mutasyonlarla, otozomal dominant kalıtım gösteren KFS3 (OMIM#613702) 12p13'te lokalize olan *GDF3* genindeki mutasyonlarla ve otozomal resesif kalıtım gösteren KFS4 (OMIM#616549) 22q12'de lokalize olan *MYO18B* genindeki homozigot mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Settle ve ark., 2003; Bayraklı ve ark., 2013; Ye ve ark., 2010; Alazami ve ark., 2015).

5. MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALAR

İlk somit 4. embriyonel haftada kranial uca yakın oluşmakta ve oluşum kranio-servikal yöneltide ilerlemektedir. Somitlerin farklılaşmasıyla sklerotom, myotom ve dermatom olmak üzere üç ayrı yapı oluşmaktadır (Alp, 1990). Segmentasyon ve re-segmentasyon işlemlerini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar Klippel Feil sendromuna neden olabilmektedir (Kaya ve ark., 2009). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda *SGMI* (Clarke ve ark., 1995), *FGFR3* (Lowry ve ark., 2001), *PAX1* (David ve ark., 1999), *GDF6* (Tassabehji ve ark., 2008), *GDF3* (Ye ve ark., 2010), *MEOX1* (Bayraklı ve ark., 2013), *MYO18B* (Altuame ve ark., 2021), *RIPPLY2* (Karaca ve ark., 2015) ve *MEFV* (Eröz ve ark., 2017) genlerindeki çeşitli mutasyonlar Klippel Feil sendromu ile ilişkilendirilmiştir.

Clarke ve ark. (1995) Klippel Feil sendromu ile ilişkili gen lokusu (8q22.2 veya 8q23.3) bildiren ilk çalışmayı yapmışlardır. Ailesel Klippel Feil sendromunu rapor ettikleri çalışmada 8q'da parasentrik inversiyonun vertebral füzyona neden olduğunu ve bu bölgenin *SGMI* genini içerdiğini bildirmişlerdir (Clarke ve ark., 1995).

Lowry ve ark. (2001) Klippel Feil sendromlu bir ailede *FGFR3* geninde bir missense mutasyon (p.Pro250Arg) saptamışlardır (Lowry ve ark., 2001). Farklı çalışmalarda p.Pro250Arg mutasyonunun ligand bağımlı sinyali artırdığı ve insanlarda kraniosinostozun en yaygın genetik nedeni olduğu rapor edilmiştir (Mansour ve ark., 2009).

Fare Pax1 mutant fenotipi, Klippel Feil sendromunu anımsatan vertebral segmentasyon kusurları ile karakterize edilmiştir (David ve ark., 1999). McGaughan ve ark. (2003) *PAX1* haploinsufficiency'nin Klippel Feil sendromunda rol oynayıp oynamadığını belirlemek için, etkilenen 63 hastada *PAX1* geninde mutasyon taraması yapmışlardır. Sinonim mutasyon (p.Pro311Pro), missense mutasyonlar (p.Pro61Ala, p.Ala283Pro, p.Gly289Ser), nadir polimorfizm ile intron bölgelerinde mutasyonlar saptamışlardır (McGaughan ve ark., 2003). *PAX1* geni, sklerotom farklılaşmasında rol oynamaktadır ve normal fetal gelişimde ve hücre proliferasyonunu kontrol etmede belirgin bir rol oynayan homeobox genleri ile etkileşime girmektedir (Fang ve ark., 2019).

Tassabehji ve ark. (2008) ailesel ve sporadik vakalarda *GDF6* gen mutasyonları tanımlamışlardır. Klippel Feil sendromlu 3 kuşak bir ailenin etkilenen bireylerinde *GDF6* geninde bir heterozigot missense mutasyon (p.Ala289Glu) tanımlamışlardır. Birbiriyle ilişkisi olmayan sporadik Klippel Feil sendromlu iki hastada yine *GDF6* geninde bir heterozigot missense mutasyon (p.Leu289Pro) saptamışlardır (Tassabehji ve ark., 2008). *GDF6*, vertebral boşluk dahil olmak üzere gelişmekte olan eklemlerde ifade edilmektedir ve nakavt fare çalışmaları ile bu genin eklem füzyonundaki rolü kanıtlanmıştır (Settle ve ark., 2003; Mortlock ve ark., 2003).

Ye ve ark. (2010) Klippel Feil anomalileri olan hastalarda *GDF3* geninde farklı missense mutasyonlar (p.Arg195Gln, p.Arg266Cys, p.Arg274Trp, p.Leu305Pro) tanımlamışlardır. *GDF3* geninde p.Arg266Cys mutasyonu taşıyan bir hastada aynı zamanda *GDF6* geninde p.Ala199Thr mutasyonu tespit etmişlerdir. İnsan genetiği, moleküler modelleme, biyokimya ve zebra balığı analizlerini kapsayan deneylerle, *GDF3*'ün önemli bir gelişimsel düzenleyici olduğuna ve *GDF3* gen mutasyonlarının bir dizi oküler ve iskelet bozukluğuna yol açtığına dair güçlü kanıtlar sunmuşlardır (Ye ve ark., 2010).

Mohamed ve ark. (2013) Klippel Feil sendromlu hastalarla yaptıkları çalışmada akraba evliliği olan ailede *MEOX1* geninde homozigot frameshift delesyon (c.94delG) tanımlamışlardır. Bu frameshift mutasyon sonucu oluşan protein (p.Ala32Profs*165) DNA-bağlayıcı homeobox'tan yoksundur. Aynı çalışmada akraba evliliği olan başka bir ailede, izole Klippel Feil sendromu olan iki kardeşte yine *MEOX1* geninde nonsense mutasyon (p.Arg222*) tespit etmişlerdir. *MEOX1* geni somit gelişiminde önemli rolü olan bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır (Mohamed ve ark., 2013). Bayraklı ve ark. (2013) akraba evliliği olan Klippel Feil sendromlu bir ailede homozigot truncating mutasyon (p.Gln84X) tespit etmişlerdir. Homozigot *MEOX1* gen mutasyonlarının, nakavt farelerde benzer bir fenotipe neden olduğunu belirtmişlerdir (Bayraklı ve ark., 2013).

Malfatti ve ark. (2015) akraba evliliği sonucu doğan, nemalin miyopatisi, dismorfik yüz özellikleri ve ölümcül kardiyomiyopatisi olan bir kız bebekte *MYO18B* geninde homozigot truncating mutasyon (p.Glu2166*) rapor etmişlerdir. Bebeğin 4,5 aylıkken öldüğünü ve Klippel Feil anomalisi izlenmediği ancak radyografik görüntülerinin çekilemediğini bildirmişlerdir (Malfatti ve ark., 2015). Altuame ve ark. (2021) Klippel Feil sendromlu hastalarla yaptıkları çalışmada 6 hastada *MYO18B* geninde homozigot nonsense mutasyon (p.Ser2302*) ve 1 hastada yine *MYO18B* geninde novel homozigot varyant (p.Arg2220Serfs*74) saptamışlardır (Altuame ve ark., 2021). *MYO18B* geni tarafından kodlanan protein, çekirdekteyken kasa özgü genleri düzenleyebilmekte ve sitoplazmadayken hücre içi trafiği etkileyebilmektedir (Salamon ve ark., 2003).

Karaca ve ark. (2015) akraba evliliği olan bir ailede *RIPPLY2* geninde homozigot frameshift mutasyon (p.Leu100fs) saptamışlardır. *RIPPLY2* geni somitogeneizde hayati bir rol oynamakta ve *Tbx6*'yı negatif olarak düzenleyerek Notch sinyal yolağına katılmaktadır (Karaca ve ark., 2015).

Eröz ve ark. (2017) Klippel Feil sendromlu bir hastada *MEFV* geninde bir missense mutasyon (p.Met680Ile) saptamışlardır (Eröz ve ark., 2017). *MEFV* geni pirin proteinini kodlamaktadır. Pirin doğuştan gelen bağışıklık sisteminin inflamatuvar yolağında önemli rol oynamaktadır. Pirindeki mutasyonlar inflamasyonun artışıyla sonuçlanmakta; bu da FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi) hastalarında ve *MEFV* gen mutasyonu taşıyıcılarında pro-inflamatuvar duruma yatkınlığa neden olmaktadır (Özçakar ve ark., 2008).

REFERANSLAR

- Alazami, A. M., Kentab, A. Y., Faqeih, E., Mohamed, J. Y., Alkhalidi, H., Hijazi, H., & Alkuraya, F. S. (2015). A novel syndrome of Klippel-Feil anomaly, myopathy, and characteristic facies is linked to a null mutation in *MYO18B*. *Journal of Medical Genetics*, 52(6), 400-404.
- Alp, M. (1990). Torakolomber vertebra kırıklarının cerrahi tedavisinde segmen-ter spinal instrumentasyon. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi.
- Altuame, F. D., Haldeman-Englert, C., Cupler, E., Al Muhaizea, M. A., Al-Zaidan, H. I., Hashem, M., & Alkuraya, F. S. (2021). Further delineation of *MYO18B*-related autosomal recessive Klippel-Feil syndrome with myopathy and facial dysmorphism. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(2), 370-376.
- Bayrakli, F., Guclu, B., Yakicier, C., Balaban, H., Kartal, U., Erguner, B., ... & Kars, H. Z. (2013). Mutation in *MEOX1* gene causes a recessive Klippel-Feil syndrome subtype. *BMC Genetics*, 14(1), 1-7.
- Clarke, R. A., Singh, S., McKenzie, H., Kearsley, J. H., Yip, M. Y. (1995). Familial Klippel-Feil syndrome and paracentric inversion inv (8) (q22.2q23.3). *American Journal of Human Genetics*, 57, 1364-1370.
- Clarke, R. A., Catalan, G., Diwan, A. D., & Kearsley, J. H. (1998). Heterogeneity in Klippel-Feil syndrome: a new classification. *Pediatric Radiology*, 28(12), 967-974.
- David, K. M., Thorogood, P. V., Stevens, J. M., & Crockard, H. A. (1999). The dysmorphic cervical spine in Klippel-Feil syndrome: interpretations from developmental biology. *Neurosurgical Focus*, 6(6), E3.
- Derin, S., Ulubil, S., İşeri, M., Oran, A. & Kuru, F. (2012). Klippel-Feil sendromu ve oto-lojik bulgular. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 16-18.
- Eröz, R., Doğan, M., Bolu, S., & Yüce, H. (2017). A seven years old girl with Klippel-Feil syndrome, bilateral spren-gel deformity, congenital unilateral renal agenesis and a heterozygous mutation M680I (G> C) in the *MEFV* gene. *Konuralp Medical Journal*, 9(2), 167-170.
- Fang, C., Wang, S. Y., Liou, Y. L., Chen, M. H., Ouyang, W., & Duan, K. M. (2019). The promising role of *PAX1* (aliases: HUP48, OFC2) gene methylation in cancer screening. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(3), e506.
- Garip, Y., Çuni, B., Tuncer, Ö. B. (2018). Klippel-feil sendromu ile bağlantılı doğumsal brakial pleksus hasarı olgusu. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 8(3), 227-231.
- Gunderson, C. H., Greenspan, R. H., Glaser, G. H., & Lubs, H. A. (1967). The Klippel-Feil syndrome: genetic and clinical reevaluation of cervical fusion. *Medicine*, 46(6), 491-512.
- Gül, A., Sütçüoğlu, S., Taştan, M., & Bakiler, A. R. (2004). Answer: Klippel-Feil syndrome. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 14(3), 207-208.

- Hachem, L. D., Mathieu, F., Lamberti-Pasculli, M., Hanak, B. W., Zeller, R., Kul-karni, A. V., ... & Ibrahim, G. M. (2020). Klippel Feil syndrome: Clinical phenotypes associated with surgical treatment. *Spine*, 45(11), 718-726.
- Jones M. Recognizable patterns of malformation. Sect. U Miscellaneous sequences. In: Lyons K, Crandall M, Del Campo M. Recognizable patterns of human malformation. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 796-830.
- Karaca, E., Yuregir, O. O., Bozdogan, S. T., Aslan, H., Pehlivan, D., Jhangiani, S. N., ... & Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics. (2015). Rare variants in the notch signaling pathway describe a novel type of autosomal recessive Klippel-Feil syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(11), 2795-2799.
- Kaya, E., Kayar, A. H., Ozyurek, S., & Dursun, M. (2009). Klippel-Feil syndrome and dextrocardia: a case report/olgu sunumu: Klippel-Feil sendromu ve dekstrocardi. *Turkish Journal of Rheumatology*, 163-166.
- Kaya, S., Solmaz, İ. (2015). Klippel Feil sendromu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 25(2), 198-200.
- Kenna, M. A., Irace, A. L., Strychowsky, J. E., Kawai, K., Barrett, D., Mangarella, J., & Cunningham, M. J. (2018). Otolaryngologic manifestations of Klippel-Feil syndrome in children. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 144(3), 238-243.
- Keynes, R. J., & Stern, C. D. (1988). Mechanisms of vertebrate segmentation. *Development*, 103(3), 413-429.
- Klippel, M., & Feil, A. (1975). A case of absence of cervical vertebrae with the thoracic cage rising to the base of the cranium (cervical thoracic cage). *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 109, 3-8.
- Lowry, R. B., Wang Jabs, E., Graham, G. E., Gerritsen, J., & Fleming, J. (2001). Syndrome of coronal craniosynostosis, Klippel-Feil anomaly, and spren-gel shoulder with and without Pro250Arg mutation in the *FGFR3* gene. *American Journal of Medical Genetics*, 104(2), 112-119.
- Macewen, G. D., Winter, R. B., & Hardy, J. H. (1972). Evaluation of kidney anomalies in congenital scoliosis. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 54(7), 1451-1454.
- Mahirogullari, M., Ozkan, H., Yildirim, N., Cilli, F., & Gudemez, E. (2006). Klippel-Feil syndrome and associated congenital abnormalities: evaluation of 23 cases. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 40(3), 234-239.
- Malfatti, E., Böhm, J., Lacène, E., Beuvin, M., Brochier, G., Romero, N. B., & Laporte, J. (2015). A premature stop codon in *MYO18B* is associated with severe nemaline myopathy with cardiomyopathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2(3), 219-227.
- Mansour, S. L., Twigg, S. R., Freeland, R. M., Wall, S. A., Li, C., & Wilkie, A. O. (2009). Hearing loss in a mouse model of Muenke syndrome. *Human Molecular Genetics*, 18(1), 43-50.
- McGaughran J. M., Kuna P., Das V. (1998). Audiological abnormalities in the Klippel-Feil syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 79(4), 352-355.

- McGaughran, J. M., Oates, A., Donnai, D., Read, A. P., & Tassabehji, M. (2003). Mutations in *PAX1* may be associated with Klippel-Feil syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 11(6), 468-474.
- Mohamed, J. Y., Faqeih, E., Alsiddiky, A., Alshammari, M. J., Ibrahim, N. A., & Alkuraya, F. S. (2013). Mutations in *MEOX1*, encoding mesenchyme homeobox 1, cause Klippel-Feil anomaly. *The American Journal of Human Genetics*, 92(1), 157-161.
- Mortlock, D. P., Guenther, C., & Kingsley, D. M. (2003). A general approach for identifying distant regulatory elements applied to the *Gdf6* gene. *Genome Research*, 13(9), 2069-2081.
- Oda, T., Elkahoul, A. G., Pike, B. L., Okajima, K., Krantz, I. D., Genin, A., ... & Chandrasekharappa, S. C. (1997). Mutations in the human *Jagged1* gene are responsible for Alagille syndrome. *Nature Genetics*, 16(3), 235-242.
- Özçakar, Z. B., Yalcinkaya, F., Çakar, N., Acar, B., Kasapcopur, O., Ügüten, D., ... & Ekim, M. (2008). *MEFV* mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of Rheumatology*, 35(12), 2427-2429.
- Ross, J. S., & Moore, K. R. (2020). *Diagnostic Imaging: Spine-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Salamon, M., Millino, C., Raffaello, A., Mongillo, M., Sandri, C., Bean, C., ... & Lanfranchi, G. (2003). Human *MYO18B*, a novel unconventional myosin heavy chain expressed in striated muscles moves into the myonuclei upon differentiation. *Journal of Molecular Biology*, 326(1), 137-149.
- Settle Jr, S. H., Rountree, R. B., Sinha, A., Thacker, A., Higgins, K., & Kingsley, D. M. (2003). Multiple joint and skeletal patterning defects caused by single and double mutations in the mouse *Gdf6* and *Gdf5* genes. *Developmental Biology*, 254(1), 116-130.
- Tassabehji, M., Fang, Z. M., Hilton, E. N., McGaughran, J., Zhao, Z., de Bock, C. E., ... & Clarke, R. A. (2008). Mutations in *GDF6* are associated with vertebral segmentation defects in Klippel-Feil syndrome. *Human Mutation*, 29(8), 1017-1027.
- Thomsen, M. N., Schneider, U., Weber, M., Johannisson, R., & Niethard, F. U. (1997). Scoliosis and congenital anomalies associated with Klippel-Feil syndrome types I-III. *Spine*, 22(4), 396-401.
- Tracy, M. R., Dormans, J. P., & Kusumi, K. (2004). Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 424, 183-190.
- Weinstein, S. L., & Wenger, D. R. (1994). *The pediatric spine: principles and practice*.
- Wildervanck, L.S. (1960). A cervico-oculo-acoustic nerve syndrome. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 104, 2600-2605.
- Ye, M., Berry-Wynne, K. M., Asai-Coakwell, M., Sundaresan, P., Footz, T., French, C. R., ... & Lehmann, O. J. (2010). Mutation of the bone morphogenetic protein *GDF3* causes ocular and skeletal anomalies. *Human Molecular Genetics*, 19(2), 287-298.



BÖLÜM 18

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA ENDOTOKSEMİ TEDAVİSİ

Devran COŞKUN¹, Orhan ÇORUM²

1 Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 56000, Siirt, Türkiye; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-1861>

2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 31000, Hatay, Türkiye; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-2510>

1. GİRİŞ

Endotoksemi, gram negatif bakteri hücre duvarı bileşeni olan lipopolisakkarit (LPS)'lerin kanda bulunmasıdır. LPS'ler güçlü immün yanıtı neden olurlar (Varghese ve ark 2011, Chalmeh ve ark 2013, Chalmeh ve ark 2016). Endotoksemiye sebep olan bakteri türlerinin endotoksinleri, çiftlik hayvanlarında önemli morbidite, mortalite ve verim kayıplarının en önemli sebeplerinden birisidir. Endotoksemi, yayılmış intravasküler koagülopati ve organ yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişimi ile ilişkilendirilir. Gelişen komplikasyonlara bağlı yüksek tedavi maliyeti, uzun vadede değişen komplikasyonlar ve ölümlere neden olan önemli ekonomik kayıplar söz konusudur (Da Silva GAA 2012). Koyunlarda 2007 yılında yapılan bir çalışmada, üç çiftçi derneklerine bağlı çiftliklerde toplanan verilere göre endotoksemiye bağlı ekonomik kayıpların yıllık yaklaşık olarak 3.14 milyon Euro olduğu tahmin edilmektedir (Jimenez ve ark 2007). Endotokseminin etkin bir tedavisinin olmaması ekonomik kayıpları daha da artırmaktadır (Morgan 2009).

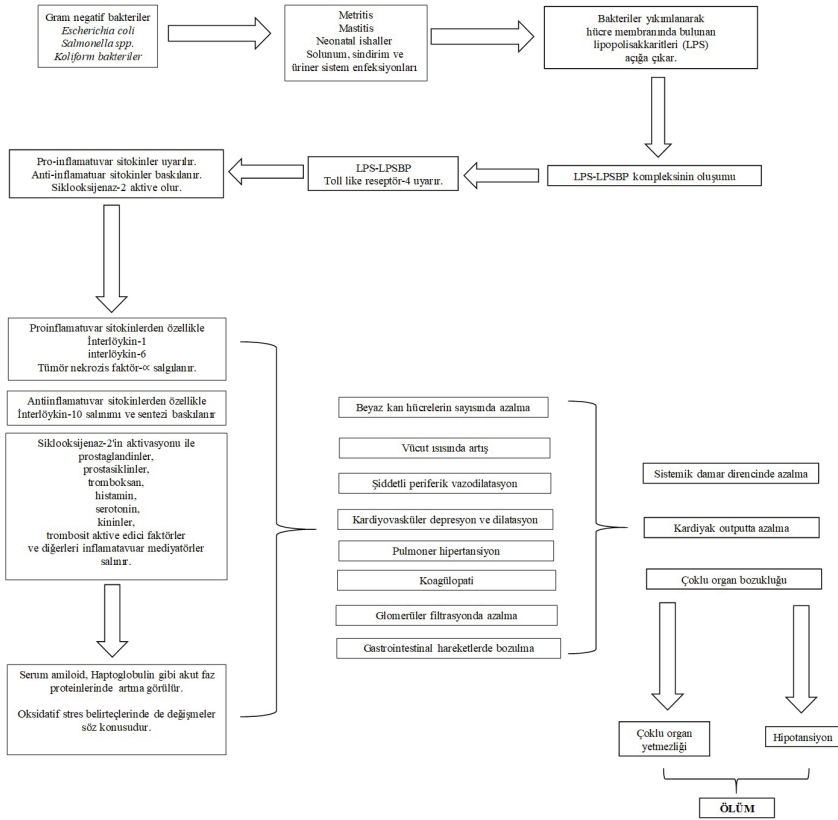
Endotoksemi, kan dolaşımında bulunan LPS'ler başlangıçta LPS-bağlayıcı protein ile birleşir, oluşan kompleks yapı ardından Toll like reseptör-4'ü uyarak proinflamatuvar mediyatörlerin üretiminde sorumlu genlerin aktif hale gelmesini sağlar. Özellikle endotoksemi sırasında siklooksijenaz (COX)-2'nin aktive edilmesiyle birlikte prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksan, histamin, serotonin, kininler, trombosit aktive edici faktörler gibi inflamatuvar mediyatörler salınır. İnflamatuvar mediyatörlerinin salınmasına nükleer faktör kappa B yolağı aracılık eder ve özellikle interlökin (IL)-1, interlökin (IL)-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına neden olur (Moses ve Bertone 2002, Radostits ve ark 2006, Kelmer ve ark 2009). Ayrıca inflamatuvar mediyatörlerin salınımına haptoglobulin ve serum amiloid A gibi akut faz proteinleri ile malondialdehit gibi oksidatif stres belirteçleri eşlik eder. Klinik tablonun şekillenmesinde uyarılan inflamasyon mediyatörleri, akut faz proteinleri ve oksidatif stres belirteçlerinin rolü oldukça büyüktür (Seraji ve ark 2022, Kiafar ve ark 2022). Salgılanan mediyatörler (IL-1 ve IL-6) sonucunda vücut ısısında artma, beyaz kan hücrelerin sayısında azalma (Coşkun ve ark 2020, Salvesen ve ark 2016), kardiyovasküler depresyon, pulmoner hipertansiyon, glomerüler filtrasyonda azalma ile gastrointestinal hareketlerde değişim görülür (Trzeciak ve ark 2008, Sakata ve ark 2017, Coşkun ve ark 2020). Klinik belirtiler eğer kontrol altına alınmazsa kan akımında bozulma ve periferik hipoksi sonucunda çoklu organ yetmezliği ve organ yetmezliğine bağlı ölümler görülebilir (Kelmer 2009, Moore and Barton 2003). En hayati belirti gelişmiş olan inflamasyonun neden olduğu doku perfüzyonundaki yetersizlik ve hipotansiyondur (Constable ve ark 2016).

Endotoksemi de klinik belirtilerin görülmesi ile endotoksinlerin dola-

şıma salınması hızları arasında doğru orantı vardır. Endotoksinlerin toksisitesi yüksek olduğunda, kardiyovasküler kollaps ‘toksik’ veya ‘septik’ bir şok durumuna neden olacak kadar hızlı başlayabilir. Kardiyovasküler outputta değişiklikler (vazokonstriksiyon ardından vazodilatasyon), şiddetli periferik vazodilatasyon bağlı hipotansiyon, mukozalarda solukluk, vücut ısısında düşme ve taşikardi gibi klinik belirtiler gözlenir. Eğer şiddetli bir endotoksemi tablosu söz konusu ise; depresyon, başlangıçta hipertermi sonrasında hipotermi, taşikardi ve kalp debisinde azalma, hipotansiyon, vücudun periferik bölgelerinde soğukluk, ishal, kapiller dolum süresinde uzama, kas zayıflığına bağlı sırt üstü yatma, böbrek kan akımında azalmaya bağlı böbrek yetmezliği ve anüri şekillenir. Koagülopati gelişirse, kanama eğilimi gösteren mukoz membranlarında ve skleralarda peteşiyal ve ekimotik kanamalar görülebilir (Moses ve Bertone 2002, Radostits ve ark 2006).

Hematolojik olarak endotoksemi sırasında lökosit sayısında değişimler dikkati çeker. Endotokseminin başlangıcında lökositoz ve hafif nötrofili görülürken, şiddetli olgularda lökopeni, nötropeni ve lenfopeninin şiddetinde artış görülür. Endotoksin kaynaklı rebound nötrofili meydana gelebilir ve nötrofil salma faktörünün üretilmesiyle nötrofillerin kemik iliği rezervinden hızlı bir şekilde dolaşıma salınır. Deneysel endotoksemi oluşturulmuş 3-5 günlük tavlarda lökopeni, ardından lökositoz, hipoglisemi, kanın pıhtılaşma zamanında uzama ve hipoksi görülmüştür (Dels ve ark 1991). Koyunlarda LPS ile indüklenen endotoksemi modelinde hemoglobin, beyaz kan hücresi ve trombosit sayısındaki değişimler dikkati çekmektedir (Coşkun ve ark 2020). Biyokimyasal açıdan, akut endotoksemi sırasında kan glikoz, kan üre nitrojen, kreatinin ve total protein konsantrasyonunda azalma görülür. Yetişkin otçularda hafif hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipokalemiye bağlı iştahsızlık ve gastrointestinal sistem motilitesini azalmayı yansıtan hipofosfatemi görülür (Toribia ve ark 2005).

Şekil 1: *Endotokseminin patofizyolojisi*



2. ENDOTOKSEMİ TEDAVİSİ

Endotoksemi tedavisinde; enfeksiyon odaklarının uzaklaştırılması, yangı belirteçlerinin salgılanmasının ve etkisinin önlenmesi, damar içi sıvı elektrolit tedavi (kristalloid ve kolloid uygulanması) ve inotropik maddelerle genel destekleyici tedaviyi kapsayan dört önemli nokta vardır. (Moore and Barton 2003).

2.1. Enfeksiyon odaklarının uzaklaştırılması;

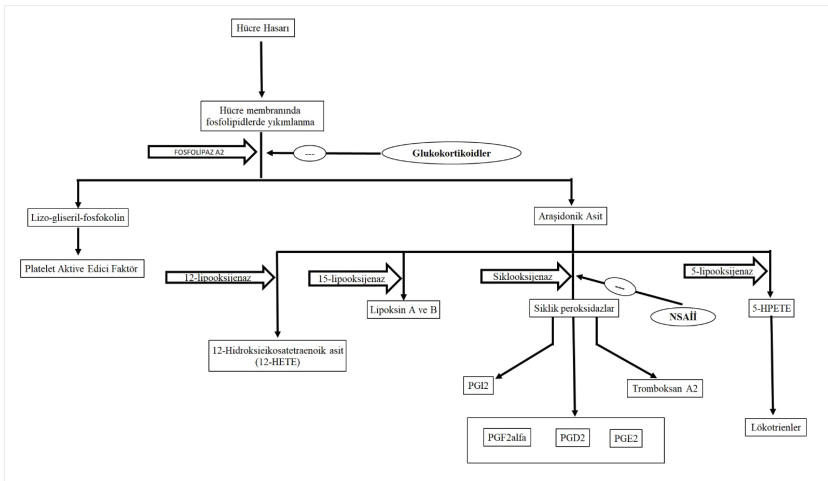
Özellikle endotoksemi tedavisinde koruyucu olarak önemli role sahiptir. Taylarda ve buzağılarda gram negatif bakterinin karıştığı başta ishal, omfaloflebitis, osteoartit gibi enfeksiyonlar ile atlarda nekrotik veya iskemik barsak enfeksiyonları ve sığırlarda koliform bakterilerin karıştığı mastitis en önemli enfeksiyon kaynaklarından birkaçıdır. Bu enfeksiyonların zamanında tedavi edilmemesi veya koruyucu önlem alınmaması halinde endotoksemi görülme oranında artış ve prognozda kötüleşme görülebilir (Radostits ve ark 2006). Özellikle gebelik sürecinde ve doğum sonrası yenidoğanlarda

vitamin ve mineral uygulaması immün sistemi teşvik etmekte ve hemostatik düzenin sağlanmasından önemli rol almaktadır (Irmak 2021). Buna ek olarak yeni doğanlarda kolostrumun uygun şekilde verilmesi ile pasif bağışıklık sağlanarak endotoksemi görülme oranında azalma sağlanabilir (Constable ve ark 2016). Ayrıca lokal enfeksiyon odaklarının tespit edilmesi durumunda antibakteriyel tedaviye başlamak, enfeksiyon odakların lokalize olduğu yerle sınırlandırılması ve sistemik etkilerinin engellenmesi noktasında başvurulabilecek diğer önemli bir yoldur. Endotoksemi gelişiminin söz konusu olduğu durumlarda gelişen bakteriyel enfeksiyonun giderilmesi için penisilin G ile florokinolonlar veya penilisilin G ile aminoglikozid kombinasyonları kullanılabilir (Radostits ve ark 2006, Yazar 2019). Teorik olarak penisilin G, florokinolonlar ve aminoglikozidler bakterisid etkili antibiyotikler oldukları için kullanılmaları sonucunda bakterilerde parçalanma ve bakteri hücre duvarı bileşeni olan LPS'nin daha fazla kan dolaşıma geçmesiyle klinik tablonun şiddetlenmesi beklenebilir. Ancak yapılan araştırmalarda bu antibiyotiklerin tedavide kullanılmaları LPS'nin kandaki varlığını artırmadığı ve klinik tabloyu olumsuz yönde etkilenmediği ifade edilmiştir (Radostits ve ark 2006).

2.2. Yangı belirteçlerinin salgılanmasının ve etkisinin önlenmesi;

Endotokseminin birçok semptomundan yangı mediyatörleri sorumludur. Yangı mediyatörlerinin baskılanmasına dönük yapılacak işlemlere ne kadar erken başlanırsa prognoz açısından o kadar iyi olacağı ifade edilmektedir (Moses ve Bertone 2002, Radostits ve ark 2006). Endotoksemi sırasında gelişmiş olan yangının giderilmesi için sıklıkla non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılırken, NSAİİ'lerden sonra en sık kullanılan ikinci ilaç grubu ise glukokortikoidlerdir.

Şekil 2: Non-steroidal Anti-inflamatuvar ve Glukokortikoidlerin etki mekanizması (Kayaalp 1996)



2.2.1. Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaç (NSAİİ)

Endotoksemi tedavisinde yangı, ateş ve ağrının baskılanması için NSAİİ'lar kullanılır (Elmas ve ark 2006). NSAİİ'lar prostaglandin sentezini inhibe ederek analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. Etkilerini prostaglandin sentezine aracılık eden siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gösterirler. COX'un iki izomeri vardır; COX-1 yapısal formdur ve fizyolojik fonksiyonlarının devamı için önemliken, COX-2 indüklenebilir formdur ve inflamasyon, ağrı ve ateş durumunda etkin hale gelir (Chalmeh ve ark 2013, Mendoza Garcia ve ark 2020). NSAİİ'ların yaygın olarak kullanılmasının nedeni; anti-inflamatuvar etkilerine ek olarak analjezik ve antipiretik etkilere de sahip olmasıdır. Ayrıca NSAİİ ilaçlar araşidonik asitten oluşan tromboksan ve prostaglandin sentezinin baskılandıklarının için hemodinamik dengenin düzenlenmesine de katkı sağlar. Buna ek olarak bazı araştırmalarda koruyucu etkinliklerinin glukokortikoidlere göre daha iyi olduğu ifade edilmiştir (Radostits ve ark 2006). Özellikle endotoksinlerin nötralizasyonu ve hemodinamik dengenin sağlanması için fluniksin meglumin, fenilbutazon, meloksikam ve karprofen kullanılabilir. Endotoksinin kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerindeki yaşamı tehdit edici etkilerinden bazılarının altındaki yatan sebep metabolizma kalıbındaki değişimler ve gastrointestinal sistemde meydana gelen değişikliklerdir. Bu gibi durumlarda metabolik olayların ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının düzeltilmesi için NSAİİ'lerle ön tedavi yapılarak bu etkiler bastırılabilir veya ortadan kaldırılabilir. Bu muhtemelen eikozanoidlerin (PGE_2 , PGI_2 ve TXA_2) bu değişikliklerin bazılarını aracılık etmedeki rolünü yansıtmaktadır. Bu nedenlerle, NSAİİ'lerin uygulanması endotoksemi tedavisine yönelik akılcı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak şoktaki etkinliklerinin, deney hayvanlarında ön tedaviyle sağlandıktan daha az olması oldukça muhtemeldir. Ayrıca, eikozanoidlerin aracılık ettiği endotoksemi etkilerinin muhtemelen her iki COX izoformundan kaynaklandığına da dikkat edilmelidir, ancak seçici olmayan NSAİİ'lere göre COX-2 seçiciliği yüksek olan ilaçların daha etkili olduğu bildirilmiştir (Higgins ve Snyder 2013). NSAİİ'ların sepsisli/endotoksemili hastalar üzerindeki etkileri birbirinden farklılık göstermektedir. Sepsisli hastalarda ibuprofen kullanımı prostasiklin ve tromboksan seviyesinde azalma ile vücut ısı, kardiyovasküler fonksiyonlar ve oksijen tüketimini azaltmasına rağmen şok ve akut solunum yetmezliğini engellemediği ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (Bernard ve ark 1997). Fluniksin meglumin, kardiyovasküler etkileri antagonize etmede daha etkiliyken, fenilbutazon barsak hareketleri üzerine daha fazla olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (Semrad ve ark 1987, Moore ve ark 1986, King ve Gerring 1989).

Fluniksin meglumin; orta dereceli ağrı ve yangının tedavisinde kullanılır (Papich 2016). Ayrıca endotoksemi/septisemi sırasında ortaya çıkan

endotoksinlerin nötralizasyonu için en sık kullanılan NSAİİ'dir. Yangı giderici, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisine ek olarak anti-endotoksik etkisi de vardır. Ağrı kesici etkisi için gereken dozun çok daha düşüğünde antiendotoksik etki gösterebildiği ifade edilmiştir (Semrad ve ark 1987). Atlarda yangı giderici ve karın ağrılarının tedavisinde 1.1 mg/kg dozunda günde iki defa kullanılması gerekirken, anti-endotoksik etkisi için 0.25 mg/kg dozunda günde üç defa kullanılmasının yeterli olduğu belirtilmiştir (Moses ve Bertone 2002, Flood ve Stewart 2022). Ancak bazı araştırmalarda, 0.25 mg/kg'lık fluniksin meglumin dozunun endotoksinleri doğrudan inhibe etmediğini ve yaygın olarak nitelendirildiği gibi bir anti-endotoksin dozu olmayabileceği bildirilmiştir. Bu düşük dozda, atlarda sepsis sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişimler üzerine olumlu etkilere sahiptir (Papich 2016). Buzağılarda deneysel endotoksemi tedavisinde ketoprofen, fluniksin meglumin, ketorolak ve fenilbutazonun etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada tüm ilaçların endotoksin yanıtı modifiye ettiği, ancak hiçbirinin klinik belirtileri iyileştirmede diğerine göre üstünlüğünün olmadığı rapor edilmiştir (Semrad 1993). Buzağılarda ishal kaynaklı hemodinamik değişimleri ve endotoksin kaynaklı belirtileri giderdiği ifade edilmiştir. Fluniksin meglumin, buzağılarda deneysel endotokseminin klinik belirtilerini azaltırken prednizolon ve dimetilsülfoksitin bu etkilere sahip olmadığı ve bu iki ilaca göre fluniksin megluminin üstün olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca fluniksin meglumin hipotansiyon ve hiper L-laktemiye karşı sadece kısmen koruyucu iken hipoglisemi üzerine etkisiz kalmıştır. Koliform bakterilerin neden olduğu mastitlerde ineklere 2.2 mg/kg dozunda fluniksin meglumin uygulanmasının süt üretimini etkilemediği, ancak ateşi düşürdüğü ve rumen hareketleri üzeri olumlu etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Papich 2016).

Meloksikam oksikam türevi bir NSAİİ'dir. Özellikle COX-2 enzimi ni inhibe ederek etki gösterir. COX-1 enzimi üzerine inhibitör etkisi az olduğu için fizyolojik fonksiyonlarda daha az istenmeyen etkiye neden olur (Chalmeh ve ark 2013, Mendoza Garcia ve ark 2020). Ayrıca meloksikam, COX ve eikosanoidlerin sentezini güçlü bir şekilde inhibe ederken endotoksemi sırasında gelişen akut hemodinamik değişiklikleri de modüle edebilmektedir (Chalmeh ve ark 2013, Mendoza Garcia ve ark 2020). Bu nedenle endotoksemi tedavisinde kullanımı önerilir. Meloksikam 0.5 mg/kg dozunda buzağılara uygulandığında, endotoksinlerin neden olduğu klinik belirtileri ve artan tromboksan seviyesini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca endotoksin verilmeden önce meloksikam uygulanması buzağıları 50 saat boyunca endotokseminin etkisinden koruduğu ifade edilmiştir (Salamon ve ark 2000).

Karprofen, yalnızca hayvan sağlığından kullanılan propiyonik asit türevi bir NSAİİ'dir. Karprofen, COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek yangıyı

azaltır; COX-2 için özgülüğü türden türe değişiklik gösterir. Özellikle ağrı ve yangının yanı sıra post-operatif ağrının giderilmesi için sıklıkla kullanılır (Anomin 2022). Karprofen LPS ile indüklenmiş nitrik oksit sentetaz salınımı baskılamasından kaynaklı anti-endotoksik etkilere sahip olabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca proinflatuvar sitokinlerinin indüklenmesinde önemli rol alan nükleer faktör kappa B (NF-κB) etkinliğinin engellenmesi de anti-endotoksik etkiye katkı sağlar (Bryant ve ark 2003).

2.2.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler (kortikosteroidler) yangının giderilmesi ve klinik belirtilerinin ortadan kaldırılması için endotoksemi ve şok tedavisinde kullanım alanı bulur (Radostits ve ark 2006, Coşkun ve ark 2020).

Glukokortikoid kullanımının gerekçeleri;

- Endotoksemi sırasında gelişmiş olan hipogliseminin önlenmesi,
- Periferik damarlardaki dolaşım bozukluklarının giderilmesi,
- Endotoksemi sırasında salgılanan histamin gibi mediyatörlerin salgılanmasının engellenmesi için mast hücreleri ve bazofillerinin hücre zarlarının stabilize edilmesi,
- Kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olan endojen biyobelirteçlerin salınımının azaltılması,
- Lökositlerin yıkımının ve inaktivasyonunun önlenmesi,
- Retikülo-endotelyal sistemin üzerine baskılayıcı etkinin azaltılması,
- Araşidonik asitten salgılanan mediyatörlerin sentezinin ve salıverilmesinin engellenmesi, ve
- Adrenerjik sistem reseptörlerin duyarlılıklarının artırılarak periferik dolaşımın düzenlenmesi, bronşların genişletilmesi gibi olumlu etkilerinde delayı kullanılmaktadır (Haskins 1992, Constable ve ark 2016).

Endokseminin tedavisinde en fazla kullanım alanı bulan glukokortikoidler; hidrokortizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazon'dur. Özellikle tedavi edici etkinliğinden daha çok koruyucu etkinliğinin daha iyi olduğu ifade edilir. Buna ek olarak endotoksemi sırasında ilk klinik belirtiler görüldüğü zaman kullanıldığında iyileşme üzerine olumlu etkilerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Frauenfelder ve ark 1982, Radostits ve ark 2006, Er ve ark 2009). Ancak immün sistemi deprese edici etkilerinden dolayı sepsisemik/endotoksemik hayvanlarda kullanımı ile ilgili ciddi endişeler vardır (Radostits ve ark 2006). Flunixin megluminin aksine deksametazon'dan etki alınması isteniyorsa akut vakalarda normal dozlarının üzerindeki dozlarda (1 mg/kg) kullanılması tavsiye edilir (Coşkun ve ark 2020).

2.3. Sıvı elektrolit tedavi (kristalloid ve kolloid uygulanması);

Septisemi ve endotoksemi gibi durumlarda azalan sıvı akımı ve artan hissedilmeyen kayıplar nedeniyle hipovolemi oluşur. Bu duruma ek olarak, yangıya bağlı damar dışına sıvı çıkması ve vasküler direncin değişmesi de hipovolemiye eşlik eder. Bunun sonucunda kalp atımında düzensizlik, atım hacminde azalma, doku ve organlara oksijen taşınmasında azalma ile anaerobik metabolizma da hızlanma görülür. Dolaşım bozukluğuna neden olan bu tür hastalıklarda temel mantık damar geçirgenliğini, kalp debisini ve dokulara oksijen taşınmasının eski haline getirilmesidir. Eğer bu belirtiler düzeltilmezse ölüm gözlenebilir. Sıvı dengesi bu tür hastalarda sistemik dolum zamanı, sağ kalp basıncı ve damar direnci arasındaki etkileşimleri ile belirlendiği için, hastanın sıvıya vereceği tepkiyi belirlemek oldukça zordur (Marik ve Cavallazzi 2013). Genellikle erişkin koyun ve keçilerde 50 mL/kg/24 saat dozunda damar içi sıvı elektrolit takviyesi yapılırken, yeni doğanlar ve çok genç küçük ruminantlarda 70 ila 80 mL/kg/24 saat dozunda sıvı elektrolit tedavisi yapılabilir (Jones ve Navarre 2014). Genel bir kural olarak, dehidrasyon tedavisi 4 saat içerisinde yapılmalı, idame ve devam eden kayıplar günün geri kalan saatlerinde uygulanmalıdır. Düşük total proteinli hayvanlarda dehidrasyonun giderilmesi için sıvı elektrolit tedavisi oldukça yavaş yapılmalı, uygulanacak sıvı hacminin yarısı 4 ila 6 saatte verilmesi gerekirken geri kalanının 12 ila 24 saatte verilmesi gerekir (Constable 2003, Constable ve ark 2016).

Endotoksemi de genellikle klinik belirtiler septisemi kadar şiddetli değildir. Bu durumdan dolayı sıvı elektrolit tedavisinin yapılması ve kristalloid ile kolloid seçimi önemli oranda değişebilir. Endotoksemi de klinik belirtiler şiddetli olmasa bile orta derece de dehidrasyon görülebilir. Bu dehidrasyonun giderilmesi için genellikle dengeli kristalloid solüsyonların kullanılması yeterlidir (Kelmer 2009). Ancak septisemide klinik belirtiler ve dehidrasyon ileri derece olduğundan hipotansiyon ve vasküler perfüzyondaki değişimlerin düzeltilmesi için kristalloid birleşikler yetmezler. Bu yüzden dolayı septisemili hastalarda kolloid solüsyonlar tedavide ilk sırada düşünülmelidir (Semler ve Rice 2016).

Dehidrasyona bağlı sıvı kaybının hesaplanabilmesi için aşağıdaki formülden kullanılır; (Jones ve Navarre 2014)

(Tahmin edilen dehidrasyon) *(vücut ağırlığı,kg) = Rehidrasyon için gereken sıvı miktarı

Formülde dehidrasyon belirlenmesi için; özellikle gözün göz çukurluğuna çökme derecesine, hayvanın bilincine, oturduğu/yattığı pozisyona ve gastrointestinal sistem hareketi ve fonksiyonuna bakılarak hesaplama yapılabilir. Buzağı ve kuzularda dehidrasyon şiddetli ise hayvan lateral pozisyonda yatmış, göz çukurluğuna gözün en az 4 mm çökmüş ve bilinç

kaybolduğu durumlarda dehidrasyon oranı %12 ve üstünde olduğu anlaşılır ve acil bir şekilde sıvı elektrolit tedavisine başlanmalıdır. Eğer kan basıncı azalmışsa sıvı-elektrolit tedavi ile birlikte inotropik maddelerin uygulanmasında da fayda vardır (Constable ve ark 2016, Yazar 2019).

Kristaloidler, sıvı tonusunu belirleyen ancak kılcal zarlardan serbestçe geçen iyon çözeltilileridir. İzotonik kristaloidler, en sık uygulanan damar içi sıvılardır ve sepsisemi/endotoksemi de öncelikli olarak önerilir. İzotonik kristaloidler su ile hazırlanan sodyum, klorür ve bikarbonattan oluşan çözeltililerdir. Normal fizyolojik tuzlu su (%0.9 sodyum klorür, salin), yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 200 milyon litrenin üzerinde uygulanan dünya çapında en yaygın kristaloidtir. Her biri 154 mmol/L sodyum ve klorür ile normal salin, hücre dışı sıvıya eş değerde iyon içerirken, plazmadan önemli ölçüde daha yüksek bir klorür konsantrasyonu içerir. Tersine, Hartmann's ve Ringer's solüsyonlarından türetilen dengeli kristaloidler, hücre dışı sıvı için biraz hipotonik olabilir, ancak plazma pH'sına daha yakın olan anyonlar sağlar (Dellinger ve ark 2012, Semler ve Rice 2016). Kristaloid solüsyonların örnekleri, Ringer solüsyonu, laktatlı Ringer solüsyonu, asetatlı Ringer solüsyonu, %0.9 sodyum klorür (NaCl), %7.2 NaCl (hipertonik salin), %1.3 sodyum bikarbonat (NaHCO₃), %8 NaHCO₃, kalsiyum glukonat ve %50 dekstroz'dur (Jones ve Navarre 2014).

Endotoksemi tedavisinde genellikle kristaloid solüsyonlar tercih edilirken, sepsisemi de genellikle kolloid solüsyonlar tercih edilir.

Kolloid solüsyonlar, kılcal damarlardan geçişi önlemek için yüksek moleküler ağırlığa sahip bir taşıyıcı sıvı içindeki moleküllerin süspanسیونlarıdır. Mevcut kolloidler, insan plazması türevlerini (albümin çözeltileri) ve yarı sentetik kolloidleri (jelatinler, dekstranlar ve hidroksietil nişastalar) içerir. Kolloid solüsyonlar, kristaloid solüsyonlara göre tercih edilir. Bu durumun temel mantığı, kolloidlerin intravasküler boşlukta kalarak ve kolloid onkotik basıncı koruyarak intravasküler hacmi daha etkili bir şekilde genişletebilmesidir. Hetastarch (HES; 10–20 mL/kg'da hidroksietil nişasta), atlarda kolloidal onkotik basıncı artıran ve 24 saatlik bir süre boyunca koruyan etkili bir kolloidal solüsyondur. Deney hayvanlarında endotoksemi modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, HES kullanımının karaciğer yangı mediatörlerinin üretimini azalttığını, bağırsak kan dolaşımını iyileştirdiğini ve akciğer fonksiyonunu düzelttiğini göstermiştir. Ayrıca, hamsterlerde indüklenmiş endotoksemi de HES kullanımı LPS uygulamasından sonra verildiğinde bile mikro sirkülasyonu iyileştirdiği kayıt edilmiştir. Ancak HES'in atlardaki etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır. Kontrollü bir çalışmada, endotoksemik atlara uygulanan hipertonik tuzlu su ve HES, LPS'nin hemodinamik etkilerini azaltmada başarısız olmuştur (Pantaleon ve ark 2006). Açıkçası, atlarda endotoksemi kullanılabilecek bir maddenin denemesini yapmak için ideal klinik de-

neyler önem arz eder. Genellikle endotoksemik atların tedavisinde taze donmuş plazma (2-8 L/at, damar içi) kullanılır (Shuster ve ark 1997). Koagülopatinin iyileştirilmesi ve plazmada onkotik basıncın düzeltilmesi için pıhtılaşmayı engelleyici maddeler (heparin, fibronektin, antitrombin, kompleman ve diğer faktörler) kullanılabilir.

2.4. İnotropik maddelerle genel destekleyici tedavi;

Yapılan araştırmalarda vazoaaktif aminlerin kullanımının, endotoksemi/septisemi sırasında ortaya çıkan kardiyovasküler sistemin dolaşım şokunun giderilmesi açısından önemli olduğu bildirilmiştir (Moore 1988). Özellikle dolaşım şokunun giderilmesi için noradrenalin, dopamin, adrenalin, dobutamin gibi ilaçlar kullanılabilir (Kayaalp 1996). Bu ilaçların kardiyak outputu artırdığı koroner, mesane ve böbreklerdeki dolaşım bozukluklarını giderdiği ifade edilmektedir. Dopamin 2-5 µg/kg/dakika dozunda uygulandığında kardiyak outputu düzenlediği ve herhangi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir (Moore ve ark 1988). Eğer şiddetli vakalarda inotropik ilaçlar uygulanmazsa hipotansiyon sonucunda gelişecek doku perfüzyonundaki yetmezlik ve hipoksi sonucunda ölümler görülebilir. Bu nedenle endotoksemi/septiseminin tedavisinde kan basıncı 60-65 mm Hg altına düşmüş ise hiç zaman kayıp etmeden inotropikler ilaçlar tedaviye katılmalıdır (Semler ve Rice 2016, Pantaleon ve ark 2006).

KAYNAKÇA

- 1- Anomin. 2022. <https://en.wikipedia.org/wiki/Carprofen>. Erişim tarihi: 20.12.2022.
- 2- Bernard, G. R., Wheeler, A. P., Russell, J. A., Schein, R., Summer, W. R., Steinberg, K. P., ... & Swindell, B. B. (1997). The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *New England Journal of Medicine*, 336(13), 912-918.
- 3- Bryant, C. E., Farnfield, B. A., & Janicke, H. J. (2003). Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. *American journal of veterinary research*, 64(2), 211-215.
- 4- Chalmeh A, Badiei K, Pourjafar M. and Nazifi S. (2013). Anti-inflammatory effects of insulin regular and flunixin meglumine on endotoxemia experimentally induced by *Escherichia coli* serotype O55: B5 in an ovine model. *Inflammation Research*, 62(1), 61-67.
- 5- Chalmeh A, Shahraki AR, Heidari SMM, Badiei K, Pourjafar M. Nazifi S. and Zamiri MJ. (2016). The comparative efficacy of tyloxapol versus pentoxifylline against induced acute phase response in an ovine experimental endotoxemia model. *Inflammopharmacology*, 24(1), 59-64.
- 6- Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W, 2016. *Veterinary medicine-e-book: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences.
- 7- Constable, P. (2003). Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 19(3), 557-597.
- 8- Coskun, D., Corum, O., & Yazar, E. (2020). Effect of supportive therapy on the pharmacokinetics of intravenous marbofloxacin in endotoxemic sheep. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 43(3), 288-296.
- 9- Da Silva GAA. (2012). The Role of the CD14 molecule in equine endotoxemia (Doctoral dissertation, Virginia Tech). Erişim adresi: https://vtechworks.lib.vt.edu/bitstream/handle/10919/76807/etd-06272012-120652_Silva_A_T_2012.pdf?sequence=1.
- 10- Daels, P. F., Stabenfeldt, G. H., Hughes, J. P., Odensvik, K., & Kindahl, H. (1991). Evaluation of progesterone deficiency as a cause of fetal death in mares with experimentally induced endotoxemia. *American journal of veterinary research*, 52(2), 282-288.
- 11- Elmas M, Yazar E, Uney K and Karabacak A. (2006). Pharmacokinetics of flunixin after intravenous administration in healthy and endotoxaemic rabbits. *Veterinary research communications*, 30(1), 73-81.
- 12- Er A, Uney K, Altan F, Cetin G, Elmas M. (2009). Effects of different doses of dexamethasone plus flunixin meglumine on survival rate in lethal endotoxemia. *Acta Vet-Beograd*, 59(1).

- 13- Flood, J., & Stewart, A. J. (2022). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Associated Toxicities in Horses. *Animals*, 12(21), 2939.
- 14- Frauenfelder HC, Fessler JF, Moore AB, Bottoms GD, Boon GD. 1982. Effects of dexamethasone on endotoxin shock in the anesthetized pony: hematologic, blood gas, and coagulation changes. *Am J Vet Res.* 43(3), 405-411.
- 15- Haskins, S. C. (1992). Management of septic shock. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 200, 1915-1924.
- 16- Higgins, A. J., & Snyder, J. R. (Eds.). (2013). *The equine manual E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- 17- Irmak M. (2021). Gebe Koyunlarda ve Yeni Doğan Kuzularda Selenyum Takviyesinin Önemi. Editör: Cem EVEREKLİOĞLU, Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler I, Cilt 1 (P 415-422), Ankara Gece Kitaplığı Yayınevi, ISBN • 978-625-8449-99-0.
- 18- Jimenez, A., Sanchez, J., Andres, S., Alonso, J. M., Gomez, L., López, F., & Rey, J. (2007). Evaluation of endotoxaemia in the prognosis and treatment of scouring merino lambs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54(2), 103-106.
- 19- Jones, M., & Navarre, C. (2014). Fluid therapy in small ruminants and camelids. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 30(2), 441-453.
- 20- Kayaalp O (1996). *Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe Taş Kitapçılık. ISBN:975-7731-23-4. Ankara.
- 21- Kelmer, G. (2009). Update on treatments for endotoxemia. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 25(2), 259-270.
- 22- Kiafar, P., Chalmeh, A., & Pourjafar, M. (2022). Effects of nitroglycerin and flunixin meglumine on circulating inflammatory, cardiovascular and hepatorenal biomarkers of ovine experimental endotoxemia model. *Small Ruminant Research*, 207, 106615.
- 23- King JN, Gerring EL. Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone. *Equine Vet J Suppl* 1989;7:38-42.
- 24- Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013; 41:1774–1781. [PubMed: 23774337].
- 25- Mendoza Garcia, F. J., Gonzalez-De Cara, C., Aguilera-Aguilera, R., Buzon-Cuevas, A., & Perez-Ecija, A. (2020). Meloxicam ameliorates the systemic inflammatory response syndrome associated with experimentally induced endotoxemia in adult donkeys. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(4), 1631-1641.
- 26- Moore JN, Hardee MM, Hardee GE (1986). Modulation of arachidonic acid metabolism in exotoxic horses: Comparison of flunixin meglumine,

- phenylbutazone, and a selective thromboxane inhibitor. *Am J Vet Res.* 47:110-3.
- 27- Moore, J. N. (1988). Recognition and treatment of endotoxemia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 4(1), 105-113.
- 28- Moore, JN, Barton, M. H. (2003). Treatment of endotoxemia. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 19(3), 681-695.
- 29- Morgan ET. (2009). Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 85(4), 434-438.
- 30- Moses, V. S., & Bertone, A. L. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 18(1), 21-37.
- 31- Pantaleon LG, Furr MO, McKenzie HC 2nd, et al. Cardiovascular and pulmonary effects of hetastarch plus hypertonic saline solutions during experimental endotoxemia in anesthetized horses. *J Vet Intern Med* 2006; 20:1422-8.
- 32- Papich, M. G. (2016). *Saunders handbook of veterinary drugs*. In :. Elsevier.
- 33- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD, 2006. *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences. 53-60.
- 34- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Toxemia and endotoxemia. In: *Veterinary medicine: a text book of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10th ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 53-60.
- 35- Sakata H, Okamoto A, Aoyama-Ishikawa M, Yamashita H, Kohama K, Fujisaki N, Yamada T, Kotani J, Tsuchakahara K, Lida A, Nakao A. (2017). Inhaled hydrogen ameliorates endotoxin-induced bowel dysfunction. *Acute Med Surg*, 4(1), 38-45.
- 36- Salamon, E., Schmidt, H., Henderson, A., & Okkinga, K. (2000). Effects of meloxicam on thromboxane levels in calves with experimentally induced endotoxaemia. *Cattle Practice*, 8(1), 37-38.
- 37- Salvesen Ø, Reiten MR, Heegaard PM, Tranulis MA, Espenes A, Skovgaard K, Ersdal C. (2016). Activation of innate immune genes in caprine blood leukocytes after systemic endotoxin challenge. *BMC Vet Res.* 12(1), 241.
- 38- Semler, M. W., & Rice, T. W. (2016). Sepsis resuscitation: fluid choice and dose. *Clinics in chest medicine*, 37(2), 241-250.
- 39- Semrad SD, Hardee GE, Hardee MM, Moore JN. (1987). Low dose flunixin meglumine: Effects on eicosanoid production and clinical signs induced by experimental endotoxaemia in horses. *Equine Vet J.* 19:201-6.
- 40- Semrad, S. D. (1993). Comparative efficacy of flunixin, ketoprofen, and ketorolac for treating endotoxemic neonatal calves. *American Journal of*

Veterinary Research, 54, 1511–1516.

- 41- Seraji, R. E., Chalmeh, A., & Pourjafar, M. (2022). Low molecular weight heparin reduces acute phase response and multiple organ dysfunction following Ovine experimental endotoxemia model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 243, 110361.
- 42- Shuster R, Traub-Dargatz J, Baxter G. Survey of diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine and the American College of Veterinary Surgeons regarding clinical aspects and treatment of endotoxemia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:87–92.
- 43- Toribio, R. E., Kohn, C. W., Hardy, J., & Rosol, T. J. (2005). Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(2), 223-231.
- 44- Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM. (2008). Early increases in micro-circulatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 34(12), 2210-2217.
- 45- Varghese JM, Roberts JA and Lipman J. (2011). Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Critical care clinics*, 27(1), 19-34.
- 46- Yazar E. (2019). *Veteriner ilaç Rehberi*. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, Türkiye.

BÖLÜM 19

PSİKİYATRİ KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN HEMŞİRELERE GÖRE ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ VE ETİK : DERLEME¹

*Kerime BAŞOĞLU²,
Birgül ÖZKAN³,
Reyhan ESKİYURT⁴*

1 Bu çalışma 13-14 Mayıs 2022 tarihlerinde düzenlenen AKETDER 1. Etik Araştırmaları Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

2 Öğrenci, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans, Ankara

3 Doç. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Psikiyatri Hemşireliği Ana Bilim Dalı Bölüm Başkanı, Ankara

4 Arş. Gör. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Psikiyatri Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Uluslararası Hemşireler Konseyi'nin (ICN – The International Council of Nurses)) hemşirelik tanımına göre sağlıklı veya hasta olan her yaştaki bireye, aileye ve topluma ekip ile veya bireysel çalışarak bakım sunan meslek grubudur(1). Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) ruh sağlığı hemşireliğinin bilim ve sanatı beraber kullandığını ifade etmektedir. Hemşirelik bilimi nörobiyolojik, psikososyal teorilerin ve kanıta dayalı araştırmaların kullanıldığı aynı zamanda sanatsal olarak benliğin terapötik kullanımını da kapsamaktadır(2). Psikiyatri hemşireliğinin öncü kuramcılarından H. Peplau hemşirelerin hastayla kurduğu iletişim sürecini ele alarak kişilere-rası kuramı geliştirmiştir. Bu teoride hemşirelerin bakım sürecinde bireyi ve hastalığı bir bütün olarak ele alınmasını önermektedir. Aynı zamanda bu teori bireyin anksiyete düzeyini belirlemede ve uygun baş etme yöntemlerin geliştirilmesinde hayati bir role sahiptir. Hemşirelerin kendilerini tanıma, uygun baş etme ve empati yeteneklerini geliştirilmesi gerekmektedir (3). Böylece hemşireler hastalarla empatik bağ kurup kendi duygu ve düşüncelerinin farkında olarak hastalara yaklaşımda bulunmaktadır. Bu açıdan tedavilerle ilgili hemşirelerin tutum ve davranışları tedavi sürecini etkileyebilmektedir. Tedavi sürecinin etkin sağlanmasında ruh sağlığı alanında çalışan hemşirelerin alanında uzman olması oldukça önemlidir.

Ulusal Ruh Sağlığı 2020-2023 Eylem planında ruh sağlığı alanında çalışan uzman hemşire sayısının yetersizliği ifade edilmektedir. Psikiyatri alanında 227 öğretim görevlisi ve lisansüstü eğitimini tamamlayan hemşire sayısının 331 olduğunu ve alan dışı istihdam edildiği belirtilmektedir (4). Alana özgü eğitim gerektiren psikiyatri hemşireliğinin hem nicel hem de nitel olarak yetersiz olduğu bilinmektedir. 2014 yılında Ergün ve ark. ve Ünsal ve ark. gerçekleştirdiği iki çalışmada da psikiyatri kliniklerinde hemşirelerin çoğunlukla biyomedikal uygulamalar gerçekleştirdiğini ifade etmektedir (5,6). Hemşirelerin genellikle terapötik girişimler konusunda kendini yetersiz hissedebilmekte ve biyomedikal bakımı sağlayarak geleneksel rollerine odaklanmaktadır (7).

Psikiyatri hemşirelerinin rollerini yerine getirebilmeleri için hemşirelik sürecini kullanmaları gerekmektedir. Psikiyatri kliniklerinde hemşireler hastaların sorunlarını belirleyip girişim planlama, planlanan girişimleri uygulama, sonuçlarını değerlendirme, karar verme, araştırma, değişim sağlama, liderlik ve hasta haklarını savunma gibi görevleri bulunmaktadır (7).

Psikiyatri kliniklerinde çalışan hemşireler hasta bakımında hemşirelik sürecini uygulamakta zorlanabilmektedir. Kronik psikiyatri bozukluğu olan hastaların bilişsel, duygusal ve davranışsal değişikliklerin olması, kendi faydasına karar verememesi ve ilaç tedavisi yetersiz gelebilmesi çeşitli sorunlardandır (8) . Farmakolojik tedavinin yanı sıra hastalarda psiko-

sosyal terapiler ve bazı hastalarda biyomedikal tedavilerden biri olan EKT uygulanabilmektedir.

EKT'nin 1938 yılında şizofreni hastalarında fayda sağladığı bildirilmiş ve günümüzde şizofreniye ek depresyon, bipolar bozukluk, katatoni gibi tanılarda da kullanılan bir yöntem olmuştur (9). EKT uygulama öncesi, sırası ve sonrasında hemşirelerin önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır. EKT uygulamasında aktif görev olan hemşirelerin bu tedavi yöntemine ilişkin bilgi düzeyleri ve tutumları ile yaşanan etik zorlanmalara dikkat çekme amacıyla bu derleme yazılmıştır.

Yöntem:

1.1.2012-1.4.2022 tarihleri arasında yapılmış çalışmalar Ulakbim Tıp Veri Tabanı, Pubmed, Web of Science, Science Direct ve Google akademik veri tabanlarında 'Elektrokonvulsif tedavi, hemşirelik, etik, nursing, ethics, electroconvulsive therapy' anahtar kelimelerini kullanarak toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen makale sayısı sekizdir. Psikiyatri servislerinde elektrokonvulsif tedavi uygulamasında yaşanan etik sorunlar ve psikiyatri kliniğinde çalışan hemşirelerin EKT'ye ilişkin düşünce ve tutumları inceleyen çalışmalar incelenmiş ve literatürde az sayıda çalışma olduğu gözlenmiştir. Alan yazınına katkı sağlamak amacıyla EKT'ye ilişkin oluşan olumsuz tutumların nedenleri incelenerek belirtilmiştir.

Elde edilen verilerin incelenmesiyle psikiyatri kliniklerinde çalışan hemşirelere göre elektrokonvulsif tedavi ve etik konusu alt başlıklar şeklinde tartışılmıştır. Bu alt başlıklar Elektrokonvulsif Tedavi (EKT) nedir?, Kimlere Uygulanır?, EKT Uygulamasının Sıklığı, EKT'nin Tarihsel Gelişimi, EKT Uygulaması, EKT'nin Yan Etkileri, Hemşirenin EKT Bakım Yönetimi, Günümüzde EKT'ye Bakış: EKT'nin Yasal Değerlendirilmesi: EKT'nin Etik Boyutu şeklinde metinde belirtilmiştir.

Elektrokonvulsif Tedavi (EKT) nedir?

Elektro şok adıyla bilinen bu tedavi yöntemi beyine elektrotlarla akım verilerek nörotransmitter ve nörohormonların tam açıklanamayan etkileşimiyle hastanın grand mal konvülsiyon geçirmesiyle tedavi sağlayan ilk biyolojik yöntemdir. Anestezi altında uygulanan bu yöntem tedaviye dirençli birçok psikiyatrik rahatsızlıkta etkilidir. Hızlı etki etme, kendine ve çevresine zarar verme riski olan hastaların tedavisi sağlama, hastane yatış süresini ve tedavi maliyetini azaltma gibi avantajları vardır (10, 11, 12).

EKT Kimlere Uygulanır?

En sık major depresyonda olmak üzere, bipolar bozukluk, şizofreni, psikoz, katatoni, deliryum, parkinson, postpartum depresyon gibi birçok tanıda kullanılmaktadır. İlaça dirençli vakalarda, ilaç kullanımının daha

riskli olduğu durumlarda, daha önce EKT uygulanan ve fayda gören hastalarda tercih edilmektedir (13) .

Çocuklarda, gençlerde, obezlerde ve ek hastalığı varsa göz önünde bulundurularak yaşlılarda EKT yapılabilmektedir. Ayrıca ilaç kullanımının riskli olduğu gebe grubunda bütün trimesterlerinde kadın doğum uzmanı eşliğinde yoğun bakım koşullarında yapılabilmektedir (13,14).

EKT Uygulamasının Sıklığı

Dünya genelinde uygulama sıklığı farklı oranlardadır. ABD’de psikiyatri hastalarında EKT uygulaması %0,4-12 ve Polonya’da uygulama sıklığı %0,79’dur. Ülkemizde oran %2,2-16,3 arasında değişmektedir (15) .

APA’nın bir araştırmasında üyelerin %22’sinin EKT’yi son çare olarak gördüğü, %16’sının EKT’nin bırakılmasından yana ve %2’sinin EKT’ye bütünüyle karşı olduğu görülmektedir (16).

EKT’nin Tarihi Gelişimi

Albertoni 1882’de hayvanlar üzerinde deney yaparak elektriğin beyinde nöbet oluşturduğunu gözlemlemiştir (13,17). 1938 yılına ise Cerletti ve Bini insanlarda elektrik akımını deneyerek nöbet oluşturmuş ve şizofreni vakalarında kullanılabileceğini bildirmiştir (18). American Psychiatric Asssociation (APA) bu bildiriden sonra 1940’da EKT uygulanmasına” ilişkin bir el kitabı yayınlamıştır. Psikotrop ilaçların üretilmesine kadar EKT altın dönemini yaşamış, majör depresyon, bipolar bozukluk gibi tanılarda en çok kullanılan yöntem olmuştur(10). 1954’de ilk antipsikotik olan klorpromazin ve 1958’de ilk antidepresan olan imipramin üretilmiştir(11). 1960’larda anestezi eşliğinde yapılmaya başlayan EKT’nin kas ağrıları, kırık gibi komplikasyonlarının azalması, psikotrop ilaçların yan etkilerinin çok olması ve ilaçların EKT kadar hızlı etki etmemesinden EKT yeniden ön plana çıkmıştır (11).

Ülkemizde ise ilk defa EKT uygulaması Dr. Hüseyin Kerem Tunakan tarafından 1946 yılında yapılmıştır. 1949 yılında ise kendi tasarımı olan bir EKT cihazıyla Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi’nde Dr. Mazhar Osman Uzman tarafından uygulanmıştır (18) .

EKT’nin Uygulanması

Standart bir uygulama sıklığı olmamakla birlikte haftada iki ve ya üç kez yapılması yaygındır. Uygulanma sayısı hasta durumuna göre ortalama 7- 12 seans uygulanabilmektedir. EKT’nin güvenilir ve kabul edilir bir uygulama olması için Amerikan Psikiyatri Birliği raporunda oksijen desteği, kas gevşetici ilaç ve anestezi ajanlarının kullanımını içeren üç şartın sağlanması gerektiğini belirtmektedir (11) .

Anestezi eşliğinde yapılan EKT modifiye yöntem olarak adlandırıl-

maktadır. Uygulamadan önce anestejik ajanlarla uyutulan hastaya kas gevşetici ilaç verilerek kasların gevşemesi sağlanmaktadır. 0,1-0,5 saniye sürede 80-170 volt arası elektrik akımı verilerek nöbet oluşturulmaktadır. Anestezi olmadan yapılan EKT ise yalın uygulama veya geleneksel yöntem olarak adlandırılmaktadır (20) . Elektrotların tek ya da çift taraflı yerleştirilmesiyle unilateral veya bilateral uygulama olarak ikiye ayrılmaktadır. Tek uygulamada unutkanlığın daha az olduğu, çift taraflı uygulamada ise daha hızlı düzelme sağlandığı gözlenmiştir (8,11,12).

EKT'nin Yan Etkileri

Kardiyovasküler yan etkilerine bakıldığında; vagal ve sempatik etkilerine bağlı olarak bradikardi, taşikardi, atrial ve ventriküler aritmiler ve S-T ve T dalga değişiklikleri yaşanabilmektedir (10,13). EKT sonrası ölüm oranının 100.000 uygulamada 4 ölüm vakasıyla genel anestezide meydana gelen ölüm sıklığı ile aynı orana sahiptir (20) .

Bellek bozuklukları en kötü yan etki olarak tarif edilen bozukluklar arasında yer almaktadır. Hastalar altı ay kadar süren bellek bozukluğu yaşayabilmektedir. Aynı zamanda yeni bilgiler edinmekte zorlanmaktadır. EKT öncesi edinilen bilgilerin hatırlanması güçleşmektedir (21).

Kas-iskelet sisteminde ağrı ve baş ağrısı hafif düzeyde gözlenmektedir. Bu yan etkiler genellikle 24 saat içinde düzelmektedir (10).

Uzamış apne sorunun yanı sıra solunumun başlaması da gecikebilmektedir. Balonlu valf maske ile oksijenizasyon sağlanmaktadır (14).

EKT Bakım Yönetimi

Çeşitli risklere sahip olan EKT'nin öncesinde, uygulama esnasında ve sonrasında bakım hizmeti sunan hemşirelerin uyması gereken standartları İngiltere Ulusal EKT hemşire Liderler Topluluğu 2005 yılında şu şekilde belirtmiştir.

1. EKT uygulamasında hemşirelerin EKT ve anestezinin etkilerine, komplikasyonlarına hâkimdir.
2. Temel yaşam desteği konusunda bilgi sahibidir.
3. Onam içeriği ve yasal düzenlemelerle ilgili bilgiye sahiptir.
4. Güncel EKT le ilgili bilgileri, politikaları ve protokolleri takip etmektedirler.
5. Servisteki cihazların hepsini kullanabilmektedir.
6. Problem çözme, düzenli kayıt alma ve eleştirel düşünme yeteneğine sahiptir (13,23) .

Ülkemizde de EKT sırasında klinik hemşiresi EKT ünitesinde bulun-

maktadır. Sahip olduğu sorumluluklar ve sunduğu bakım aşağıda listelenmiştir.

Tedavi Öncesi Hemşirelik Bakımı:

- EKT planlanan hastalarının ve ailelerinin tedavi hakkındaki bilgi düzeyi tespit edilip belirlenen eksiklik doğrultusunda eğitim planlamaktadır. EKT'nin etki mekanizması ve yan etkileri hastanın ve ailesinin anlayabileceği şekilde açıklayan ve yeterli düzeyde bilgi içeren bir eğitim verilmektedir.

- Tedaviye yönelik hastaların ve ailelerin sahip olduğu tutum ve düşünceler belirlenerek duyguların ifadesi sağlanmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda etkili baş etme yöntemlerinin kazandırılması önemlidir.

Yapılan araştırmalarda hemşirelerin işlemden önce psikolojik olarak hazırladıkları hastaların anksiyete puanları hazırlık yapılmayan hastalara göre düşük olduğu görülmüştür (13,14,24).

- EKT ünitesinde malzemeler kontrol edilmekte ve eksik malzemeler işlemden önce temin edilmektedir (14,23).

Tedaviden önceki gün:

Hemşireler, hastanın anksiyete ve korku düzeyini belirlemekte ve uygun girişimler planlamaktadır. Hastanın banyo yapması ve gece saat 24'den sonra aç kalması sağlanmaktadır.

Tedavi günü Hemşirelik Bakımı:

- İşleme hastanın alınmasından önce makyaj, toka, oje, takma diş, gözlük ve ya kontak lens ve işitme cihazı varsa çıkarılması sağlanmaktadır.

- Bol kıyafetler ya da ameliyat önlüğü giydirilmektedir

- İşlemden ortalama bir saat önce vital bulgular kontrol edilmektedir. Kalp ilacı kullanıyorsa az miktarda su ile alınması sağlanmalıdır.

- Hastanın açlığı teyit edilmekte ve damar yolu açılmaktadır.

- İşlemin hemen öncesinde hastanın tuvalete gitmesi istenmektedir (14,23).

Tedavi sırasında hemşirelik bakımı:

- Tedavi ekibiyle hastanın uyumu için ekiple hastanın tanıştırılması önemlidir.

- Hemşireler hastanın sedyeye alınmasını ve çevre güvenliğini sağlamaktadır.

- Vital bulgular düzenli olarak kontrol edilmekte ve kayıt altına alınmaktadır.

- Hastanın bir koluna manşon bağlanarak nöbet izlemi sağlanmakta ve nöbet süresi kayıt altına alınmaktadır (13,14,17).

Tedavi sonrasında Hemşirelik Bakımı:

- Fiziksel ve ruhsal açıdan hasta değerlendirilmektedir.
- Vital bulguların kontrolü yapılmakta ve oksijen ihtiyacı varsa oksijenizasyonu sağlanmaktadır.
- Hastanın zaman ve mekân oryantasyonu kontrol edilmektedir.
- Hastanın gerginlik düzeyi belirlenmekte, kendisine ve ailesine verilen eğitimin yeterliliği değerlendirilmektedir.
- Tedavinin istenmeyen etkileri yaşıyorsa kayıt altına alınmaktadır (13,14,17).

Tedavinin planlandığı süreden itibaren hastanın ve ailesinin yanında olan hemşireler belirlenen bilgi eksikliğinin giderilmesinde, kaygı ve korkuların ifadesinin sağlanmasında, hasta ve ailesinin etkili baş etme yöntemlerini kullanmalarında, işlem hazırlığında, işlem sırasında ve işlem sonrasında kontrollerin sağlanmasında görev almaktadır (13,14). EKT'nin her aşamasında rol alan hemşirelerin bilgi düzeyleri EKT'ye ilişkin tutumlarını etkilediği bilinmektedir. EKT eğitiminin sonunda hemşirelerin EKT'ye ilişkin tutumlarının daha olumlu olduğu görülmüştür. Bu bağlamda hemşirelerin EKT ile ilgili güncel bilgileri takip etmesi bakım sürecini kaliteli yönetmesini sağladığı gibi hastanın tedavi uyumunu artırmaktadır (14).

Günümüzde EKT'ye Bakış:

Yapılan çalışmalarda, günümüzde EKT'nin yan etkisinin az ve etkin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu görülmektedir. Özellikle ilaçlara dirençli, intihar riski olan hastalarda hızlı etki ederek fayda sağlamaktadır (10, 25). Günümüzde modern cihazlarla daha az yan etkinin yaşandığı EKT uygulaması bilgi eksikliği nedeniyle acı verici ve bir ceza yöntemi olarak algılanmaktadır. Kitle iletişim araçları olumsuz tutum ve damgalanmaya sebep olmaktadır. Hasta ve yakınlarında çekimsizlik oluşturan bu durum etik ilkelerle değerlendirilmektedir (26).

Ruh sağlığı alanına özgü yasalar hastaların haklarını ve sağlık çalışanlarının sorumluluklarını belirlemektedir (15). Ülkemizde ruh sağlığı yasası bulunmadığından 8.11.2006 tarihinde 9190 Sayılı Makam Onayı İle Ekt'nin Uygulama Yönergesi ile EKT uygulama esasları belirlenmesi rağmen psikiyatri servislerinde zorla yatış - tedavi seçememe gibi gözlem ve tedavide Hasta Hakları Yönetmeliğiyle ikilemlerin yaşandığı durumlar oluşmaktadır (26).

EKT'nin Yasal Değerlendirilmesi:

Ekt'nin yasal değerlendirmesine ilişkin yapılan incelemede Hasta Hakları Yönetmeliği, Türk Medeni Kanunu ve EKT Uygulama Yönergesi incelenmiştir.

Psikiyatri hastalarının otonomisi diğer hasta gruplarından farklı olarak genellikle zayıf olduğu bilinmektedir. Yargılama becerisinin yetersiz olduğu ve kendi faydalarına karar verme yeterliliği kısıtlı olduğu bilinmektedir. Bu yüzden Hasta Hakları Yönetmeliği'nde 'İlkeler' bölümünde 5. Maddede tıbbi haller, zorunluluklar ve kanunlarda yazılı haller dışında, kişinin rıza olmadan beden bütünlüğüne ve haklarına dokunulamaz ibareleri yer almaktadır. Tedaviyi reddetme ve durdurma bölümünde 25. Maddeye göre kanunen zorunlu olan haller dışında tedaviyi reddetmede oluşabilecek risklerin sorumluluğu hastalara bırakılmaktadır. Hastalar kendilerine uygulanan tedaviyi durdurma ve reddetme hakkını kullanabilmektedirler (26) .

Türk Medeni Kanunun 432. Maddesinde Akıl hastalığı ve ya zayıflığı, madde bağımlılığı ve ağır tehlike oluşturan bulaşıcı hastalık veya serserilik sebepleriyle toplumda tehlikeye sebep olan yetişkin, kişisel korunmasının başka şekilde sağlanamaması halinde tedavisi, eğitimi ve ıslahı için uygun bir kuruma yerleştirilir veya alıkonulabilir ifadesi yer almaktadır. Bu maddenin varlığı hasta istemese de tedaviyi yapma eğilimi sağlamaktadır. Hukuki metinlerin netlik kazanması, ruh sağlığı yasasında yer almasına bağlıdır. Böylece hekimler arasında uygulama birliği ancak sağlanabilecektir (28).

2006 yılında yayınlanan EKT uygulama yönergesi tedavinin esaslarını belirlemektedir. Maddeleri şu şekildedir:

1. Anestezik ve kas gevşetici ajanlar kullanılmadan EKT uygulanamaz. Tıbbi durum gereği uygulanması gerektiğinde hasta dosyasında belirtilmelidir.

2. EKT uygulaması esnasında bulunması gereken asgari personel; ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı, anestezi ve reanimasyon uzmanı, hemşire ve anestezi teknisyenidir.

3. EKT ve anestezi işlemine onay verildiğini bildiren formlar hasta, velisi veya vasisi veyahut birinci derece yakınlarından biri tarafından imzalanmış olmalıdır. Hastanın herhangi bir yakınına ulaşamadığı ve tıbbi zorunlulukların olduğu durumlarda EKT tedavisi iki psikiyatri uzmanının kararı belgelenmek koşuluyla uygulanabilmektedir (29) . Bu madde gerekli hallerde hekim kararıyla tedavinin yapılabilmesine ortam hazırladığı görülmektedir.

EKT uygulamasının yasal düzenleme örneği olarak Birleşik Krallık onam alınamadığında aşağıdaki maddeleri kullanmaktadır.

Hastanın algılama ve ayırt etme gücünün olması halinde tedaviyi kabul etmesi gerekmektedir. Tedavi hasta için zorunlu ise birinci derece yakınlarının ve ruh sağlığı uzmanlarından oluşan komisyonun onayı aranmaktadır. Fiili ehliyeti olmayan hastanın onayı olduğunda ise uygulamalar farklılık göstermektedir (25) .

EKT'nin Etik Boyutu:

Etik, Türk Dil Kurumu'na göre töre bilimi, farklı meslek grupların uyması ve kaçınması gereken davranışlardır (30) . Etik, davranışların toplum kurallarınca uygun hale getiren, ahlaki ilkeler çevresinde davranışları düzenleyen bir bilimdir. Tıp etiği ise bilimsel temelleri olan insan haklarının ilkeleriyle birleşen evrensel bir değerdir. Yazılı ve yazılı olmayan kuralları içermektedir. Yarar sağlama- zarar vermeme, adaletli davranma, uygun koşulların olduğunda hastadan aydınlatılmış onam alma, kanıta dayalı çalışma kurallarıdır (31) .

Hassas bir hasta grubuyla çalışan psikiyatri birimi için etik önemli bir yere sahiptir. Hastalığından dolayı kendisi için etkin karar vermekte zorluk yaşayan hastalar çoğunlukla kendisine ve etrafına zarar verme davranışında bulunduğu zorla yatış ve tedavi yapılabilmektedir. Bu durum önemli bir etik sorun olarak görülmektedir (25) .

Litaretür taramaları sonucunda psikiyatri servislerinde çalışan hemşirelerin yaşadığı etik zorlukları ve ikilemleri ele alan çalışmaların azlığı dikkat çekicidir. Bu alana yönelik araştırmaların sınırlı olduğu ve bu alanın geliştirilmesi için farkındalık çalışmalarının fayda sağlayacağı düşünülmektedir. EKT uygulamasına ilişkin yaşanan etik zorlanmaların, zarar vermeme - yarar sağlama, aydınlatılmış onam alamama ve damgalanma olduğu görülmektedir (26).

Zarar Vermeme- Yarar Sağlama:

Tüm tedavi yöntemleri için geçerli olan zarar vermeme ilkesi, EKT uygulamasında da geçerliliğini korumaktadır. EKT uygulamasının yan etkilere sahip olması ve tam etki mekanizmasının hasta ve ailesine anlatılamaması etik ikileme neden olmaktadır (13,27) .

Günümüzde EKT uygulamasında yaşanan sorunların azalması ve yan etkilerin geri dönüşlü olması gibi nedenlerle etik sorunların çözülmesi için kanıta dayalı bilgiler hasta ve ailesine verilmelidir (26).

Aydınlatılmış Onam Alma:

Aydınlatılmış onam, adli vakalar da dahil üzere herhangi bir tıbbi girişimin yapılmasının hukuki açıdan uygun olması için hastanın rızası-

nın alınmasıdır. Aydınlatılmış onam, hastanın fiili engeli yoksa hastadan, engeli varsa mahkeme kararıyla belirlenmiş temsilcisinden alınmaktadır. EKT onamında ise hasta ve ailesi için belirsiz olan soruların açıklıkla yanıtlanması ve yeterli düzeyde bilgi verilmesi önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra acil ve hasta yakınlarının olmadığı durumlarda ise iki uzman hekim EKT kararı verebilmektedir (26,27) .

Damgalanma:

Toplumda ve sağlık çalışanlarında, medyada ve filmlerde EKT'nin travmatik, acı verici bir ceza yöntemi olarak gösterilmesi EKT uygulamasına ilişkin olumsuz algıya neden olmaktadır (27). Bununla birlikte damgalamayı etkileyen diğer bir durum ise toplumda “elektrik verme ve şok tedavi” gibi farklı terimlerle adlandırılması sonucunda korku ve anksiyete duygularının gelişimine neden olmaktadır. Bu duygular damgalanmaya zemin hazırlamaktadır (14,27).

Sonuç Ve Öneriler

Psikiyatri hemşireliği eğitiminin yanı sıra etik derslerinin niteliği ve sayısının artırılması oldukça önemlidir. Hemşirelik öğrencilerinde, etik bilincin lisans eğitiminde başlaması ve kliniklerde de sürdürmesi ancak bu şekilde sağlanabilir. Hastanelerde ise etik kodlara ve uygulanan tedavilere ilişkin güncel verilerin takibinin sağlanması, klinik içi eğitimlerin düzenli olarak planlanması, psikiyatri alanında lisansüstü eğitime sahip hemşirelerin sayısının artması ve psikiyatri hemşireliği sertifikasyon programlarının yaygınlaşması da yarar sağlayabilecektir.

Psikiyatri kliniklerinde çalışan hemşirelerin etik değer ve doğrularını belirleyen güncel araştırmaların yetersiz olduğu bilinmektedir. Bu alanda çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Alana katkı:

Psikiyatri kliniklerinde çalışan hemşirelerin EKT uygulamalarında yaşanan ikilemlerin belirlenmesi, bu yaşanan etik ikilemlerin yönetimine ilişkin eğitim programlarının düzenlenmesi, ilgili konuda güncel ve kanıta dayalı bilgilerin paylaşılması alanın gelişmesine katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Özbaş,D.,Buzlu,S., (2011). Geçmişten Günümüze Psikiyatri Hemşireliği, İ.Ü.F.N. Hem. Derg (2011) Cilt 19 - Sayı 3: 187-193
2. Jordan Halter,M., (2017).Varcarolis' Foundations of Psychiatric-Mental Health Nursing: A Clinical Approach, Elsevier,
3. D'Antonio, P., (2014).The future in the past: HildegardPeplau and interpersonal relations in nursing, Nursing Inquiry, 21(4): 311–317
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı, 2020-2023. Erişim: <https://hsgm.saglik.gov.tr> (Erişim Tarihi: 10 .05. 2022)
5. Ergün, G., Işık, I., Dikeç, G. (2017).Roles of psychiatry nurses within a therapeutic environment of psychiatry clinics in Turkey. Arch Psychiatr Nurs;31:248–55
6. Ünsal, G., Karaca, S., Arnik, M., Öz, Y.C., Aşık, E., Kızılkaya, M., (2014).The opinions of nurses who work in psychiatry clinics related to the roles of psychiatry nurses. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4:90–5
7. Oflaz, F., Boyacıoğlu, N.E., Yılmaz, S., Sukut, Ö., Doğan, N., Enginkaya, S. (2021). Psikiyatri birimlerinde çalışan hemşirelerin profili: İstanbul örneği. J Psychiatric Nurs,12(3):188-197
8. Gültekin, B., Çelik, S., Tihan, A., Beşkardeş, A.F., Sezer, U.(2012). Bir Psikiyatri Hastanesinde İstemli ve İstem Dışı Yatışların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri, Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 216-221
9. Zeren, T., Tamam,L., Evlice, Y.E.(2003), Elektrokonvülsif Terapi (EKT): Bir Genel Değerlendirme, Archives Medical Review Journal, 2003; 12: 340
- 10.Sayar,G., Özten,E., Eryılmaz, G., Göğçeğöz, I., Ceylan, M. (2014).Elektrokonvulzif Tedavi Üzerine Güncel Bir Gözden Geçirme, psikiyatride güncel yaklaşımlar, 6(2):107-125
11. Canan,F., Kürklü, N., Geçici, Ö. (2016).Elektrokonvulsif Tedavinin Nötrofil/Lenfosit Oranına Etkisi, Journal of Mood Disorders (JMOOD) ,6(1):1-6
12. Öztürk, O., (2020). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Nobel Tıp, Ankara
13. Atık, H., Işıl, Ö.(2007) Psikiyatri Hastalarında Anestezili Elektrokonvülsif Tedavi Uygulama Öncesi Ortaya Çıkan Anksiyetenin Giderilmesinde Bilgilendirmenin Etkinliği, Yüksek Lisans Tezi
14. Dönmez, Ç., Yılmaz, M. (2011). Elektrokonvülsif Tedavi ve Hemşirelik Bakımı, Psikiyatri Hemşireliği Dergisi - Journal of Psychiatric Nursing, 2(2):80-89
15. Yüksel, R., Kaya, H., Aytekin, Y., Bayram, Ş., Göka, E. (2020). Elektrokonvülsif Tedavide Güncel Durum: Ankara'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Uygulamaları. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, Ocak, Cilt 25, Sayı 1
16. Güleç, C., Köroğlu, E. (1998). Psikiyatri temel el kitabı. 1. Baskı, Ankara:

Hekim Yayın Birliği, 1019-35

17. Arkan, B., (2007). Elektrokonvülsif Tedaviye Yönelik Verilen Eğitimin Hemşirelik Uygulamalarına ve Hasta Memnuniyetine Etkisinin İncelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
18. Eşsizoglu, A., Yaşan, A., Bülbül, İ., Akkoç, H., ve ark. (2009). Depresyon hastalarında, nöbet geçirme süresi ve uygulanan elektriksel dozun, elektrokonvülsif tedaviye verilecek klinik yanıt hızı ile ilişkisi: Retrospektif bir çalışma. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 10:286-92
19. Tosun, M.(1999) Depresyon tedavisinde elektrokonvülsif terapinin yeri. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. İstanbul, 107-20.
20. Datto, C.J. (2000). Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety*, 12:130-4
21. Ayar, D. (2006). İkiuçlu Bozuklukta Hastalar ve Hasta Yakınlarının Elektrokonvülsif Tedaviye İlişkin Tutumları. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep. (Danışman: Doç. Dr. HA Savaş).
23. Arkan, B., Üstün, B.(2008). Elektrokonvülsif Tedavi’de (Ekt) Hemşirelik Uygulamaları, C.Ü. Hemşirelik Dergisi, 12(3)
24. Aştı, N. (1987) Elektrokonvülsif Tedavi Uygulanacak Psikiyatri Hastalarında Gözlenen Korku Ve Anksiyetenin Giderilmesinde Terapötik Hemşirelik Yaklaşımının Etkisini Araştırmak. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. İstanbul Üniversitesi.25. Asoğlu, M., Akıl, Ö., Fedai, Ü., Beğinoğlu, Ö., Çelik, H., Kılıçaslan, F. (2018). Bir Üniversite Hastanesinde Elektrokonvülsif Tedavi Uygulanan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri, *Akd Tıp D / Akd Med J*, 2: 123-129
26. Balcıoğlu, Y.H., Çevik, F.E., Balcıoğlu, İ. (2016). Psikiyatrinin etkin biyolojik tedavisi olan elektrokonvülsif tedaviye tıp etiği ve hukuku açısından güncel bir bakış. *J For Med*, 30(3): 243-9
27. Balcıoğlu, İ., Balcıoğlu, Y.H. (2018). Elektrokonvülsif Terapi ile İlgili Türkiye’deki ve Dünyadaki Yasal Uygulamalar ve Sorunlar. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 11(1):80-4
28. T.C Aile Ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı Türk Medeni Kanunu, erişim: aile.gov.tr (Erişim Tarihi:10.05.2022)
29. Elektrokonvülsif tedavi uygulama yönergesi. 28.11.2006. Erişim: www.saglik.gov.tr/ (Erişim tarihi: 10.05.22)
30. Etik Nedir, www.sozluk.gov.tr sitesinden alınmıştır. Erişim tarihi:10.04.2022
31. Adshead, G., Cace, J.(2021). An introduction to clinical ethics in psychiatry, *BJPsych Advances* (2021), vol. 27, 20–25



BÖLÜM 20

KANATLI DİYETLERİ İÇİN PROTEİN KAYNAĞI OLARAK SİYAH ASKER SİNEĞİ LARVALARININ KULLANIMI

Tuncay TUFAN¹, Mehmet IRMAK²

1 Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; tuncaytufan@siirt.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-8420-4235>

2 Dr. Öğr. Üyesi, Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye; mehmet.irmak@siirt.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3988-2859>

Giriş

2050 yılında dünya nüfusunun 10 milyarı aşması beklenmektedir (Lu ve ark., 2022). Artan dünya nüfusuna paralel olarak protein ihtiyacının karşılanması için bitkisel ve hayvansal protein bazlı gıda kaynaklarına önemli bir talep doğması ve bunun karşılanması için tarımsal ve hayvansal üretim üzerinde büyük bir baskı oluşturması beklenmektedir (WHO-FAO, 2003; Chadd ve diğerleri, 2004; Kar, 2017). Oluşan baskı sonucu insan tüketimine sunulacak protein talebinin karşılanması yönde bir hem bitkisel hem de hayvansal protein kaynaklarında üretim artışı olması beklenmektedir. Özellikle hayvansal protein kaynakları, gerek içerdiği besin madde amino asit ve protein kalitesinin yüksek olması bakımından, gerekse lezzet açısından bitkisel protein kaynaklarından üstün olduğu düşünülmektedir (Kim ve ark., 2020).

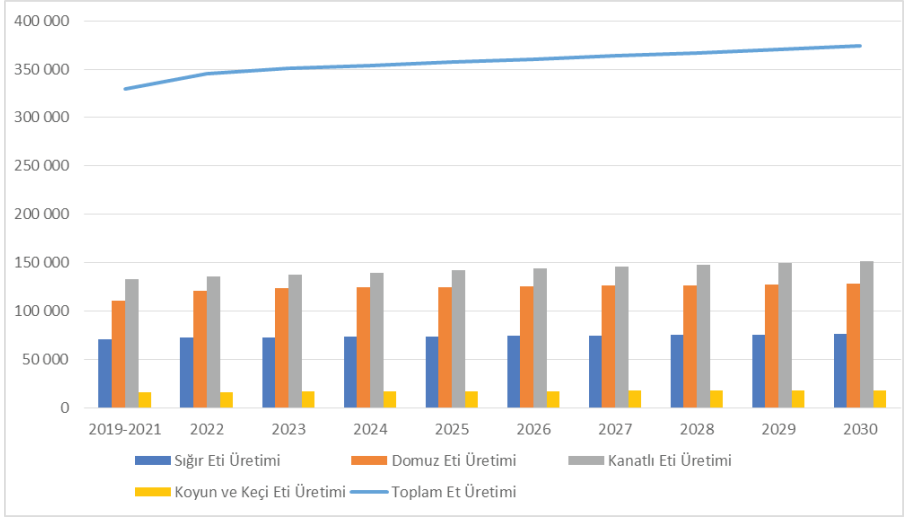
Son 50 yıl içerisinde ihtiyaç duyulan protein kaynaklarının karşılanması açısından en hızlı büyüyen sektörlerden birini de kanatlı sektörü oluşturmaktadır. Kanatlı sektöründe meydana gelen hızlı büyümenin;

i) Özellikle broyler piliç ve bıldırcın yetiştiriciliği gibi sektörlerde yetiştirilen kanatlı hayvanların yemden yararlanma oranının diğer hayvanlardan daha iyi olması,

ii) Elde edilen ürünün tüketiciye diğer hayvansal etlerden daha ekonomik olarak sunulması,

iii) Endüstriyel tarzda üretime uygunluğu,

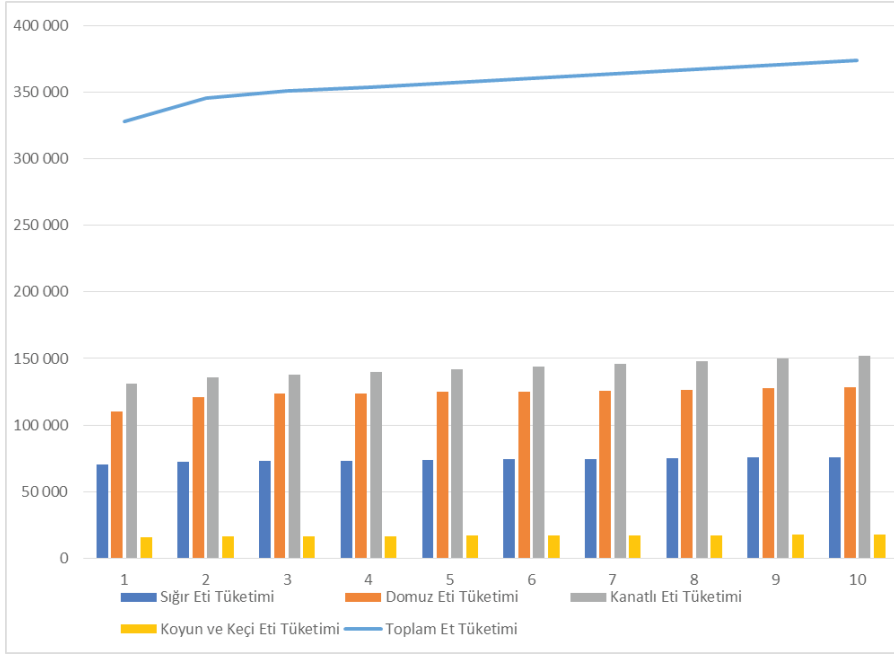
iv) 40-42 gün gibi bir süre de kesime ulaşması gibi sebeplerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Keskin ve Demirbaş, 2021; Ergün ve ark., 2017; Özcan ve ark., 2022).



Şekil 1. 2021-2030 yılları arası dünya geneli öngörülen protein bazında et üretimi büyüme grafiği (OECD/FAO, 2021; FAO, 2021).

Ayrıca beyaz etin içerdiği kolesterol düzeyinin kırmızı ete göre daha düşük düzeyde olması tüketici tarafından tercih sebebi haline de gelmektedir. Bu sebeptendir ki sektörel büyüme de çiftlik hayvanları içerisinde kanatlı sektörü hem üretici hem de tüketici açısından önemi her geçen gün artmaktadır (Şekil 1 ve Şekil 2) (OECD/FAO, 2021; FAO, 2021).

İnsan tüketimine sunulacak protein ihtiyacını karşılamak için önümüzdeki 10 sene içerisinde de çiftlik hayvanları içerisinde en fazla büyümenin beklendiği sektör de kanatlı sektörü olarak görülmektedir (Şekil 1) (OECD/FAO, 2021; FAO, 2021). Şüphesiz kanatlı sektöründe meydana gelen ve Şekil 1-2 de görülen bu büyüme sektörün ihtiyaç duyduğu yem ham madde ihtiyacında da ciddi bir artışa sebep olacaktır.

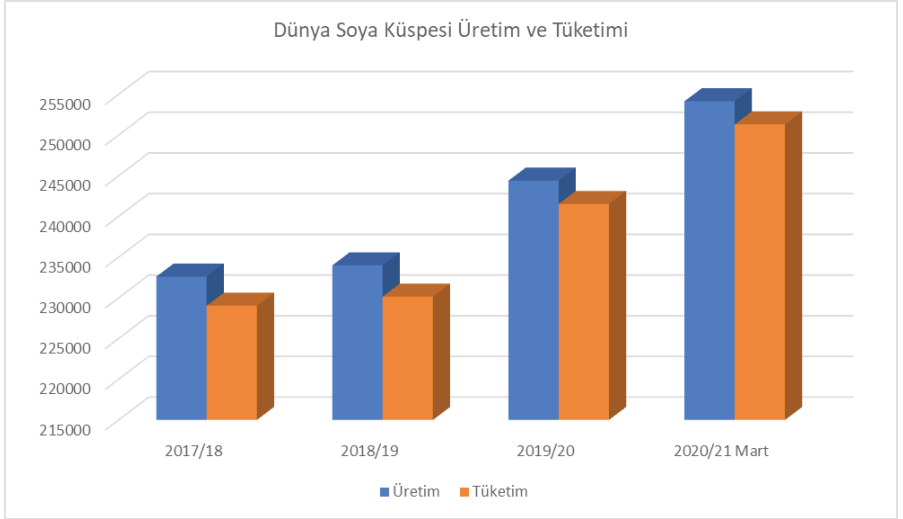


Şekil 2. 2021-2030 yılları arası dünya geneli öngörülen protein bazında et tüketimi büyüme grafiği (OECD/FAO, 2021; FAO, 2021).

Kanatlılarda rasyonlarda protein kaynağı olarak siyah asker si-neği larvalarının kullanımı

Çiftlik hayvanlarının yetiştirilmesindeki toplam maliyetin yaklaşık % 70'i gibi büyük bir miktarını yem maliyeti oluşturmaktadır. Toplam yem maliyetinde protein kaynakları, yem formülasyonlarındaki en maliyetli ve kısıtlayıcı bileşendir ve geleneksel protein kaynaklarının fiyatı, verim faktörleri ve insanlar ile hayvanlar arasındaki rekabet nedeniyle önemli ölçüde artmıştır (Ergün ve ark., 2017; Parisi ve ark., 2020; Lu ve ark., 2022). Yüksek bir besi performansı elde etmek için daha çok bitkisel ve hayvansal kaynaklı protein kaynakları kullanılmaktadır. Kanatlı hayvanlarda dengeli bir rasyon hazırlamak için, ayrıca gerekli olan amino asit ihtiyacını karşılamak amacıyla yüksek sindirilebilirliğine sahip olan soya ve balık unu en yoğun kullanılan ürünler arasındadır (Lu ve ark., 2022). Özellikle soya tüm dünyada yem endüstrisinin temel bir protein kaynağı olduğu için ayrıca gıda sektöründe de hatırı sayılır bir ölçekte kullanım alanı bulan çok amaçlı bir ürün olduğu için, yılın her günü stratejik olarak ticarete konu olan bir yem ham maddesidir (Büyükkılıç, 2021). Artan nüfusa paralel olarak soya fasülyesindeki ve küspesindeki talep ve tüketim de artmaktadır (Şekil 3).

Çiftlik hayvanlarında dengeli bir rasyon oluşturmak yaygın olarak kullanılan protein kaynaklarından olan soya ve balık gibi ürünleri, ayrıca sektörel gıdada da yaygın olarak kullanılmakta olup, insan beslenmesi ile doğrudan ve dolaylı olarak rekabet etmektedir (Shewry ve Halford, 2002; Van Der Spiegel ve ark., 2013; Sevilmiş ve ark., 2019). Hem hayvansal hem de bitkisel özlü mevcut protein kaynaklarının gelecekteki talepleri karşılaması beklenmemektedir (Capper, 2013). Bu nedenle, mevcut protein kaynaklarına yönelik artan talebi desteklemek için hayvan beslemede kullanılmak üzere alternatif protein kaynaklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Böcek proteini son zamanlarda hayvansal üretim sistemleri için potansiyel bir protein kaynağı ve yem maddesi olarak kabul edilmiştir. Siyah asker sineği larvaları (SASL) kümes hayvanı diyetlerine dahil edilmesi için araştırılan birçok böcek protein kaynağından biridir (Cockcroft, 2018).



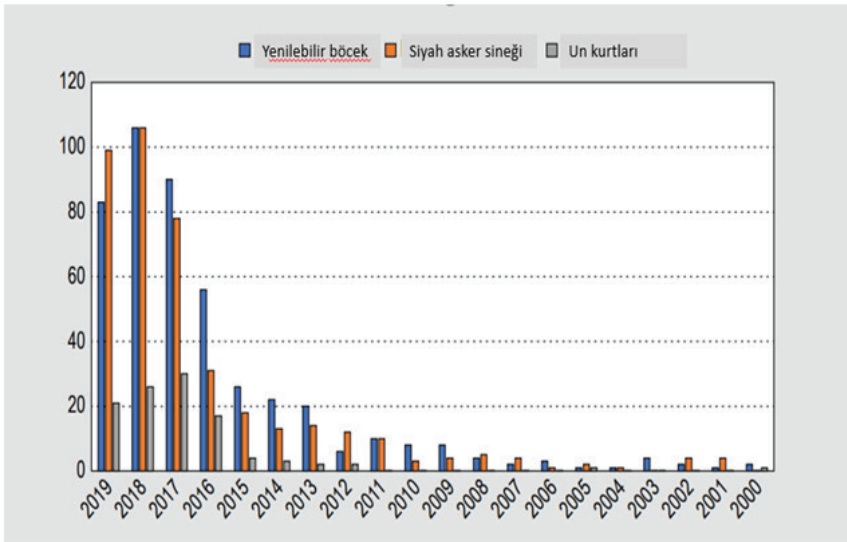
Şekil 3. Dünya soya küspesi üretim ve tüketimi grafiği (USDA, 2021).

Son 20 yıl içerisindeki alternatif insan ve hayvan gıdası arayışları yönündeki araştırma konularından olan yenilebilir böcek, siyah asker sineği (SAS) ve un kurtları önemli yer tutmaktadır. Özellikle siyah asker sineği ile ilgili araştırmaların sayısı hızla artmaktadır (Şekil 4). Siyah asker sineği larvaları (SASL, *Hermetia illucens* L.) dünya çapında yaygın bir stratiomyidae (Diptera) olup, hayvan beslemede kullanılması açısından iyi bir alternatif protein ve enerji kaynağı sunmaktadır (Popova ve ark., 2020; Barragan-Fonseca ve ark., 2017; Smetana ve ark., 2019). Bu larvalar, hayvan gübresi, mutfak atıkları ve tarımsal atıklar dahil olmak üzere yüksek bir maliyet gerektirmeyen çok çeşitli organik materyalleri yüksek kaliteli

bir protein kaynağına dönüştürebilmektedir (Ewusie ve ark. 2018; Gold ve ark. 2020; Heuel ve ark., 2022). Son zamanlarda Avrupa Birliği tarafından, aralarında BSFL'nin de bulunduğu belirli böcek türlerinden elde edilen protein kaynaklı yem hammaddeleri kümes hayvanları için yem kaynağı olarak kabul edildi (Commission Regulation (EU) 2021/1372).

SAS larvaları mükemmel bir enerji ve protein kaynağı olup, amino asit profillerinin kümes hayvanları için uygun olduğu belirtilmiştir (Barragan-Fonseca ve ark. 2017). Yapılan araştırmalarda SASL küspesinin besin madde içeriğindeki metabolize edilebilir enerji ve amino asitlerin ileal sindirilebilirlik katsayılarının yüksek olması, içerdiği mineral içeriğinin kanatlı besleme için uygun düzeylerde olması, SASL ve ürünlerini broyler yemlerinin formülasyonu için değerli bir bileşen haline getirdiği bildirilmektedir (De Marco ve ark., 2015; Arango Gutiérrez, 2005).

SASL sadece bir protein ve enerji kaynağı olarak değil ayrıca sindirim sistemi üzerine olan pozitif etkisi ile de araştırmacıların dikkati cezbeden önemli bir protein kaynağı olmuştur. Yapılan bir araştırmada SASL kullanımının kanatlılarda (yumurtacı tavuk) villus uzunluğunu ve kript derinliğini artırdığı bildirilmektedir (Cutrignelli ve ark., 2018).



Şekil 4. Web of Science'a göre "yenilebilir böcekler", "kara asker sineği" veya "Hermetia illucens" ve "un kurdu" kullanılarak yayınlanan makalelerin sayısı (van Huis, 2020).

SASL, yetiştirme substratının bileşimine bağlı olarak yağ asidi profili önemli ölçüde değişen yüksek miktarlarda lipit içerir. İçerdiği yağların bü-

yük çoğunluğunu (yaklaşık %58-72 oranında) doymuş yağ asitleri (yoğun olarak bulunan yağ asitleri C12:0, C16:0 ve C18:1) oluşturmaktadır (Surrender ve ark. 2016). Nandeesh ve ark. (1989), tam yağlı SASL'nin daha yüksek oranda tüketilmesini sağlayacak iştah/tatlılık uyarıcıları içerdiğini öne sürmektedir. Larvalardaki yağ içeriğindeki herhangi bir azalma ile bu uyarıcıların da azaltılacağı ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, yağ alınmış SASL küspeleri ile tam yağlı SASL kıyaslandığında yem tüketimi bakımından önemli bir farklılığın olmadığı da bildirmektedir.

Son yıllarda çiftlik hayvanlarında SAS, SASL, SASL küspesi ve ürünleri üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Özellikle kanatlı hayvanlar üzerinde yapılan araştırmaların sayısı küçümsenmeyecek derecededir. Kanatlılarda kullanımı üzerinde yapılan bazı araştırmalar Tablo 1'de verilmiştir.

Cockcroft, (2018) yapmış olduğu araştırmada yağ alınmış siyah asker sineği larvalarının (SASL) etlik piliç rasyonlarına dahil edilmesini besi performansı ve et kalitesi bakımından değerlendirdi. Araştırmasında, Canlı ağırlık, yem tüketimi ve yemden yararlanma oranında önemli düzeyde artış olduğunu tespit etti. Aynı araştırmada göğüs etinde en düşük kuru madde bileşimine kontrol grubunun sahip olduğu diğer deneme gruplarının göğüs eti su oranının daha yüksek olduğu belirlendi. SASL kullanımının besi performansının yüksek olmasına paralel olarak araştırmada karkas randımanı üzerinde de olumlu etkiye sahip olduğu belirlendi.

Cuttrignelli ve ark., (2018)'nin yumurtacı tavuk rasyonuna soya fasülyesi küspesine alternatif olarak SASL küspesi ilave edilmesinin yem tüketimi ve besin madde sindirilebilirliği, özellikle de protein üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırmada araştırmacılar SASL küspesi kullanılmasının canlı ağırlık üzerine olumsuz etkiye sahip olduğunu da bildirmişlerdir. Araştırmacılar rasyona SASL küspesi ilavesinin ayrıca ince bağırsakların enzimatik aktivitesinde bir düşüşe ayrıca, sekumda bütirik asit üretiminde artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan araştırmalarda bazı sinek türünün larvalarında anti-mikrobiyal faktörler bulduklarını bildirmektedir. Bu doğal antibiyotikler, yem maddelerinin patojenleri bulaştırma olasılığını azaltabilir ve gıda mahsullerini gübrelemek için kullanılabilir sindirilmiş gübredeki patojen içeriğini azaltırken aslında hayvan sağlığını iyileştirebilir (Sheppard ve ark., 2007). Dabbou ve ark., (2021) broyler rasyonuna katılan SASL yağının, bağırsak morfolojisini etkilemeden veya herhangi bir olumsuz histopatolojik değişim göstermeden, Clostridium ve Corynebacterium gibi potansiyel olarak patojenik bakterilerde pozitif bir azalma ile dışkı mikrobiyotasında pozitif bir modülasyon gösterdiğini bildirmektedirler.

Mat ve ark., (2022) yağı alınmış siyah asker sineği larvalarının bir protein kaynağı olarak dahil edilmesinin etlik piliçlerin performansı ve kan plazma bileşenleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Araştırmada diyetlerinde %4 oranında SASL küspesi ilave edilen gruptaki broylerlerin yem tüketiminin %8 ve 12 SASL küspesi ilave edilen gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi. En yüksek besi performansı % 4 ilave edilen grupta belirlendi. Aynı araştırmacılar protein kaynağı olarak rasyona %4, 8 ve 12 düzeyinde SASL küspesi ilave edilmesinin kan hücrelerinden monosit sayısında ve üre nitrojen seviyesinde yükselmeye sebep olduğunu bildirmektedirler.

Uzun yıllardan beri yoğun bir şekilde araştırmacılar antibiyotiklere alternatif olabilecek yem hammaddeleri ve katkı maddeler üzerine araştırmalarda yoğunlaşmış bulunmaktadır (Bolacalı ve İrak, 2017). Bu araştırmalara paralel olarak Harlystiarini ve ark., (2019) siyah asker sineği (SASL) larva ekstraktının kanatlı kümeslerinde önemli enfeksiyon kaynakları olan Salmonella sp. ve Escherichia coli üzerinde in vitro antibakteriyel aktivitesini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar çalışma sonucunda 320 mg/ml düzeyinde SASL ekstraktı kullanılmasının Salmonella sp. ve Escherichia coli üzerinde antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Tablo 1. Kanatlı hayvanlarda SAS, SASL ve ürünlerinin kullanımı ve etkisi

Araştırmada kullanılan materyal	Deney hayvanı	Araştırılan konu/etkisi (↓↑)		Kaynak
SASL ve Tam yağlı SASL, soya ile karşılaştırılmıştır.	Etlik piliç	Protein kaynağı olarak		
		Performans (En iyi sonuç tam yağlı SASL)	↑	Cockcroft, 2018
% 10-15 oranında SASL küspesi ilavesi, soya ile karşılaştırılmıştır.	Bıldırcın	Protein kaynağı olarak		Cullere ve ark., 2018
		Performans	↔	
		Karkas	↔	
SASL küspesi ilavesi, soya ile karşılaştırılmıştır.	Yumurtacı tavuk	Yem tüketimi	↓	Cutrignelli ve ark., 2018
		Canlı ağırlık	↓	
		Sindirilebilirlik	↔	
		İnce bağırsak enzimatik aktivitesi	↓	
		Villus uzunluğu	↑	
SASL yağı	Etlik piliç	Antimikrobiyal aktivite	↑	Dabbou ve ark., 2021

% 4, 8 ve 12 düzeyinde SASL küspesi ilavesi	Etlik piliç	Yem tüketimi (%4 ilavesinde)	↑ (%4) ↔(8-12)	Mat ve ark., 2022
		Canlı ağırlık	↑ (%4) ↔(8-12)	
		Yemden yararlanma	↑ (%4) ↔(8-12)	
		Monosit sayısı ve üre nitrojen düzeyi	↑	
Salmonella sp. ve Escherichia coli besi yerleri	İn vitro	Antibakteriyal etkisi		Harlystiarini ve ark., 2019
		Salmonella sp.	↑	
		Escherichia coli	↑	

SONUÇ

Yapılan araştırmalar sonucunda siyah asker sineğinin besin madde protein ve yağ içeriğinin yüksek olması küspelere alternatif olarak rasyona ilave edilmesinde olumsuz bir etkisinin görülmemesi sebebi ile çiftlik hayvanlarında ve özellikle kanatlı sektöründe önemli bir protein kaynağı olabileceğini göstermektedir. Ancak özellikle SASL küspeleri üzerinde yapılan araştırmalardaki farklılığın küspelerin elde edilme yönteminden kaynaklandığı düşünülmektedir. SASL küspelerinin elde edilme yöntemindeki prosesler ile ilgili iyileştirmelere ihtiyaç olduğu ve yapılacak araştırmalar ile alternatif bir protein kaynağı olabileceğinin desteklenebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Arango Gutiérrez, G.P. (2005).** Aportes nutricionales de la biomasa de *Hermetia illucens* L. (Diptera: Stratiomyidae) en la cría de pollos de engorde. MSc thesis, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- Barragan-Fonseca, K. B., Dicke, M., & van Loon, J. J. (2017).** Nutritional value of the black soldier fly (*Hermetia illucens* L.) and its suitability as animal feed—a review. *Journal of Insects as Food and Feed*, 3(2), 105-120.
- Bolacali, M., & İrak, K. (2017).** Effect of dietary yeast autolysate on performance, slaughter, and carcass characteristics, as well as blood parameters, in quail of both genders. *South African Journal of Animal Science*, 47(4), 460-470.
- Büyükkılıç, B. (2021).** Yem Ham Maddeleri: Soya ve 2021 beklentileri. Yem ve Katkı Uluslararası Hayvan Yemi ve Katkıları Dergisi.
- Capper, J. L. (2013).** Should we reject animal source foods to save the planet? A review of the sustainability of global livestock production. *South African Journal of Animal Science*, 43(3), 233-246.
- Chadd, S. A., W. P. Davies, and J. M. Koivisto. (2004).** Practical production of protein for food animals Protein sources for animal feed industries. p 77-124. FAO of UN, Rome, Italy.
- Cockcroft, B. L. (2018).** An evaluation of defatted black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae as a protein source for broiler chicken diets (Doctoral dissertation, Stellenbosch: Stellenbosch University).
- Commission Regulation (EU) 2021/1372.** 17 Ağustos 2021 tarihli Komisyon Yönetmeliği (AB) 2021/1372). <https://lexpacity.org/eu/32021R1372/ANX/> (Erişim Tarihi: 20.11.2022)
- Cullere, M., Tasoniero, G., Giaccone, V., Acuti, G., Marangon, A., & Dalle Zotte, A. (2018).** Black soldier fly as dietary protein source for broiler quails: Meat proximate composition, fatty acid and amino acid profile, oxidative status and sensory traits. *Animal*, 12(3), 640-647.
- Cutrignelli, M. I., Messina, M., Tulli, F., Randazzo, B., Olivotto, I., Gasco, L., ... & Bovera, F. (2018).** Evaluation of an insect meal of the Black Soldier Fly (*Hermetia illucens*) as soybean substitute: Intestinal morphology, enzymatic and microbial activity in laying hens. *Research in veterinary science*, 117, 209-215.
- Dabbou, S., Lauwaerts, A., Ferrocino, I., Biasato, I., Sirri, F., Zampiga, M., ... & Schiavone, A. (2021).** Modified black soldier fly larva fat in broiler diet: Effects on performance, carcass traits, blood parameters, histomorphological features and gut microbiota. *Animals*, 11(6), 1837.
- De Marco, M., Martínez, S., Hernandez, F., Madrid, J., Gai, F., Rotolo, L., ... & Schiavone, A. (2015).** Nutritional value of two insect larval meals (*Tenebrio molitor* and *Hermetia illucens*) for broiler chickens: Apparent

nutrient digestibility, apparent ileal amino acid digestibility and apparent metabolizable energy. *Animal Feed Science and Technology*, 209, 211-218.

Ergün, A., Çolpan, İ., Yıldız, G., Küçükersan M.K., Küçükersan, S., Tuncer, Ş.D., Yalçın, S., Şehu, A., Saçaklı, P. (2017). Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. Ankara: 7. Baskı, Pozitif Yayınları, sayfa:424-475.

Ewusie, E. A., Kwapong, P. K., Ofusu-Budu, G., Sandrock, C., Akumah, A., Nartey, E., ... & Adamtey, N. (2018). Development of black soldier fly, *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae) in selected organic market waste fractions in Accra, Ghana.

FAO. (2021). OECD-FAO AGRICULTURAL OUTLOOK 2021-2030,

(Erişim Tarihi: 01.11.2022).

Gold, M., Cassar, C. M., Zurbrügg, C., Kreuzer, M., Boulos, S., Diener, S., & Mathys, A. (2020). Biowaste treatment with black soldier fly larvae: Increasing performance through the formulation of biowastes based on protein and carbohydrates. *Waste Management*, 102, 319-329.

Harlystiarini, H., Mutia, R., Wibawan, I. W. T., & Astuti, D. A. (2019). In vitro antibacterial activity of black soldier fly (*Hermetia Illucens*) larva extracts against gram-negative bacteria. *Buletin Peternakan*, 43(2), 125-129.

Heuel, M., Sandrock, C., Leiber, F., Mathys, A., Gold, M., Zurbrügg, C., ... & Terranova, M. (2022). Black soldier fly larvae meal and fat as a replacement for soybeans in organic broiler diets: Effects on performance, body N retention, carcass, and meat quality. *British Poultry Science*, (just-accepted).

Kar, Soumya K. (2017). FeedOmics, an approach to evaluate the functional properties of protein containing feed ingredients. 2017. PhD Thesis. Wageningen University and Research

Keskin, B., & Demirbaş, N. (2012). Türkiye’de Kanatlı Eti Sektöründe Ortaya Çıkan Gelişmeler: Sorunlar ve Öneriler. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 26(1), 117-130.

Kim, W., Wang, Y., & Selomulya, C. (2020). Dairy and plant proteins as natural food emulsifiers. *Trends in Food Science & Technology*, 105, 261-272.

Lu, S., Taethaisong, N., Meethip, W., Surakhunthod, J., Sinpru, B., Sroic-hak, T., ... & Paengkoum, P. (2022). Nutritional Composition of Black Soldier Fly Larvae (*Hermetia illucens* L.) and Its Potential Uses as Alternative Protein Sources in Animal Diets: A Review. *Insects*, 13(9), 831.

Mat, K., Kari, Z. A., Rusli, N. D., Rahman, M. M., Harun, H. C., Al-Amsyar, S. M., ... & Hassan, A. M. (2022). Effects of the inclusion of black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) meal on growth performance and blood plasma constituents in broiler chicken (*Gallus gallus domesticus*) production. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(2), 809-815.

Metlioğlu, S. Ö. 2020. Kırdan kente göçün tarımsal üretimdeki etkileri: izmir

tire, doyranlı ve hasançavuşlar mahalleleri örneği. Motif akademi halkbilimi dergisi, 13(29), 433-441.

Nandeesh, M. C., Srikanth, G. K., Varghese, T. G., Keshavanath, P. & Shetty, H. P. C., (1989). Influence of silkworm pupae based diets on grown organoleptic quality and biochemical composition of catla-rohu hybrid. Proceedings of the Asian Seminar on Aquaculture Organized by IFS Malang. Pages 211–220 in Aquaculture research in Asia. Management techniques and nutrition.

NRC. (2012). National Research Council, Nutrient requirements of swine, Natl Acad Press: Washington, DC, USA, 2012.

OECD/FAO (2021). “OECD-FAO Agricultural Outlook”, OECD Agriculture statistics (database), <http://dx.doi.org/10.1787/agr-outl-dataen>. (Erişim Tarihi: 01.11.2022).

Onsongo, V. O., Osuga, I. M., Gachuiri, C. K., Wachira, A. M., Miano, D. M., Tanga, C. M., ... & Fiaboe, K. K. M. (2018). Insects for income generation through animal feed: effect of dietary replacement of soybean and fish meal with black soldier fly meal on broiler growth and economic performance. Journal of economic entomology, 111(4), 1966-1973.

Özcan, C., Tufan, T., Karakoç, Z., İrak, K., Arslan, C., & Kaplan, O. (2022). Japon Bildircinlarında (Coturnix Coturnix Japonica) Farklı Formlarda Probiyotik (Bacillus Sp.) Kullanılmasının Besi Performansı, Kan ve Karakas Parametreleri Üzerine Etkisi. ISPEC Journal of Agricultural Sciences, 6(1), 178-188.

Parisi, G., Tulli, F., Fortina, R., Marino, R., Bani, P., Dalle Zotte, A., ... & Danieli, P. P. (2020). Protein hunger of the feed sector: The alternatives offered by the plant world. Italian Journal of Animal Science, 19(1), 1204-1225.

Popova, T. L., Petkov, E., & Ignatova, M. (2020). Effect of Black Soldier Fly (*Hermetia illucens*) meals on the meat quality in broilers. Agricultural and Food Science, 29(3), 177-188.

Schiavone, A., Cullere, M., De Marco, M., Meneguz, M., Biasato, I., Bergagna, S., ... & Dalle Zotte, A. (2017). Partial or total replacement of soybean oil by black soldier fly larvae (*Hermetia illucens* L.) fat in broiler diets: Effect on growth performances, feed-choice, blood traits, carcass characteristics and meat quality. Italian Journal of Animal Science, 16(1), 93-100.

Sevilmiş, U., Seydosoglu, S., Ayaşan, T., Bilgili, E., & Sevilmiş, D. (2019). Siyah Asker Sineğinin (*Hermetia illucens* L.) Yem Kaynağı Olarak Değerlendirilmesi. Journal of the Institute of Science and Technology, 9(4), 2379-2389.

Sheppard, D. C., Newton, G. L. & Burtle, G. J., (2007). Black Soldier Fly Prepupae: A Compelling Alternative to Fish Meal and Fish Oil. Natl. Mar. Fish. Serv., 5.

- Shewry, P. R., & Halford, N. G. (2002).** Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *Journal of experimental botany*, 53(370), 947-958.
- Smetana, S., Schmitt, E., & Mathys, A. (2019).** Sustainable use of *Hermetia illucens* insect biomass for feed and food: Attributional and consequential life cycle assessment. *Resources, Conservation and Recycling*, 144, 285-296.
- Surendra, K. C., Olivier, R., Tomberlin, J. K., Jha, R., & Khanal, S. K. (2016).** Bioconversion of organic wastes into biodiesel and animal feed via insect farming. *Renewable energy*, 98, 197-202.
- USDA. (2021).** United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service (USDA), Oilseeds: World Markets and Trade Report, March 2021, <https://www.fas.usda.gov/>
- Van der Spiegel, M., Noordam, M. Y., & Van der Fels-Klerx, H. J. (2013).** Safety of novel protein sources (insects, microalgae, seaweed, duckweed, and rapeseed) and legislative aspects for their application in food and feed production. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 12(6), 662-678.
- Van Huis, A. (2020).** Insects as food and feed, a new emerging agricultural sector: a review. *Journal of Insects as Food and Feed*, 6(1), 27-44.
- WHO-FAO. 2003.** Global and regional food consumption patterns and trends No. Technical Report Series, No 916. p 13-29. World Health Organization, Geneva (Switzerland).
- Yildirim-Aksoy, M., Eljack, R., & Beck, B. H. (2020).** Nutritional value of frass from black soldier fly larvae, *Hermetia illucens*, in a channel catfish, *Ictalurus punctatus*, diet. *Aquaculture nutrition*, 26(3), 812-819.



BÖLÜM 21

B VİTAMİNİ: METABOLİZMASI, KAYNAKLARI VE EKSİKLİĞİ

Devran COŞKUN¹, Duygu DURNA ÇORUM²

¹ Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 56000, Siirt, Türkiye; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-1861>

² Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 31000, Hatay, Türkiye; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1567-991X>

1. GİRİŞ

B vitamini; hücre metabolizmasında önemli görevlere sahip olan suda eriyen vitaminler sınıfında yer alır. Bu grupta yer alan vitaminler benzer isimleri taşımasına rağmen kimyasal olarak oldukça farklıdır. B vitaminleri vücuttaki anahtar metabolik süreç için ko-faktör ve/veya metabolik olayların başlatılması için gerekmektedir (Anomin A 2018).

B vitaminlerinden olan tiamin (Vitamin B1) aminoasit ve şekerlerin katabolizmasında görev alan bir ko-enzim, riboflavin (Vitamin B2) vitaminlerin aktivasyonlarına dahil olan flavoprotein enzim reaksiyonları için gereken Flavin Adenin Dinükleotit (FAD) ve Flavin Mononükleotid (FMN) adlı ko-faktörlerin öncüsü, niasin (Vitamin B3) birçok metabolik olayda görevli olan Nicotinamid Adenine Dinükleotid (NAD) ve Nicotinamid Adenine Dinükleotid Fosfat (NADP) ko-enzimlerinin öncüsü ve pantotenik asit (Vitamin B5) ise ko-enzim öncüsü olarak görev yapar. Piridoksin, piridoksal ve piridoksamin (Vitamin B6) metabolizmadaki birçok enzimatik metabolizma için gerekli olan bir vitamindir. Kobalamin (Vitamin B12) yaygın şekilde kullanılan 3 formu vardır; siyanokobalamin, metilkobalamin ve hidroksikobalamin. Vitamin B12 özellikle DNA sentezi ve düzenlemesi etkilemekte buna ek olarak yağ asitlerinin ve aminoasitlerinin metabolizmasını etkileyen oldukça önemli bir ko-enzim karakterinde bir vitamindir (Anomin A 2018).

2. B VİTAMİNİ MOLEKÜLER FONKSİYONLARI

Tiamin (Vitamin B1); İlk olarak 1897 yılında keşfedilmiş, 1926 yılında izole edilmiş ve 1936 yılında ticari preparatı geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar Listesinde sağlık için gereken en etkili ve en güvenli ilaçlar arasında yer almaktadır. $C_{12}H_{17}N_4OS$ kimyasal formülüne sahip renksiz bir organosülfür bileşiğidir ve yapısı bir aminopirimidin ve metilen köprüsüyle bağlanan tiazol halkadan oluşmaktadır. Tiazol, metil ve hidroksietil yan zincirlerle ikame edilir. Tiamin suda, metanol ve gliserolde çözünmekte ve daha az polar organik çözücülerde pratik olarak çözünmemektedir. Asidik pH'ta stabildir, ancak alkali çözeltilerde kararsızdır. Bir N-heterosiklik karben olan tiamin, siyanür yerine, benzoin yoğunlaşması için bir katalizör olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Tiamin ısıda, ultraviyole ışıkta ve gamma ışınlarında dayanıksızdır, ancak donmuş depolama sırasında kararlıdır. Tiamin Maillard tipi reaksiyonlarda (gıdalarda bulunan serbest amino asitlerin, proteinlerin veya peptitlerin serbest amino grupları ile indirgen şekerler veya lipid oksidasyon ürünleri arasında gerçekleşen ve enzimatik olmayan kahverengileşme reaksiyonları kuvvetle reaksiyon gösterdiği söylenmiştir (Anomin C 2018, Yıldız ve ark 2010).

Kompleks tiamin biyosentezi bakterilerde, bazı protozoonlar, bitkiler ve mantarlarda meydana gelmektedir. Yapısında bulunan tiazol ve

pirimidinin ayrı ayrı biyosentezi gerçekleşmektedir ve sonrasında tiamin monofosfatı oluşturmak için tiamin fosfat sentetaz tarafından birleştirilirler. Biyosentez yolları mikroorganizmalar arasında farklı olabileceği ve riboswitchler tarafından düzenlendiği söylenmiştir. Hücrelerde yeterli tiamin varsa bundan sonra tiamin yolağındaki gerekli olan enzimler için mRNAs'a bağlanır ve onların translasyonunu önler. Eğer hücrede yeterli seviyede tiamin olmazsa bundan sonra inhibisyon ortadan kalkar ve biyosentezi için gereken enzimler tiamin üretimine başlar (Anomin C 2018).

Karbonhidratlardan enerjinin elde edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. RNA ve DNA üretime ek olarak sinirsel fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu da bildirilmiştir. Tiaminin aktif formu olan tiamin pirofosfat metabolizmadaki asetil ko-enzim A'nın pirüvata dönüşmesinde katılmasında önemli rol oynar (Anomin A 2018). İnsanlarda yapılan bir çalışmada fursultiamin biyoyararlanımının tiaminden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ohmori ve ark 2007). Fakat hayvanlarda bu konu ile ilgili hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır.

Riboflavin (Vitamin B2); elektron transport zincirinde, sitrik asit siklusunda ve yağ asitlerin katabolizmasında (beta oksidasyon) enerji sağlanmasına iştirak etmektedir (Anomin A 2018).

Niasin (Vitamin B3); nikotinik asit ve nikotinamid'den oluşmaktadır. NAD ve NADP olmak üzere iki ko-enzim formu vardır. Her ikisi glikoz, yağ ve alkolün metabolizmasındaki enerji transfer reaksiyonlarında önemli rol oynar. NAD sitrik asit döngüsünden elektron taşıma zincir yollarını içeren metabolik reaksiyonlar sırasında hidrojen ve onların elektronlarını taşımaktadır. NADP lipid ve nükleik asit sentezindeki yer alan bir ko-enzimdir (Anomin A 2018, Lanska 2012). Yapılan bir çalışmada antioksidan etki gösterdiği (Gratacós-Cubarsi ve ark 2013) ve sıcaklık stresini azalttığı (More ve ark 2011) belirtilmiştir.

Pantotenik asit (Vitamin B5); β -alanin ve pantoik asitten oluşur. Doğada sadece D- formu vardır. Serum ve süt haricinde seyrek olarak serbest formda bulunduğu söylenmiştir (Ragaller ve ark 2011). Yağ asitlerin ve karbonhidratların oksidasyonunda görev almaktadır. Pantotenik asit'ten sentezlenen Ko-enzim A; amino asitler, yağ asitleri, keton cisimleri, kolesterol, fosfolipidler, steroid hormonlar, nörotransmitterler (asetil kolin vb.) ve antikorların sentezine (Anomin A 2018) ve sitrik asit döngüsüne katılır (Ragaller ve ark 2011).

Piridoksin, piridoksal ve piridoksamin (Vitamin B6); aktif formu piridoksal 5'-fosfat'ın nörotransmitterlerin biyosentezinde ve başlıca aminoasit, yağ asitleri ve karbonhidratların metabolizmasında görevli 60'dan fazla enzimatik reaksiyon için ko-faktör etki gösterdiği bildirilmiştir (Anomin A 2018, Anomin F 2018). B6 vitaminini ısı, asit ve alka-

liye karşı dayanıklı olmasına karşın özellikle nötr veya alkali ortamlarda ışığa maruz kaldığında yıkımlanır. Serbest baz ve yaygın olarak bulunan hidroklorür tuzu suda çözünür (Anomin F 2018). Piridoksinin, piridoksin eksikliği, sideroblastik anemi, piridoksinle ilişkili epilepsi, bazı metabolik bozukluklar ve bazı mantar zehirlenmelerinin tedavisi ve önlenmesi için kullanılabileceği rapor edilmiştir (Anomin D 2018). Piridoksamin, lipid peroksidasyon reaksiyonları sırasında dikarbonil ara ürünleriyle reaksiyona girerek gelişmiş lipoksidasyon son ürünlerinin oluşumunu inhibe eder. Yapılan araştırmalarda, piridoksamin diyabetik nöropati ve diyabet ve böbrek taşı ile ilişkili retinopatinin tedavisinde etkili olabileceği ifade edilmiştir (Anomin E 2018). Ayrıca oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Gratacós-Cubarsí ve ark 2013, Srivastava ve ark 2014). Ruminantlarda, rumendeki mikrobiyal sentez nedeniyle B6 için diyet gereksinimi olmadığı düşünülmeye rağmen parenteral uygulamaya ihtiyaç olduğu söylenmiştir. Rumen bakteri ve protozoonları aracılığıyla fenilalanin'in deaminasyonu artırmak için B6 vitamininin kullanılabileceği ifade edilmiştir (Amin ve Onodera 1998, Kayri ve Irmak 2021).

Kobalamin (Vitamin B12); bu grup vitaminler arasında en kompleks olanı ve en büyüğüdür. Yalnızca mikroorganizmalar tarafından sentezlenmektedir (Amin ve Onodera 1998) ve süt, peynir ve yumurta gibi hayvansal orjinli gıdalarda değişik kimyasal formları bulunmaktadır (Moll ve Davis 2017). B12 vitamini, koyu kırmızı, higroskopik, iğne şeklinde bir kristal olup, suda ve alkolde kolayca çözünebilir ancak aseton, kloroform ve eter içinde çözünmezler. Oksitleyici ve indirgeyici ajanlar ve güneş ışığına maruz kalma aktivitesini yok etme eğilimindedir, fakat sıcaklığa oldukça dayanıklıdır (Amin ve Onodera 1998). Karbonhidrat, protein ve lipidlerin hücresel metabolizmasında görev yapmaktadır. Özellikle kemik iliğinde kan hücrelerinin üretiminde ve sinir kılıf ve proteinleri için önemlidir (Anomin A 2018, Amin ve Onodera 1998, Moll ve Davis 2017). B12 vitamini, metilkobalamin ile metiyonin sentez reaksiyonu ve adenosilkobalamin ile metilmalonil CoA mutaz reaksiyonu için ara metabolizmada bir yardımcı enzim olarak işlev görmektedir (Anomin A 2018, Amin ve Onodera 1998). Koyunlarda kullanıldığında hücre büyümesi ve gelişmesi, enerji üretimi ve yapayının veriminde artış görüldüğü rapor edilmiştir (Anomin J 2018). Yapılan bir pre- klinik çalışmada, gebe dülvelere hem folik asit hem de metiyonin ile eşzamanlı verildiğinde doğum sonrasında süt üretimini, sütteki katı madde ve yağ oranını artırdığı bildirilmiştir. Bu etkilerinden dolayı vitamin B12 takviyesinin metiyonin ve folik asidin yanıtını etkileyebileceği ifade edilmiştir (Amin ve Onodera 1998).

Siyanokobalamin; B12 vitamininin sentetik bir şeklidir. Siyanokobalamin genellikle midenin veya bağırsağın bir kısmının veya tümünün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra reçete edilir. Ayrıca pernisiyöz anemi, vita-

min B12 eksikliği (gıdadan düşük alım nedeniyle), tirotoksikoz, hemoraji, malignite, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığı tedavisinde de kullanılır. Oral olarak kullanılan preparatlarında *Schilling test* ile emilimi kontrol edileceği söylenmiştir. Siyanokobalamin, ticari olarak bakteriyel fermentasyon ile hazırlanır. Çeşitli mikroorganizmalarla fermentasyon, bir metil-, hidroksos- ve adenosilkobalamin karışımı verir. Bu bileşikler, sodyum nitrit ve ısı mevcudiyetinde potasyum siyanür ilavesiyle siyanokobalamine dönüştürülür. Vitamin B12'in sentezi için propiyonibakterium türü mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Bu mikroorganizmalar ekzotoksinler veya endotoksinler üretmedikleri için Food Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Ajansı, FDA) tarafından GRAS statüsü (genellikle güvenli) Vitamin B12; mitokondrilerde adenzilkobalamin ve sitoplazmada metilkobalamin biyofaktif şekillerine dönüşür. Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C proteini (MMACHC) gen ürünü, siyanokobalaminin de-siyanürlenmesi ve ayrıca metilkobalamin ve adenzilkobalamin dâhil olduğu alkilkobalaminin dealkilasyonunu katabilize ettiği söylenmiştir. Bu işlev aynı zamanda kobalamin redüktazlara da atfedilmiştir. MMACHC gen ürünü ve kobalamin redüktazları, siyano- ve alkilkobalaminlerin birbirine dönüşümüne olanak sağladığı ifade edilmiştir. B12 vitamininin zayıf emilimi çölyak hastalığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Anomin H 2018). B12 vitamininin bağırsaktan emiliminde haptocorrin, intrinsik faktör ve transkobalamin II rol oynar (Anomin H 2018, Moll ve Davis 2017). Hidroksokobalaminin yan etkisinin oldukça az olduğu ve siyanokobalamin kullanımına ek olarak Leber's optik atrofi, siyanür zehirlenmesinde ve toksik ambliyopisi durumunda kullanılabileceği ifade edilmiştir (Anomin I 2018). Siyanokobalamin molekülüne siyanür eklenmesi molekülü stabil hale getirdiğinden dolayı çoğu farmakolojik preparatta hidroksokobalamin formundan ziyade bu formu kullanılır (Anomin H 2018). Yeterli süt alımı, dolaşımdaki kobalamin ve Holotranskobalamin (holo-TC) konsantrasyonlarını artırma ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olan hızlı total homosistein konsantrasyonlarını azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Naik ve ark 2013). Abamektin ile kombine kullanıldığında canlı ağırlık ve besi performansını artırdığı belirtilmiştir (Anomin J 2018). Yapılan bir çalışmada kobalaminin enjektabl solüsyonlarının kullanımı yemlere kobalt katılmasıyla kıyaslandığında kobalamin enjeksiyonunun plazma ve süt vitamin B12 seviyesini artırdığı ve süt verimi üzerine olumlu etki gösterdiği ifade edilmiştir (Akins ve ark 2013).

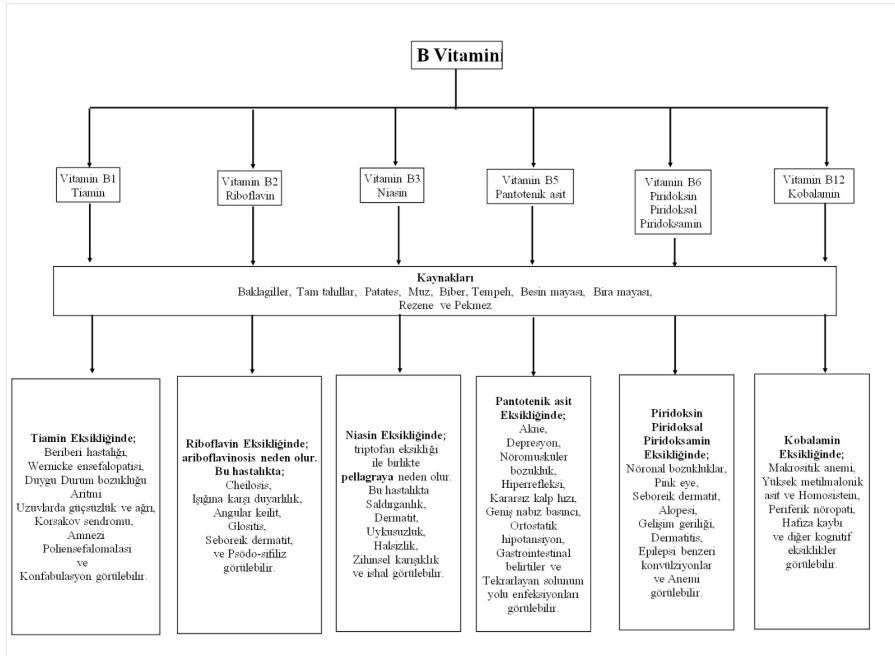
3. B VİTAMİN KAYNAKLARI

B vitaminleri özellikle hindi, ton balığı ve karaciğer gibi et ve et ürünlerinde bulunmaktadır. B vitaminleri için iyi kaynaklar arasında baklagiller, tam tahıllar, patates, muz, biber, tempeh, besin mayası, bira mayası, rezene ve pekmez bulunur (Anomin A 2018, Irmak 2021). Baklagiller özellikle vitamin B1, B2, B3, B5, B6 ve E vitamin açısından önemli

bir kaynaktır (Ercan ve ark 1991). Bira yapımında kullanılan bira mayası, B vitaminlerinin bir kaynağı olmakla birlikte, yapısında bulunan etanol tiamin, riboflavin, niasin, biyotin ve folik asidin absorpsiyonu inhibe etmektedir. Ayrıca, önceki çalışmalarda, bira ve diğer alkolü içeceklerin tüketiminin yüksek olmasının B vitaminin ve bu tür eksikliklerle ilişkili sağlık risklerine neden olabileceği vurgulanmıştır (Anomin A 2018).

Ruminantlarda genelde B grubu vitaminlerin rumende mikroflora tarafından sentezlendiği ve biyoyararlanımlarının bireysel olarak oldukça değişiklik gösterdiği ifade edilmiştir (Ragaller ve ark 2011). B vitaminleri suda eridiği için genellikle böbreklerden atılmaktadır, fakat bireysel olarak emilimi ve metabolizmasının değiştiğine dönük bilgiler bulunmaktadır. İlerleyen yaşlarda ve aşırı egzersiz yapanlarda enerji üretimi için gereklilik artacağından ve emilimde problem olabileceğinden dolayı kobalamin ve diğer B vitaminlerinin takviye edilmesi gerekebilir (Anomin A 2018).

Şekil 1: B vitamininin sınıflandırılması, kaynakları ve eksikliğinde gözlenen hastalıklar/klinik belirtiler



4. B VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE

Tiamin eksikliği (Vitamin B1); yiyeceklerdeki tiamin birçok yolla yıkımlanabilir. Genellikle bir koruyucu olarak gıdalara eklenen sülfidler, yapıdaki metilen köprüsünde tiamine saldırarak, pirimidin halkasını tiazol halkasından ayırır. Asidik koşullar altında bu reaksiyonun oranı artar. Tiamin, termolabil tiaminazlar tarafından parçalanır (çiğ balık ve kabuklu deniz hayvanlarında bulunur). Bazı tiaminazlar bakteriler tarafından üretilir. Bakteriyele tiaminazlar, aktive edilmeden önce zardan ayrılması gereken hücre yüzey enzimleridir; ayrışma asitli koşullar altında geviş getirenlerde ortaya çıkabilir. Rumen bakterileri ayrıca sülfatın sülfite indirgenmesini sağlar, bu nedenle yüksek oranda sülfat alımları tiamin-antagonistik aktiviteye sahip olabileceği ifade edilmiştir. Bitki tiamin antagonistleri ısıya dayanıklıdır ve hem orto- hem de para-hidroksifenoller olarak meydana gelmektedir. Bu antagonistlere kafeik asit, klorojenik asit ve tannik asit örnek gösterilebilir. Bu bileşikler, tiazol halkasını oksitlemek için tiamin ile etkileşime girer ve böylece emilmesini engeller (Anomin C 2018). Tiamin ince bağırsağın üst kısmında pirofosfataz ve fosfatazın etkinliğiyle salınmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda bu işlem taşıyıcı proteinler aracılığıyla olurken yüksek konsantrasyonda emilimi pasif difüzyon ile gerçekleşir. Aktif transport büyük oranda ileum ve jejunum da olmaktadır fakat alkol tüketimi ve folat eksikliğinde inhibe edilebileceği söylenmiştir. Kandaki tiaminin çoğunlukla albümine bağlıdır ve bir kısmı eritrositlerde bulunur. Tiamin, yüksek miktarlarda iskelet kaslarında, kalp, beyin, karaciğer ve böbrekte bulunurken tiamin difosfat ve serbest tiaminin plazma, süt ve serebrospinal sıvıda bulunduğu söylenmiştir (Anomin C 2018).

Eksiklik insanlarda beriberi hastalığına neden olur. Sinir sisteminin bir hastalığı olan bu durumda kilo kaybı, duygusal rahatsızlıklar, Wernicke ensefalopatisi (duyusal algı bozukluğu), uzuvlarda güçsüzlük ve ağrı, düzensiz kalp atışları ve ödem şekillenebilir. İleri olgularda kalp yetmezliği ve ölüm görülebilir. Kronik tiamin eksikliği de Korsakov sendromuna ile amnezi ve konfabulasyon ile karakterize olan geri döndürülemez bir demansa neden olabilir (Anomin A 2018, Lanska 2010).

Tiamin eksikliği kedilerde köpeklerden daha sık rastlanılmaktadır. Kedilerde daha sık görülmesinin nedenleri; tiaminazdan zeyfin besinlerle beslenmeye ve kükürt dioksit ile korunan yemlere maruz kaldıklarında tiamin eksikliğine daha duyarlı olmalı en önemli nedenlerinden sadece bir kaçıdır. Etkilenen kedilerde merkezi sinir sistemi ile ilgili belirtilere rastlanılır. Özellikle baş titremesi, ataksi, depresyon, nöbetler ve ölüm ile karakterize belirtiler görülür. Köpeklerde ise klinik olarak istahsızlık, depresyon, paraparezi, nöbetler, koma ve ölüm görülebilir. Net bir teşhis yöntemi yoktur bu yüzden beslenme alışkanlıklarının gözden geçirilmesi ve tiamin uygulamasına verilen cevaba (tiamin hidroklorür, 10–20 mg/

kedi veya 25–50 mg/köpek, kas içi yolla, 15-30 gün klinik belirtiler ortadan kalkıncaya kadar kullanılmalıdır.) göre tedavi ile tanı doğrulanabilir.

Tiamin eksikliğinin doğrulanması oldukça zordur. Eksikliğinin tespiti için kırmızı kan hücresi transketolaz aktivitesini belirlenmesi veya üriner sistemdeki organik asit analizi ile beslenmede kullanılan besin maddelerinin içeriğinin analizini yapılmasıyla indirekt olarak tiamin eksikliğinin tespit edilebileceği söylenmiştir. Ayrıca eksiklik görülen vakalarda tiamin eksikliğinin beyinde multifokal lezyonlar oluşturabileceği ve tanının doğrulanması için Manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılabileceği ifade edilmiştir (Palus ve ark 2010).

Riboflavin eksikliği (Vitamin B2); eksikliğinde ariboflavinosis şekillenir. Bu hastalık durumunda cheilosis (dudakta çatlaklar), güneş ışığına karşı yüksek hassasiyet, angular keilit, glositis, seboreik dermatit veya psödo-sifiliz (özellikle skrotum veya labia majora ve ağzı etkileyen), faranjit, hiperemi ve faringeal ve oral mukozada ödem gibi belirtiler görülebilir (Anomin A 2018).

Niasin eksikliği (Vitamin B3); triptofan eksikliği ile birlikte pellagraya neden olur. Hastalık saldırganlık, dermatit, uykusuzluk, halsizlik, zihinsel karışıklık ve ishal gibi semptomlara neden olur ilerlemesi durumunda bulama ve ölüme görülebilir (Anomin A 2018, Lanska 2010, Lanska 2012).

Pantotenik asit eksikliği (Vitamin B5); eksikliğinde akne, depresyon, nöromusküler bozukluk (distal parestezi ve distal güçsüzlük), babinski belirtileri olmayan hiperrefleksi, kardiyovasküler değişiklikler (kararsız kalp hızı, geniş nabız basıncı, ortostatik hipotansiyon), gastrointestinal semptomlar ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülebilir (Anomin A 2018, Lanska 2012).

Piridoksin, piridoksal ve piridoksamin (Vitamin B6); Piridoksamin; Cu^{2+} ve Fe^{3+} için tercih edilen birtakım metal iyonları ile oldukça zayıf kompleksler oluşturabilir. 3'-hidroksil grubu piridoksamin, etkili hidroksil radikal temizlemeye olanak sağladığı ifade edilmiştir. Maillard reaksiyonu ile inhibe edilebilir ve diyabetin tıbbi komplikasyonları ile ilişkili olan ileri glikasyon end-ürünlerinin oluşumunu engelleyebileceği söylenmiştir. Piridoksaminin, glikozlu proteinlerden salınan Amadori ürünlerinin oluşumunda ara ürün tuzağına düştüğü, muhtemelen bu işlemin katalizini redoks tepkimesi için kritik olan metal iyonlarıyla yıkıcı etkileşimler yoluyla parçalayarak, glikozlu proteinlerin parçalanmasını önlediği varsayılmaktadır (Anomin E 2018). Nöronal bozukluklar, pink eye, seboreik dermatit benzeri erüpsiyonlar görülmektedir (Anomin A 2018). Apoenzimlerin reaktif bölgeleri için yarışır veya inaktif bileşikler oluşturmak için piroksal fosfat (PLP) ile reaksiyona giren birkaç vitamin B6 antagonisti vardır. Keten tohumu içinde bir B6 vitamini antagonis-

tinin varlığı, hayvan beslenme açısından önemlidir. Bu madde 1967 yılında hidrazik asit olarak tanımlanmış ve antibiyotik özelliklerine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca karbaril, propoksür ve thiram gibi pestisitlerin vitamin B6 antagonisti etki yapabileceği söylenmiştir. B6 vitamini ile zenginleştirilmiş bir diyet ile beslenme, pestisitler ile zehirlenmiş sıçanlarda metiyoninin aktif taşımasındaki bozuklukları önlemiştir. Koldaki mikroflora tarafından sentezlenmesine rağmen buradaki emilimi önemsizdir. Piridoksaminin bağırsak dokularında hızla piridoksal olarak emildiğini ve daha sonra portal damardan piridoksal olarak salındığı bildirmiştir. Emildikten sonra, B6 bileşikleri hızla karaciğerde gelir ve burada çoğunlukla piridoksal 5-fosfat(PLP)'a dönüşürler, metabolizmada en aktif vitamin formu olarak kabul edilirler. Normal koşullarda, kandaki B6 vitamininin çoğu PLP formunda albümine ve hemoglobine bağlı olarak bulunur. Piridoksal fosfat, keçi sütünde B6 vitamininin %75'ini oluşturan ana B6 formudur. Metabolizmasından özellikle karaciğer önemli oranda sorumludur. Oldukça düşük miktarlarda vücutta depolanabileceği ve PLP formunda birçok dokuda depolandığı ve plasentaya geçtiği bildirilmiştir. Eksikliği; humoral ve hücrel savunma mekanizmaları ile tümör gelişimi ve hastalıklarının prognozunu etkileyebilir. Çoğu türdeki eksikliğinde karakteristik olarak kısmi alopesi, gelişim geriliği, dermatitis, epilepsi benzeri konvülsiyonlar ve anemi görülür. B6 vitamini toksikasyonunda ataksi, kas güçsüzlüğü ve fizyolojik sınırları yaklaşık 1000 katı seviyelerinde inkoordinasyon görülebilir (Anomin F 2018).

Kobalamin eksikliği (Vitamin B12); vücutta depolandığından dolayı eksikliğiyle ilgili klinik tablo oldukça yavaş gelişir (Moll ve Davis2017). Vitamin B12 eksikliğine koyunlar sığırlardan daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir. Yeni doğan hayvanlarda eksikliğin gelişebileceği söylenmiştir (Anomin J 2018, Gruner ve ark 2009). Özellikle gebelikte fetüsün büyümesiyle birlikte kobalamin eksikliğinin görülme ihtimali artar (Anomin J 2018). *Streptomyces griseus*, *Escherichia coli* ve *Propionibacterium shermanii* gibi bakteriler tarafından üretilen yapısal olarak benzer vitamin B12 antagonistleri vardır (Anomin G 2018). Vitamin B12'nin önemli bir kısmı duodenumdan salgılanır ve ruminantlar dâhil olmak üzere birçok türde ileumdan emilir (Anomin A 2018). Kobalamin eksikliği gastrointestinal sistemdeki emiliminin azalmasından dolayı gözlenir. Kobalamin malabsorbsiyonu (FBCM) yaşlılarda B12 vitamini eksikliğinin en sık nedenidir. Gastrik disfonksiyona veya gastrik rezeksiyon, gastrik asit sekresyonun düklendiği durumlarda inhibe edilmesi için kullanılan proton pompa inhibitörleri ile tedavide, *helicobacter pylori* enfeksiyonlarında, pernisiyöz anemi, ileal rezeksiyon, gastrektomi, Crohn hastalığı, kronik pankreatit (azalmış pankreatik enzim salgılanması nedeniyle duodenumda haptocorrin bound B12 bozukluğu, B12 vitamini bağlanma IF önlenmesi), HIV enfeksiyonu,

Çölyak hastalığı, metformin ve oral kontraseptif ilaçlar kullanıldığında ve parazit enfestasyonlarda (*Diphyllobothrium latum* and *Taenia*) transkobalaminin emilimini engellendiğinden eksikliği görülebilir. Buna ek olarak kalıtsal İmmerlund-Grasbeck sendromu, kalıtsal IF eksikliği gibi kalıtsal hastalıklarda transkobalamin emilimini engellendiğinden eksikliğini görüldüğü rapor edilmiştir (Moll ve Davis 2017). Eksikliğinde; makrositik anemi, yüksek metilmalonik asit ve homosistein, periferik nöropati, hafıza kaybı ve diğer kognitif eksiklikler görülür (Anomin A 2018, Lanska 2010). Yaşlılarda, bağırsaktan emilimin azalmasıyla birlikte pernisiyöz anemi oluşabilir. Ayrıca mani ve psikoz belirtilerine de neden olabilir. Nadir olarak ilerlemiş kayıplarda felç oluşabilir (Anomin A 2018). Altı haftalıktan küçük buzağılarda protein ile beslenmediğinden dolayı vitamin B12 eksikliği olduğu ve iştahsızlık ve büyüme geriliği, gözyaşı, kas zayıflığı, periferik sinirlerde demiyelinizasyon ve emasyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle genç kuzularda (iki aya kadar), özellikle erken sütten kesim programı uygulandığında B12 vitamini takviyesi gerektirdiği belirtilmiştir. B12 vitamin takviyesinin yetersiz olduğu durumlarda kan ve karaciğer B12 vitamin konsantrasyonunda azalma, anoreksi ve kilo kaybı görülmüştür. Hayvanlar vitamin B12'yi oldukça yüksek dozlarda tolere edebilir. Ancak kobalt alınımına bağlı oluşabilecek kronik toksikasyona bağlı olarak çoğu türde yem tüketiminde ve günlük canlı ağırlık kazanımında azalma, kilo kaybı, anemi, hiperkromeni ve karaciğerde kobalt miktarının arttığı belirtilmiştir. Sığırlarda kobalt toksisitesi durumunda aşırı idrara çıkma, dışkılama ve salivasyon, nefes darlığı ile hemoglobin ve alyuvar hacminin arttığı bildirilmiştir (Anomin G 2018). Leber kalıtsal optik nöropati (LHON), sıklıkla akut veya subakut ciddi iki taraflı görme kaybıyla sonuçlanan yaygın mitokondriyal bir bozukluktur. LHON hastalığının bilinen en önemli nedeni vitamin B12 eksikliğinde bağlı olarak mitokondriyal disfonksiyonun optik nöropatinin oluşturmasıdır (Anomin H 2018). Özellikle LHON hastalığından kan vitamin B12 düzeyinde eksiklikler belirlenmiş, ancak hastalık ile arasındaki ilişkinin daha iyi kurulması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğine vurgu yapılmıştır (Zibold ve ark 2022). Tedavi edilmeyen LHON hastalarından her iki gözde de görme kaybı dikkati çeker. Brimonidin, minosiklin, kurkumin, glutatyon, yakın kızılötesi ışık tedavisi ve viral vektör teknikleri olmak üzere çeşitli tedavi yaklaşımlarının denenmiştir, ancak şimdiye kadar hiçbir tedavi veya önleme için ikna edici yararlılık veya güvenlik kanıtına sahip değildir (Anomin H 2018). Tedavisinde bazı ülkelerde 1 mg kobalamin iki hafta haftada üç kez kas içi yolla uygulandığından yararlı olduğu ifade edilmiştir (Moll ve Davis 2017).

5. B VİTAMİNİN STABİLİTESİ

Isı, nem, hava, ışık, asit veya alkali ortamlar gibi fiziksel ve kimyasal ajanlar tarafından yıkımlanmaya duyarlı oldukları için vitaminlerin

stabilizasyonları oldukça değişkenlik gösterir (Anomin B 2018, Anomin J 2018). Vitaminlerin işlemesi, dağıtımı veya depolanması sırasında bu faktörün herhangi birine maruz kalınması stabilitesini etkileyebileceği ifade edilmiştir (Anomin J 2018). Baklagillerden elde edilen unlarda bulunan tiamin ve riboflavin çevre koşullarından ileri derece etkilenmektedir (Er-can ve ark 1991).

Yonca silajına dayalı beslenmelerde, rumende tiamin ve piridoksinin fazla bozulmasına neden olur. Niasinin belirgin ruminal sentezi yem mad-desinden etkilenmezken riboflavin, folat ve kobalaminin belirgin ruminal sentez üzerindeki etkisi deneyler arasında farklılık göstermiştir. Hesapla-nan korelasyonlara dayanarak, fibrolitik mikroorganizmaların riboflavin ve vitamin B6'nın ruminal sentezde belirgin rol aldığını göstermektedir. Ayrıca, ruminal mikroorganizmalar, tüketilen vitamin miktarı kısıtlı ol-duğunda, daha az tiamin, riboflavin ve piridoksin sentezlemiştir. Folat ve kobalamin vitaminlerinin belirgin ruminal sentezi, besin alımı ve mik-robiyal biyokütle aktivitesi ile ilişkili görülmektedir. Mevcut deneylerin sonuçları, diyet kompozisyonundaki değişikliklerin, rumendeki mikrobi-yal popülasyonu ve B vitamin metabolizmasını etkilediğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu değişikliklerden sorumlu olan faktörleri tanımlayıcı sonuçların çok sınırlı olduğu ifade edilmiştir (Castagnino ve ark 2016). Metil grubunun tedarikinin artması metilasyon döngüsünü etkilemiş fakat süt ineği performansı üzerine sınırlı bir etkiye sahip olmuştur. Folik asit ve kobalamin kombine katkısının laktasyon performansı üzerindeki etkileri muhtemelen erken laktasyon sırasında enerji metabolizmasını düzenledi-ğinden kaynaklandığı iddia edilmiştir (Preynat ve ark 2010). Artan diyet yemleri ve lifsiz karbonhidrat içeriği, B vitamin alımını, duodenal akışı ve belirgin ruminal sentezi etkilemiştir (Schwab ve ark 2006).

Süt ineklerinde kapsüllenmiş niasinin metabolizması ve süt üretimi üzerine etkileri araştırılmıştır. Niasinin oral alınımı takiben rumende stabilize sıkıntısı yaşandığı ve biyoyararlanımının düşük olduğu söylen-miştir. Tedaviden sonra plazma lipid metabolizmasında önemli değişimler belirlenmesine rağmen laktasyonun ilk haftasında kapsüllenmiş niasin ile tedavi edilen ilk doğumunu yapmış sığırlarda trigliserid düzeyinin yük-sek olduğu ifade edilmiştir. Diğer çalışmaların aksine niasin doz ve ta-şınma metotlarında nonesteratik yağ asitlerine (NEFA) tedavi sonrasında rebound etkisinin olmadığı söylenmiştir. Kapsüllenmiş niasin 24 g/gün dozda alındığında biyoyararlanımının %25 olduğu ve sığırlarda ketozis, laminitis ve intestinal hastalıkları azaltabileceği belirtilmiştir (Morey ve ark 2011). Yapılan çalışmalarda ruminal kullanımda B vitaminlerinin ba-ğırsak emiliminin net değerleri elde edilememesine rağmen, riboflavin ve niasin hariç, destek kullanımlarında duodenumda vitaminlerin seviyesin-de artışa neden oldukları belirtilmiştir (Santschi ve ark 2005).

KAYNAKLAR

- 1- Akins MS, Bertics SJ, Socha MT and Shaver RD. (2013). Effects of cobalt supplementation and vitamin B12 injections on lactation performance and metabolism of Holstein dairy cows. *Journal of dairy science*, 96(3): 1755-1768.
- 2- Amin MR, Onodera R. (1998). Effects of salinomycin and vitamin B6 on in vitro metabolism of phenylalanine and its related compounds by ruminal bacteria, protozoa and their mixture. *The Journal of general and applied microbiology*, 44(1): 1-9.
- 3- Anomin A. Erişim tarihi: 09.03.2018. Erişim :<http://www.wiki-zero.com/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvQ-l92aXRhbWlucw>
- 4- Anomin B. Erişim tarihi: 11.12.2022. Erişim: https://www.dsm.com/anh/en_NA/news/articles/vitamin-stability.html.
- 5- Anomin C. Erişim tarihi: 12.03.2018. Erişim: <http://www.wiki-zero.com/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvVGhp-YWlpbmU>
- 6- Anomin D. Erişim tarihi: 12.03.2018. erişim: <http://www.wiki-zero.com/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvUHI-yaWRveGluZQ>
- 7- Anomin E. Erişim tarihi: 12.03.2018. Erişim: <http://www.wiki-zero.com/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvUHI-yaWRveGFtaW5>
- 8- Anomin F. Erişim tarihi: 12.12.2022. Erişim: <https://www.dsm.com/anh/products-and-services/products/vitamins/vitamin-b6.html>
- 9- Anomin G. Erişim Tarihi: 13.03.2018. Erişim: https://www.dsm.com/markets/anh/en_US/Compendium/ruminants/vitamin_B12.html
- 10- Anomin H. Erişim tarihi: 13.12.2022. Erişim: https://en.wikipedia.org/wiki/Leber%27s_hereditary_optic_neuropathy.
- 11- Anomin I. Erişim Tarihi: 13.03.2018. Erişim: <http://www.wiki-zero.com/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvSHlkc-m94b2NvYmFsYWlpbG>
- 12- Anomin J. Erişim Tarihi: 13.03.2018. Erişim: https://www.dsm.com/content/dam/dsm/nip/en_US/documents/stability.pdf
- 13- Anomin J. Erişim Tarihi: 15.03.2018. Erişim: https://eearainuh.com/wp/wp-content/uploads/2013/09/vitamin_b12_deficiency.pdf
- 14- Azevedo MA, Bourbon AI, Vicente AA and Cerqueira MA. (2014). Alginate-chitosan nanoparticles for encapsulation and controlled release of vitamin B2. *International journal of biological macromolecules*, 71: 141-146.

- 15- Castagnino DS, Seck M, Beaudet V, Kammes KL, Linton JV, Allen MS and Girard CL. (2016). Effects of forage family on apparent ruminal synthesis of B vitamins in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 99(3): 1884-1894.
- 16- Duléry V, Uhlich NA, Maillard N, Fluxá VS, Garcia J, Dumy P and Darbre T. (2008). A cyclodecapeptide ligand to vitamin B 12. *Organic & bio-molecular chemistry*, 6(22), 4134-4141.
- 17- Ercan, R., Erbaş, S., & Bildik, E. (1991). Buğdayın Tiamin ve Riboflavin Miktarı Üzerine Çeşit ve Çevrenin Etkisi. *Gıda*, 16(6).
- 18- Gratacós-Cubarsí M, Sárraga C, Castellari M, Valero A, Regueiro JG, and Arnau J. (2013). Effect of pH24h, curing salts and muscle types on the oxidative stability, free amino acids profile and vitamin B2, B3 and B6 content of dry-cured ham. *Food chemistry*, 141(3), 3207-3214.
- 19- Gruner TM, Sedcole JR, Furlong JM and Sykes AR. (2009). Vitamin B12 absorption and metabolism in milk-fed lambs. *New Zealand veterinary journal*, 57(1):22-27.
- 20- Irmak M. (2021). Rezenenin (Foeniculum Vulgare) Antimikrobiyal Ve Antioksidan Etkisi. Editör:Cem EVEREKLİOĞLU, Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler II, Cilt 2 (P 395-404), Ankara Gece Kitaplığı Yayınevi, ISBN • 978-625-8075-00-7.
- 21- Kayri V, Irmak M. (2021). Comparison of Serum Selenium, Copper and Cobalt Levels in Newborn Lambs in Siverek and Muş Regions. *Van Veterinary Journal*, 32(1).
- 22- Lanska DJ. (2012). The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(3), 246-253
- 23- Lanska, D. J. (2010). historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. *Handbook of clinical neurology*, 95, 435-444.
- 24- Moll R, and Davis B. (2017). Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine*, 45(4), 198-203.
- 25- Monajjemzadeh F, Ebrahimi F, Zakeri-Milani P and Valizadeh H. (2014). Effects of formulation variables and storage conditions on light protected vitamin B12 mixed parenteral formulations. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(4): 329.
- 26- Morey SD, Mamedova LK, Anderson DE, Armendariz CK, Titgemeyer EC, and Bradford BJ. (2011). Effects of encapsulated niacin on metabolism and production of periparturient dairy cows. *Journal of dairy science*, 94(10):5090-5104.
- 27- Naik S, Bhide V, Babhulkar A, Mahalle N, Parab S, Thakre R and Kulkarni M. (2013). Daily milk intake improves vitamin B-12 status in young vegetarian Indians: an intervention trial. *Nutrition journal*, 12(1): 136.

- 28- Ohmori S, Kataoka M and Koyama H. (2007). Stability of cyanocobalamin in sugar-coated tablets. *International journal of pharmaceutics*, 337(1-2): 161-168.
- 29- Palus V, Penderis J, Jakovljevic S, and Cherubini GB. (2010). Thiamine deficiency in a cat: resolution of MRI abnormalities following thiamine supplementation. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 12(10): 807-810.
- 30- Preynat A, Lapierre H, Thivierge MC, Palin MF, Cardinault N, Matte JJ and Girard CL. (2010). Effects of supplementary folic acid and vitamin B12 on hepatic metabolism of dairy cows according to methionine supply. *Journal of dairy science*, 93(5):2130-2142.
- 31- Ragaller V, Lebzien P, Südekum KH, Hüther L, and Flachowsky G. (2011). Pantothenic acid in ruminant nutrition: a review. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 95(1): 6-16.
- 32- Ribeiro DO, Pinto DC, Lima LMT, Volpato NM, Cabral LM and de Sousa VP. (2011). Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use. *Nutrition journal*, 10(1):1 47.
- 33- Santschi DE, Berthiaume R, Matte JJ, Mustafa AF, and Girard CL. (2005). Fate of supplementary B-vitamins in the gastrointestinal tract of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88(6), 2043-2054. ISO 690
- 34- Schwab EC, Schwab CG, Shaver RD, Girard CL, Putnam DE and Whitehouse NL. (2006). Dietary forage and nonfiber carbohydrate contents influence B-vitamin intake, duodenal flow, and apparent ruminal synthesis in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89(1):174-187.
- 35- Srivastava M, Rani P, Singh NP and Yadav RA. (2014). Experimental and theoretical studies of vibrational spectrum and molecular structure and related properties of pyridoxine (vitamin B6). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 120: 274-286.
- 36- Taub A, Katz IV and Katz M. (1949). The stability of thiamine hydrochloride and mono-nitrate in parenteral vitamin B complex and iron solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(3): 119-122.
- 37- Yıldız O, Şahin H, Kara M, Aliyazıcıoğlu R, Tarhan Ö, and Kolaylı S. (2010). Maillard reaksiyonları ve reaksiyon ürünlerinin gıdalardaki önemi. *Akademik Gıda*, 8(6), 44-51.
- 38- Zibold, J., von Livonius, B., Kolarova, H., Rudolph, G., Priglinger, C. S., Klopstock, T., & Catarino, C. B. (2022). Vitamin B12 in Leber hereditary optic neuropathy mutation carriers: a prospective cohort study. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 1-12.



BÖLÜM 22

CİNSİYET HORMONLARININ AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Elif Pınar BAKIR¹

¹ Doç.Dr., Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD,

1.GİRİŞ

Kadınlar, hayatları süresince ergenlik, mensturasyon, hamilelik ve menapoz dönemlerinde hormonların neden olduğu birtakım biyolojik değişimlere maruz kalmaktadır. Dokuların metabolik faaliyetlerini düzenleyen hormonlar; üreme, büyüme ve gelişmeyle birlikte ağız ve diş yapıları üzerinde de etkili olabilmektedir. Hormonların düzenli salgılanamaması ilgili sorunların başında; adet düzensizlikleri, anormal kanamalar, kısırlık ve yumurtlama bozuklukları yer almaktadır.

Birçok hastalığın daha sık görüldüğü, östrojen ve progesteron gibi cinsiyet hormonlarının salgılanmasının azalmasına bağlı olarak adet döngüsünün sona erdiği menopoz dönemine dair belirtiler ve etkilenmelerin seviyesi, her bireyde aynı değildir. Sağlıkla alakalı birçok problemten köken alan, fiziksel ve duygusal dengesizliklerin yaşandığı postmenopozal evrede ağız, diş ve çevre dokuların sağlığı da tehlikeye girmektedir.

Periodontal hastalıkların ilerlemesinde hazırlayıcı rol oynayan östrojen seviyesindeki azalmadan kaynaklı rahatsızlıkların başında; diş pulpasının fizyolojik ve patolojik yanıtının etkilenmesi, pulpanın kan akımının yavaşlaması, kronik gingivitis, artmış dişeti kanaması, ağız kuruluğu ve tat değişikliği gelmektedir. Pulpanın temel görevi dentinogenezden sorumlu hücreler sayesinde dişin canlılığını korumaktır. Bununla birlikte pulpanın hasar görmesi halinde, başka hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip kök hücreleri enfeksiyon bölgesine hareket ederek tamir dentini oluşturma sürecini başlatmaktadır.

Pulpanın savunma mekanizmasının ilk aşamasında, kısa süreli bir vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon meydana gelmektedir. İkinci aşamada tamir dentini yapımı söz konusu iken, üçüncü aşamada ağrı duyusunun sinirler ve lifler vasıtasıyla iletilmesi yer alır. Son aşamada ise, uzun süreli ve şiddetli irritasyonlara karşı bağ dokusu inflamasyonu gelişmektedir. Hafif veya orta dereceli inflamasyonlara karşı pulpa rejenerasyonu gerçekleşirken, östrojen eksikliği durumunda pulpanın rejenerasyonundan sorumlu kök hücrelerin odontojenik ve osteojenik kabiliyetleri olumsuz etkilenmektedir. İltihabın artarak şiddetlenmesi, pulpa nekrozuyla sonuçlanabilmektedir.

Östrojen eksikliği ve diş metabolizması arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi mevcut olmakla birlikte, ooferektomiye (yumurtalıkların alınması) bağlı uzun süreli östrojen eksikliğinin; dentin-pulpa kompleksinin dentinogenik kapasitesini ve mineralizasyonunu azalttığı, pulpanın rejenerasyon kapasitesinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Azalan mineralizasyon kabiliyeti nedeniyle; özellikle kesici dişlerin aşınmasının hızlandığı, basınçlara direncin, radyoopasitenin ve kalsiyum içeriğinin azaldığı ifade edilmiştir. Bu etkileşimlerin bilinmesi, postmenopozal dö-

nemdeki kadınların klinik diş tedavisindeki başarı oranı açısından büyük önem taşımaktadır.

HORMONLAR VE ETKİLERİ

Endokrin bezler tarafından günlük olarak az miktarda sentezlenen ve kan vasıtasıyla hedef dokulara ulaşan hormonlar, bu dokulardaki metabolik faaliyetleri düzenleyen kimyasal maddelerdir. Bazı hormonlar sadece kan yoluyla değil, aynı zamanda komşu dokulara diffüze olarak da etkili olabilmektedirler (1, 2).

Hormonları vitaminlerden ayıran en önemli fark, vitaminlerin dışarıdan alınmalarına rağmen hormonların organizmada sentezlenmeleridir. Bununla birlikte bazı vitaminler (A ve D vitamini), vücutta sentezlenmeleri ve dokulardaki etki mekanizmaları açısından hormonlara benzer özellik sergilemektedirler. Hormonların, vitaminlere benzer şekilde suda eriyen ve erimeyenler şeklinde sınıflandırılması söz konusudur. Suda eriyebilenler kanda serbest haldeyken, suda erimeyenler proteinlere bağlı bulunmaktadırlar. Proteinlere bağlı bulunan hormonların, etki gösterebilmeleri için serbest hale geçmeleri gerekmektedir. Serbest hale geçen hormonlar karaciğer ve böbrekler tarafından hızla katabolize edilerek atılmakta, bu hormonların seviyelerindeki değişiklikler endokrin bezlerdeki sentez ve salınım üzerine etki etmektedir. Kan dolaşımında çok düşük konsantrasyonda bulunan hormonların etki gösterebilmeleri için, spesifik reseptörlere ve ara ürünlerin devreye girmesine ihtiyaç vardır. Bunların eksikliği, hormonal uyarıların meydana gelmesini olumsuz yönde etkilemektedir (1).

Hormonların başlıca görevlerini; üreme, metabolizmanın sürdürülmesi, büyüme ve gelişme şeklinde özetlemek mümkündür. Bununla birlikte vücudun enerji ihtiyacının karşılanması ve depolanması, vücut ısı ve kan basıncının ayarlanması, elektrolit dengenin sağlanması, vücut sıvılarının ve kalp atım oranının kontrolü gibi farklı alanlarda rol oynamaktadırlar (1-3).

Özellikle, kadınların hayatları boyunca birtakım hormonal değişikliklere maruz kaldıkları tespit edilmiştir. En küçük bir uyum bozukluğu, kadınlarda tüm hormonal dengeyi ciddi derecede bozabilmektedir. Hormonal bozuklukların neden olduğu problemlerin başında, adet düzensizlikleri, anormal kanamalar, kısırlık ve yumurtlama bozuklukları gelmektedir. Hormon düzensizliği vücuttaki hormonların düzenli salgılanamaması anlamına gelmektedir. Düzensizlik görülen hormonlar, kadınlık hormonları olabileceği gibi özellikle tiroid hormonları da olabilmektedir. Bazı durumlarda beyinden salgılanan hormonlar hiç faaliyete geçemez, bu da erken menopozun habercisi olarak görülür (1).

Her kadının menopoza belirtileri ve etkilenmeleri farklı olabilmektedir. Birçok hastalık, menopoza döneminde daha sık görülmektedir. Dünya genelinde menopoza yaşı 50-52 arası olmasına rağmen, ABD’de ortalama menopoza yaşı yaklaşık 51, ülkemizde ise 46’dır. Genetik faktörler başta olmak üzere menopoza girme yaşında; gebelik sayısı, ilk adet yaşı, fiziksel özellikler, beslenme, geçirilen ameliyatlar, histerektomi, kemoterapi veya radyoterapi görmüş olmak, sosyo-ekonomik durum, çalışma durumu, doğum kontrol hapı kullanımı ile alkol ve sigara tüketimi gibi faktörler etkili rol oynamaktadır (4). Örneğin; çalışan ve sigara içen kadınlar menopoza daha erken girmekteyken, bekar veya boşanmış kadınlar veya cinsel yaşıantısı devam eden ya da daha fazla çocuk doğurmuş kadınlar menopoza daha geç girmektedir (5). Sigara içen kadınların ortalama 1,5 yıl önce menopoza girdikleri bildirilmiştir (1).

Genç kızlarda hormonal dengesizliklere neden olan hastalıkların başında; genetik faktörler, polikistik over ve yumurtalık kistleri gelmektedir. Tiroid hormonundaki dengesizlik de, üreme fonksiyonlarında bozukluklara sebep olabilmektedir. Hormonal dengesizlikler, kişinin beden sağlığının yanı sıra ruhsal dengesini de bozabilmektedir. Menopoza dönemindeki kadınlarda en sık görülen ruhsal problemler; depresyon veya anksiyete bozukluğu, özgüven kaybı ve kendini beğenmeme, hayattan zevk alamama, alınganlık ve sebepsiz ağlamalar, uykusuzluk, dikkat ve konsantrasyon güçlükleridir. Anksiyete belirtileri; panik, sebepsiz korkular, baş ağrısı, gerginlik, sinirlilik, huzursuzluk, eklem ve kas ağrıları, çarpıntı hissi, terleme, iştah veya cinsel istekte azalma şeklinde kendini gösterebilmektedir (1).

Hormonal değişiklikler ve menopoza psikolojik semptomlardan tek başına sorumlu olmamakla birlikte, östrojen düzeyindeki azalmaya bağlı olarak ruhsal hayat olumsuz etkilenmektedir. Bu dönemde gerçekleşen sıcak basmaları, terleme ve uyku ritim değişiklikleri kadınların yaşam döngüsünde stres kaynağı olarak rol oynamaktadır. Menopoza döneminde yaşanan önemli olaylar, kadının kişiliği, aile yapısı, sosyal, mesleki ve ekonomik durumu ve menopozun içinde bulunulan toplumdaki algılanma biçimi de yaşam kalitesi ve ruh sağlığı üzerinde etkili olabilmektedir. Menopoza dair bilgi seviyesinin yeterli olmayışı ve yanlış inanışlar, kadınların bu döneme ait korku ve endişelerini arttırarak sorunların çözümünü zorlaştırmaktadır. Bu dönemde, kadınların yaşlanma ve doğurganlıklarını yitirmeyle alakalı kaygılarına ilave olarak, bedenlerinde meydana gelecek değişimler ve birtakım sağlık sorunları da hayat kalitesini düşürmektedir. Sağlık sorunlarının menopoza döneminde daha çok şiddetlendiği bildirilmiştir (1, 6).

HORMONLARIN SINIFLAMASI

Hormonları kimyasal yapılarına göre; glikoproteinler, polipeptitler, aminler ve steroidler şeklinde sınıflandırmak mümkündür (3). Endoplazmik retikulumda sentezlenen polipeptid hormonlar, golgi cisimciğinde modifiye edilerek salgı granülleri içerisinde depolanmakta ekzositoz yoluyla kana salınmaktadırlar. Katekalomin ve tiroid hormonlarından teşekkül eden amin yapıli hormonlar, tirozinden sentezlenmektedir. Sinir hücreleri ve adrenal medullada sentezlenen katekolaminler (epinefrin, norepinefrin ve dopamin); suda çözünmekte, veziküllerde depolanmakta ve kana karışmaktadır. Tiroidin foliküler hücrelerinde sentezlenen tiroid hormonları ise lipitte çözünmektedir. Kolesterooldan sentezlenen ve depolanmayan steroid hormonlar ise, kan dolaşımına difüzyon sağlayarak plazma proteinlerine yüksek miktarda bağlanmaktadır. Bu hormonların başında; östrojen, androjen ve progesteron gelmektedir (1, 2).

STEROİD HORMONLAR

Bu gruptaki hormonlar; glukokortikoidler, mineralokortikoidler, androjenler, progesteron ve östrojendir. Bu hormonlar adrenal korteks, overler, testisler ve korpus luteumda sentezlenmektedirler. Steroid hormonlar, sentezlendikleri yerden hedef organlara kan yoluyla taşınmakta ve hücre membranını geçerek sitoplazmada veya nukleustaki spesifik reseptörlere bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin DNA'ya bağlanmaları, steroid hormonların biyosentezindeki eksikliklerin, genetik hastalıkların oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir (2).

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler birlikte kortikosteroidleri oluşturmaktadır. Androjenler, östrojenler ve progestinler ise cinsiyet hormonları olarak adlandırılmaktadır. Spermatogenezle ilgili olan androjenler, dolaşımda östrojen ve testesterona dönüştürülürler. Androjenler, erkeklerde ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda en önemli östrojen kaynağıdır. Cinsel organlar ve beyin farklılaşması, kemik, kas ve saçların gelişmesi, karaciğer, böbrek ve salgı bezlerinin metabolik aktivitelerinin düzenlenmesi androjen hormonların temel fonksiyonları arasında yer almaktadır (2).

Gingival ve periodontal dokulara ait fibroblastlarda androjen reseptörlerin var olduğu ve bunların inflamasyonla artabildiği bildirilmiştir (2). Bu hormonlar, kronik inflamasyon mevcudiyetinde osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek periodonsiyumu koruyabilmektedir (7). En güçlü androjenik hormonlardan biri olan ve erkeklerde yüksek, kadınlarda ise düşük miktarlarda salgılanan testesteronun fazlalığı kadınlarda adet düzensizliğine, kısırlığa ve adette aşırı kan kaybına neden olmaktadır. Testesteron; aynı zamanda periodonsiyum üzerinde anti-enflamatuvar etki sergilemekte, osteoblastların proliferasyonu ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Kadın-

larda ergenlik sonrasındaki birtakım fizyolojik değişimlerden sorumlu olan östrojen ve progesteron hormonları ise, menstüral döngüyü birlikte düzenlerler (3).

MENSTRUASYON DÖNEMİNDE HORMONLARIN ETKİSİ

Östrojen ve progesteron üretiminin arttığı menstürel siklus dönemi, foliküler (proliferatif) ve luteal (sekresyon) faz adı verilen toplam 28 günlük bir periyodu kapsamaktadır (3). Kadınlarda adet kanamasının ilk gününde başlayıp yumurtlamaya kadar süren foliküler faz sırasında yükselen serum östrojen seviyesi, menstürel siklusun ortalarında en üst seviyesine ulaşmakta, ovulasyon da bu dönemde gerçekleşmektedir (1). Yumurtlamayla başlayan ve bir sonraki adet kanamasıyla veya hamilelikle biten luteal faz ise, adet döngüsünün ortalama 2 hafta süren ikinci aşamasıdır. Luteal fazın süresi her kadında 14 gün olup sabittir. Luteal fazın amacı, rahim içi tabakanın olası bir gebeliğe hazırlanmasıdır. Luteal faz bozukluğunun, kısırlılık nedeni olabileceği kabul edilir (8).

Kadınların adet döngüsünde rol oynayan steroid hormonlarından biri olan östrojen, kadınlarda göğüs gibi ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimini sağlamakta ve adet döngüsüyle ilişkili endometrium kalınlaşması ve diğer süreçleri düzenlemektedir. Ergenlik dönemindeki hormonal değişimler; beyin, yumurtalıklar ve rahim üçgeninde gerçekleşmektedir. Ergenlik çağında vücudun hipofiz bezinden salgılanan FSH (folikül uyarıcı hormon) ve LH (luteinize hormon) hormonları, genç kızlarda yumurtalıkları uyarak östrojen salgısını başlatmaktadır. Adetin ilk iki haftasında salgılanan östrojen, rahim duvarını büyütüp güçlendirmekte ve yumurtanın oluşmasında rol oynamaktadır. Adet döngüsünü düzenlemenin yanı sıra, üreme sistemini, idrar yolunu, kalp ve kan damarlarını, kemikleri, göğüsleri, deri, saç, mukoza zarlarını, pelvik kasları ve beyni etkileyebilmektedir. Bununla birlikte vücut ısısını uyarak, vücut sıcaklığının kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır (9).

Östrojen hormonu hem erkek, hem kadınlarda bulunmakla beraber, üreme çağındaki kadınlarda çok daha yüksek seviyelerdedir. Östrojen fazlalığı; bacak damarlarının tıkanmasına, akciğerlere pıhtı kaçmasına, safra kesesinde taş oluşumuna ve tansiyon artışına neden olabilmektedir. Östrojen hormonunun kanda yüksek seviyelerde bulunması, rahim ve meme kanseri oluşumunda risk faktörüdür. Östrojen seviyesi; adet döngüsüne, bulunan ortama ve yaşam şartlarına göre değişebilmektedir. Menopoz döneminde, östrojen seviyesi düşmeye başlar. Diğer bir deyişle, menopozda görülen belirtiler temelde östrojen seviyelerinin düşmesinden kaynaklanmaktadır (3, 10).

Menstürasyonun luteal fazında ve gebeliğin devamında rol oynayan progesteronların, her ne kadar kadınlık hormonu olarak bilinse de erkeklerde de çok az miktarda sentezlendiği, osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin dengesi üzerinde önemli etkiye sahip olduğu ispatlanmıştır. Başlıca etkileri, kadın cinsel organlarında kendini göstermektedir. Adet döneminin son iki haftasında salgılanarak rahmi hamileliğe hazırlayan progesteron; östrojenin etkilerini bastırmakta ve östrojenle birlikte bazı değişimlere yol açmaktadır. Adet döngüsü, hamilelik ve embriyogeneze de rol oynayan steroid yapıda bir cinsiyet hormonu olan progesteron, kandaki kolesterol kullanılarak üretilmektedir. Sağlıklı ve üreme çağındaki kadınlarda her ay döngü halinde yumurtalıklar tarafından salgılanmaktadır. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi (MSS) ve böbrek üstü bezlerindeki adrenal kortekste de sentezlendiği gösterilmiştir (3, 11).

Gebeliğin başlamasını ve sürmesini sağlayan progesteron, gebelikte diğer hormonlarla birlikte meme dokusunu geliştirmekte ve doğum sonrasında süt salgılamaya hazır duruma getirmektedir. Ayın ikinci yarısında birkaç gün içinde artan progesteron hormonu, rahim duvarını embriyonun gelişimi için bir yatak gibi hazırlamaktadır. Yumurtanın uygun sürede döllememesi durumunda rahim duvarının parçalanarak atılması ve adet kanamasıyla (menstrüasyon) birlikte progesteron seviyesi tekrar düşmektedir. Sağlıklı bir hamileliğin oluşması için progesteronun belirli bir seviyede olması gerekir. Özellikle hamileliğin ilk üç ayında kandaki oranı hızla yükselen progesteron hormonu, östrojen reseptörlerini inhibe etmekte ve hücre farklılaşmasını uyarmaktadır. Östrojen varlığında çoğalan bir dizi fizyolojik etkiye sahiptir (11).

Ovulasyonu takiben yaklaşık bir hafta sonra, serum progesteron seviyesinde artış izlenmektedir. Progesteron seviyesinin artması, dişetlerinde kan akış miktarını arttırarak, lokal irritasyonlara daha hassas olmalarına sebep olmaktadır. Gingival dokuların lokal irritanlara yanıtı; hafif bir ödem, eritem, hemorajik veya hiperplastik diş eti inflamasyonundan, daha ciddi iltihabi cevaplara kadar birtakım farklılıklar sergileyebilmektedir (12).

Ergenliğe girmiş erkeklerde ve kızlarda dişeti iltihabı artışının cinsiyet hormonlarının artışıyla ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Böbreklerde su ve tuz tutulumunu artıran östrojen hormonu, hücrelere asidofilik özellik kazandırmakta, mukusun viskozitesini azaltmakta ve kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırmaktadır. Östrojen seviyesinin düşük olduğu hastalarda, dişeti iltihabının arttığı tespit edilmiştir (13).

Aylık periyotlar halinde gerçekleşen hormonal dalgalanmaların neticesinde, kadınlarda fizyolojik ve psikolojik değişiklikler yaşanmaktadır. Menstruasyondan yaklaşık bir hafta önce düşük ağrı eşiği, konsantrasyon

bozukluğu ve depresyon gibi belirtilerin yaşanabilmektedir. Yapılan çalışmalar, mensturasyondan birkaç gün önce dişetlerinde kanama, dişeti oluğu sıvısında artış, interdental papillada iltihabi değişiklikler ve oral mukozada aftöz ülserlerle karşılaşıldığını bildirmektedir. Luteal fazın sonlarına doğru dölleme gerçekleşmemişse, progesteron ve östrojenin plazma seviyesi düşer (14).

HAMİLELİK DÖNEMİNDE HORMONLARIN ETKİSİ

Hamilelik döneminde de, östrojen ve progesteron düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Hamilelik sırasında, östrojen metabolizmasında ve prostaglin sentezinde bir artış mevcuttur. Bu artışın gingivitis, periodontitis ve diş çürüğünü tetikleyen oral doku değişikliklerinin temel sebebi olduğu rapor edilmiştir. Üçüncü trimester sonunda, bu hormonların seviyesi menstürel siklus döneminin yaklaşık 10-30 katına çıkmaktadır. Hamilelik sırasında eritem, ödem, hiperplazi ve artmış kanama ile karakterize gebelik gingivitisinin görülme sıklığı, %35-100 arasında değişmektedir (3).

Tüm enflamatuvar reaksiyonlarda olduğu gibi, gingivitiste de damar geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir. Gingivitisin en erken bulgusu, dişeti oluğu sıvısı miktarında artış ve sondalamada kanama meydana gelmesidir. Dişeti inflamasyonunun akut alevlenmesinden sorumlu faktörlerin değerlendirildiği araştırmalarda; gingival sulkustaki mikrobiyal floranın cinsiyet hormon seviyesindeki değişikliklerden etkilendiği gözlenmiştir. Kadınlarda, kan damarlarındaki değişimlerden sorumlu ana hormonun östrojen olduğu, menstürasyon sırasında plazma östrojen seviyesinin yükselmesiyle birlikte endometrial kan akımının arttığı bildirilmiştir. Dişeti damarlarının da, uterustaki kan damarlarına benzer şekilde cinsiyet hormonlarına karşı hassas olduğu tespit edilmiştir. Kan damarı fonksiyonunun bir belirleyicisi olan dişeti oluğu sıvısı miktarının hamile kadınlarda, %54 daha fazla olduğu belirlenmiştir (3).

Bununla birlikte östrojen seviyesinin azalması ve progesteron seviyesinin yükselmesi durumunda, adet döngüsünün luteal fazında endometrial kan akımının azaldığı belirtilmiştir. Progesteronun, östrojenin aksine damarlar üzerinde doğrudan etkili olmadığı ifade edilmiştir. Progesteronun, östrojen reseptörlerinin sayısını azaltarak östrojenin etkinliği ve anjiyogenez üzerinde inhibitör bir etkili olduğu açıklanmıştır (3).

Hamileliğin ikinci ayından itibaren görülmeye başlanan dişeti iltihabının sekizinci aya kadar giderek şiddetini arttırdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte diş mobilitesinde, lokalize dişeti büyümesinde, dişeti kanamasında, dişeti oluğu sıvısı miktarında ve sondalama derinliğinde de artış yaşandığı rapor edilmiştir. Bu dönemi takip eden süreçte steroid hormon seviyesindeki azalmaya bağlı olarak, iltihabi değişikliklerde ani bir düşüş izlenmektedir (3).

Prevotella intermedia ve *Porphyromonas gingivalis* gibi dişeti iltihabıyla ilişkili periodontal patojenlerin steroid hormonlarını besin kaynağı olarak kullanabildikleri bildirilmiştir. Hamile kadınlarda, *Prevotella intermedia* miktarının yaklaşık 55 kat arttığı tespit edilmiştir. Östrojen ve progesteron düzeyindeki artışın kollajen üretimini etkileyerek bağışıklığı azalttığı ve bu nedenle vücudun dişetini onaramaz hale geldiği belirtilmiştir (15). Yapılan bazı araştırmalar, hamilelikte görülen periodontitisin; erken doğum, düşük ağırlıklı doğum ve çocuklarda zayıf ağız sağlığıyla ilişkisini ortaya koymuştur (16).

Günümüzde oldukça yaygın kullanımı olan ve hamileliği taklit ederek ovülasyonu engelleyen oral kontraseptifler, düşük dozlarda sentetik progesteron ve östrojen içeren ilaçlardır. Periodontal dokuların, bu ilaçlara hamilelerdeki benzer cevap verdiği görülmüştür. Yapılan bazı araştırmalar, oral kontraseptif kullanan kadınlarda dental plak oluşumu, dişeti kanaması, periodontal cep derinliği ve ataçman kaybında artış gözlemlendiğini vurgulamıştır (17, 18). Oral kontraseptif kullanımının periodontitisin şiddetini artırmanın yanı sıra, periodontal ceplerde *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Streptokokus mutans*, bazı *Candida* türlerinin prevalansını ve diş çürüğü olasılığını yükseltebildiği gösterilmiştir (19, 20). Bu ilaçların kullanımının terk edilmesi halinde, mevcut durumun tersine dönebileceği düşünülmektedir (21).

MENOPOZ VE MENOPOZ SONRASI DÖNEMDE HORMONLARIN ETKİSİ

Menstürasyonun kalıcı olarak sonlandığının göstergesi olan menopoza, yumurtalıkların hormonal ve üreme fonksiyonlarında geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelmesinin bir sonucudur. Histerektomi veya ovariectomiyle hızlandırılmadığı sürece, yaklaşık 45-50 yaş aralığında başlar. Menopoz, kadınlarda tipik olarak yaşamın 5. dekadında ortaya çıkan ve adet kalıcı olarak kesilmesini içeren fizyolojik bir süreçtir (22, 23). Kadınların çoğunun hayatlarının üçte birini menopoza sonra geçirdiği gözlenmiştir (2, 3, 10, 24).

Kadınların aile ve iş hayatında birtakım değişimlere yol açan menopoza döneminde ruh ve beden sağlığını farklı dercelerde ve sürelerde etkilenmektedir (25, 26). Menopoza yaklaşan kadınlarda, yumurtalıkların östrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak birtakım fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir (10, 24). Menopozun başlangıcıyla birlikte düşen östrojen seviyesi, düzensiz menstürel döngülere neden olur. Ortalama 2-7 yıl süren bu dönem, perimenopozal geçiş dönemi olarak adlandırılır (2). Bu dönemde, kalsiyum ve vitamin eksikliğinin yanı sıra, osteoporotik kırık riski, normal dışı kanamalar, ürogenital enfeksiyonlar, cilt değişiklikleri, kardiyovasküler hastalıklar (miyokard enfarktüsü), sıcak basması

ve gece terlemesi, uykusuzluk, yorgunluk ve gerginlik gibi birtakım psikolojik sorunlar da örülebilmektedir (27, 28).

Osteoporozis; çeşitli etkenlerle kemik dokunun yapısında birtakım değişiklikler meydana gelmesi ve bunun sonucunda daha kırılğan ve zayıf hale gelmesidir. İskeleti oluşturan kemiklerde yapım (osteoblastik) ve yıkım (osteoklastik) olaylarını sağlayan hücreler arasındaki dengenin yıkım olayları lehine bozulması osteoporoza neden olabilmektedir (2). Osteoblast ve osteoklast hücre aktivitesinin farklı hormonlar tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Kandaki kalsiyum seviyesini düzenleyen parathormon, kalsitonin ve D vitamini gibi hormonlar, vücudun kalsiyum deposu olan kemiklerin kalsiyum dengesini düzenlemektedir (28). Kemikleri etkileyen diğer hormonlar, östrojen ve testosteron gibi steroid hormonlarıdır (29, 30).

Osteoporozis, tek başına klinik belirtilere yol açmadığı halde, yaşamı tehdit edebilecek farklı problemlerin ortaya çıkışını kolaylaştırabilmektedir. Osteoporozis vakalarında en sık görülen belirtilerin en önemlisi, zayıflayan kemik dokularının (kol veya bacakta uzun kemikler, omurgayı oluşturan kemikler) kırılmaya meyilli hale gelmesidir. Bununla birlikte; boyda kısalma, kamburluk, şekil bozuklukları, nörolojik bozukluklarla da karşılaşılabilir. Herhangi bir kemik kırığına neden olmadığı durumlarda, osteoporozun teşhisi güçleşebilmektedir. Özellikle, ileri yaşlarda veya menopoza dönemindeki kadınlarda rutin doktor kontrolleriyle (laboratuvar ve görüntüleme tetkikleriyle) osteoporoz tanısı koymak mümkün olmaktadır (31, 32). Menopozla birlikte östrojen üretimi ciddi oranda azalan kadınlarda, kemiklerdeki yapımı büyük ölçüde azalırken, kemik yıkımı hızlanmaktadır (28). Yumurtalıkların erken yaşta hormon üretim fonksiyonunu kaybetmesi, genetik faktörler, hareketsizlik, vücut yapısı, beslenme bozukluğu, tiroit ve paratiroid hastalıkları, Cushing sendromu, diyabet veya kortizol hormonuyla benzer içeriğe sahip ilaçların kontrolsüz kullanımı da menopozda olduğu gibi kısa sürede osteoporozis-le sonuçlanabilmektedir (29, 30).

Menopozla bağlı osteoporozis; menopoz sonrası hormon düzeylerinde görülen değişikliklerin düzenlenmesiyle önlenmektedir. Bu bağlamda, menopozda verilen hormon replasman tedavisi osteoporoza karşı koruyucudur. Hormon replasman tedavisinde hastaya östrojen veya östrojen reseptör düzenleyici ilaçlar verilmektedir. İlaç tedavisine ek olarak, Yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı (yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı), sigara ve alkol gibi kemik metabolizmasını olumsuz etkileyen zararlı alışkanlıkların terk edilmesi, kişiye özel vücut geliştirme egzersizleri kemiklerin güçlendirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir (29, 30).

Menopozla bağlı östrojen eksikliği sadece osteoporoz riskini artırır-

makla kalmaz, aynı zamanda ağız boşluğu içerisinde de birtakım rahatsızlıklara yol açabilir. Östrojen salgısındaki azalmaya bağlı olarak gelişen bu rahatsızlıklardan bazıları; periodonsiyumdaki bazı patolojik değişiklikler, kronik desquamatif gingivitis, dişetlerinde kızarıklık, sondlama ve fırçalama sırasında artmış dişeti kanaması, kronik rekürrent herpetik gingivostomatit, tükürük sekresyonunun azalmasına bağlı ağız kuruluğu, kötü tat değişikliği (genellikle tuzlu veya metalik bir tat) ve ağızda yanma hissi (özellikle dil kenarları, ucu ve tabanında) gibi şikayetlerdir (29, 30, 33, 34).

HORMONLARIN AĞRI ALGISINA ETKİSİ

Kadınlarda yaşam boyunca hormonal seviyede meydana gelen değişiklikler, ağrı algısını etkilemektedir. Kadınlarda erkeklere oranla migren tipi baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı, fibromiyalji, romatoid artrit, osteoartrit, irritabl bağırsak sendromu ve temporomandibular bozukluklara daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca, kadınlar daha sık, yoğun ve uzun süreli ağrı yaşamakta, ağrı nedeniyle daha sık doktora başvurmaktadırlar. Ağrıya karşı gelişen yanıtın cinsiyete göre farklı olmasının nedenleri arasında; sosyal, nörofizyolojik, genetik, immünolojik ve hormonal etkileri saymak mümkündür (35).

Migren tipi baş ağrısı genellikle ergenlikten sonra ortaya çıkmakta ve üreme döneminde 20-45 yaş aralığında zirve yapmaktadır (35). Bu tür ağrıların şiddeti, adet ilk günlerinde ve adet döngüsünün sonuna doğru artmaktadır (8, 36). Bu bulgular, perimenstrüel dönemde östrojen ve progesteron düzeylerindeki azalmanın ağrının başlamasına ve artmasına neden olduğunu düşündürmektedir (37). Östrojen seviyesindeki hızlı değişimle karakterize olan yumurtlama sırasında da temporomandibular ağrılar artabilmektedir (36). Bununla birlikte, fibromiyaljili hastalarda, adet döngüsü sırasında ağrı dalgalanması gözlenmemiştir (8).

Sağlıklı kadınlarda çeşitli akut uyaranlara karşı deneysel ağrı oluşumunun hormonal duruma bağlı olduğu konusu netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar, sağlıklı kadınlarda çeşitli menstrüel fazlarda farklı uyaranlara karşı ağrı duyarlılığının arttığını belirtirken, bazıları da bunun aksini iddia etmiştir (7, 38).

Krunic ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, adet döneminde elektriksel ve soğuk uyarılara karşı daha yüksek pulpa duyarlılığını gözlemlemiştir. Her iki uyaran da dentin-pulpa kompleksinde ağrıya neden olmuştur. Ancak çalışmada, menopozdaki kadınların %35'inde soğuk sprey uygulamasına yanıt alınamamıştır. Bu durumun, diş vitalitesinin kaybı şeklinde yanlış yorumlanabileceğine dikkat çekilmiştir. Tüm deneklerde, üreme çağındaki kadınlarda ve menopozdaki kadınlarda elektrik testine tepki elde edilmiştir (39).

Yapılan bazı araştırmalar ise, düzenli adet döngüsüne sahip kadınlarda luteal faz ve hormon düzeyinde kronik azalmanın görüldüğü menopoz döneminde, pulpa duyarlılığının azaldığını göstermiştir. Luteal dönemin sonunda ve erken folliküler fazda, her iki cinsiyet hormonu düzeyinin düşük olduğu dönemlerde; prostaglandin sentezinin (rahmin kasılmalarını tetikleyen hormon) ve afektif semptomların (duygu durum bozukluğu) en yüksek düzeye ulaştığı, inflamatuvar yanıt ve sempatik tonusun arttığı (kalp ve solunum hızlanır, terleme artar, intestinal hareketler azalır, uyanıklık düzeyi yükselir) bilinmektedir (8).

Belirli klinik ağrı durumlarında ağrının adet döngüsü sırasında değiştiği gösterilmiştir. Bu hastalarda, diğer birçok faktör, menstrüel siklus sırasında ağrı algısını etkileyebilmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda, östrojen ve progesteron düzeylerinin düşük olduğu evre olan menstrüel fazda, özellikle soğuk stimülasyonuna karşı artan ağrı duyarlılığı kaydedilirken, östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu luteal fazda daha düşük duyarlılık izlenmiştir (35).

Üreme döneminden sonra hem yaşlanma süreci hem de diğer tıbbi nedenlerle ağrı durumlarında değişiklik olması beklenen bir durumdur. Yapılan çalışmalar, postmenopozal dönemde temporomandibular ağrılar ve migren tipi baş ağrılarının prevalansının azaldığını (35), ancak fibromiyalji ve osteoartrit gibi diğer ağrı sendromlarının prevalansının arttığını göstermiştir (35, 40).

Menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda çeşitli ağrılı durumların insidansını premenopozal dönemle karşılaştıran bir çalışmada, menopoz değişikliklerinin ağrının tipine ve özelliklerine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Baş ağrısı ve servikal / lomber ağrının azaldığı, gelişmiş veya yoğunlaşan eklem ağrısının kadınların yarısından fazlasını etkilediği görülmüştür. Menopozla birlikte ağrı şiddeti ve ağrılı bölge de değişmektedir. Vakaların çoğunda, daha geniş alanı etkileyecek yüksek yoğunluklu ağrı değişmeden kalmış veya azalmış, düşük yoğunluklu ağrı ve daha küçük alanı etkileyen ağrı ise artmıştır (41).

Menstrüel siklus sırasında ve çeşitli yaşam dönemlerinde hormonlarda meydana gelen dalgalanmaların, diş pulpasının fizyolojik ve patolojik yanıtını da etkileyebildiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, menopozdaki kadınlarda yaştan bağımsız olarak pulpa dokusunda östrojen reseptörleri tespit edilmiştir (42, 43). Normal fizyolojik koşullar altında pulpanın kan mikrosirkülasyonu, endotel kaynaklı, metabolik (doku ile ilgili) ve hümorale (kanla taşınan) faktörlerin sinirsel (otonom ve duyuşsal) ve lokal kontrolü altındadır. Düşük östrojen seviyesinin, daha düşük pulpa kan akımı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte, menstrüel döngü ve postmenopozal dönemdeki hormonal değişikliklerin

pulpa ağrı duyarlılığı üzerindeki etkisi henüz tam anlamıyla araştırılmamıştır. Bu etkileşimleri bilmek, tedavi etkinliğini artırmak için büyük önem taşımaktadır (44).

Genel sağlığın ayrılmaz bir parçası olan ağız sağlığı, insanların beden ve ruh sağlıkları üzerinde doğrudan etkilidir. Besinlerin vücuda alınmasında giriş kapısı olan ağız boşluğu, insanın çevresiyle biyolojik yapısı arasındaki geçiş bölgesidir. Ağız boşluğunun temelini; dişler, dişeti ve ağız mukozası oluşturur. Bununla birlikte aynı ortamda bulunan tükürük, epitel artıkları, mikroorganizmalar ve besin maddeleriyle aralarında karşılıklı bir denge söz konusudur. Epitelyum ve bağ dokusundan orijin alan ve çiğneme vazifesi gören dişler; mine, dentin, sement ve pulpa dokularından meydana gelmektedir (45, 46).

Mine dokusu, ektodermden köken alan ameloblast hücreleri tarafından oluşturulmakta ve diş kronunu koruyucu bir tabaka gibi örmektedir. Vücudun en sert dokusu olup, mine-sement sınırında sonlanmaktadır. Minenin %95-98'i inorganik (hidroksil apatit kristalleri), %1'i organik maddelerden ve geri kalanı sudan ibarettir (45, 46).

Diş pulpası ve dentin dokusu gerek yapıları ve gerekse kompozisyonları bakımından farklı olmakla birlikte, birbirleriyle yakın ilişkidir. Birisinde gerçekleşen fizyolojik ve patolojik reaksiyonlardan diğeri de etkilenmektedir. Dentin dokusunun %70'i inorganik (hidroksiapatitler), %20'si organik matriksten (%90'ı kollajen, %10'u fosfoproteinler + proteoglikanlar + glikoproteinler + büyüme faktörleri + yağlar) ve geri kalanı sudan oluşmaktadır (45, 46).

Dişin gelişimi sürecinde (alt ve üst çene dişleri arasında temas oluşana kadar) yapılan dentin “primer dentin” olarak adlandırılırken, kökün gelişimi tamamlandıktan sonra yapımı devam eden ve nispeten daha yavaş salgılanan dentin “sekonder dentin” olarak isimlendirilmektedir (47). Çürük, travma, atrizyon, restoratif uygulamalar, kimyasal vb. farklı lokal uyaranlara karşı şekillenen dentin ise “tersiyer (reperatif-tamir) dentin” olarak nitelendirilmektedir (48).

Mine-dentin sınırı ve sement-dentin birleşiminden başlayarak tüm dentin boyunca hafifçe kıvrılarak pulpaya kadar uzanan dentin tübülleri (kanalları), materyallerin pulpaya geçişini kolaylaştırmaktadır (46, 48). Dentinin geçirgenliği pulpa dokusuna yaklaştıkça artmaktadır. Bununla birlikte, kavite preperasyonu esnasında dentin yüzeyinde oluşan smear tabakası dentin tübüllerinin ağzını tıkayarak dentin geçirgenliğini azaltmakta ve bakteri toksinlerinin geçişini sınırlamaktadır (46).

Dentin tübüllerinin içerisinde kandaki plazma sıvısına benzeyen ve diş hassasiyetinde rol oynayan “dentin lenfi” adı verilen bir sıvı mevcut-

tur. Pulpa içerisindeki basıncın atmosfer basıncından yüksek olması, bu sıvının pulpadan mine-dentin sınırına doğru hareket etmesi sonucunu doğurur. Kavite preperasyonu veya travma gibi nedenlerle dentinin açığa çıkması durumunda, soğuk uygulanması, dentin yüzeyinin basınçlı havayla kurutulması ya da dehidratasyon yapan solüsyonların kullanılmasıyla dentin lenfinin akış hızının artması ağrıya yol açmaktadır. Sıcak uygulanmasıyla dentin sıvısının akış yönünün değişmesi de, ağrı oluşumunun nedenleri arasındadır (49).

DENTAL PULPA DOKUSU

Dentinle çevrili boşluğu dolduran dental pulpa; kan damarları ve sinirlerden zengin yapıda gevşek bir bağ dokusudur. Pulpa dokusu; ekstrasellüler bir matriks, çok sayıda hücre ve bir damar-sinir paketinden ibarettir. Kan damarları pulpa dokusunun beslenmesini sağlarken, sinirler pulpaya zarar veren ağrılı uyaranların iletilmesinden sorumludur (50).

Pulpa dokusu, kök ucundan kan damarları ve sinirlerin girdiği foramen apikale vasıtasıyla periodonsiyumla irtibattadır. Foramen apikaleden kök kanallarına giren kan damarları (arteriol ve venüller); koronal pulpaya ulaştıkları yerde önce daralma sergiler, sonra da yan dallara ayrılarak odontoblastlar için zengin bir metabolit kaynağı olan kılcaklı kapiller ağ oluştururlar. Pulpa dokusu, kapiller ağ aracılığı ile pulpa-dentin bütünü- nün beslenmesini sağlar oynamaktadır (51).

Pulpanın koronal bölümündeki kapiller kan akımı, kök kısmının yaklaşık iki katıdır. Kapiller ağdan gelen kan, venüllere geçmektedir. Venüllerin ince bir çepere sahip olması, sıvıların damar içine giriş ve çıkışını kolaylaştırmaktadır. Pulpanın periferinde yer alan lenfatik damarlar, iltihabi eksuda ve hücre artıklarının uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır (51). Apikalden ana kan damarları eşliğinde giren miyelinli/miyelinsiz sinir lifleri ise, onlarla birlikte dağılarak koronal pulpaya ulaştıkları yerde hücreden zengin tabakanın altına doğru daha ince dallar vermekte ve odontoblast tabakasının altında bir ağ oluştururlar (52, 53).

Pulpanın temel görevi, dişin canlılığını koruyarak dentin oluşumunu sağlamaktır (50). Dentin dokusunun canlılığı, pulpa dokusunun hücresel aktivitesine ve hücrelerin davranışını düzenleyen sinyalizasyon süreçlerine bağlıdır. Dental pulpa dokusu; kollajen, bağ dokusu lifleri, ekstrasellüler matriks yapımından sorumlu fibroblast hücreleri, interstisiyel sıvı ve mezanşimal orijinli odontoblastlar, makrofajlar, lenfositler, polimorfonükleer lökositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve diferansiye olmamış mezanşimal hücreler ihtiva etmektedir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositler mikroorganizmaların ve yabancı antijenlerin pulpaya geçişini engellemektedir (52-54).

PULPANIN HÜCRELERİ

Fibroblastlar

Sağlıklı bir pulpanın içerisindeki hücrelerin çoğunluğunu oluşturan fibroblast hücreleri, hücreden zengin tabaka başta olmak üzere pulpanın her yerine dağılmış olmakla birlikte, genelde koronal pulpada daha fazla bulunmaktadır. Jelatin yapısındaki interselüler (hücre içi) matriksin yapımında görev alan yıldız şekilli fibroblastlar, bağ doku liflerini oluşturan, onların yapısal bütünlüğüne katkı sağlayan ve farklı hücrelere dönüşebilen multipotansiyel mezenkimal hücrelerdir. Normal koşullar altında düşük proliferasyon kapasitesine ve metabolik aktiviteye sahip olan fibroblastlar, iyileşme periyodu esnasında yüksek proliferasyon oranına ve metabolik hıza ulaşırlar. Genç fibroblastlar mitoz bölünerek odontoblastlara diferansiye olma (dönüşebilme) kabiliyeti taşırlar (52, 53, 55).

Fibroblastlar, diğer bağ dokularında olduğu gibi farklı kollajen (Tip I ve Tip III) türlerini sentezleme ve fagosite etme kapasitesine sahiptir. Kollajen liflerin artışı, fibroblast sayısındaki azalmayla paralel seyretmektedir. Kollajenlerin sentezlenmesi, pulpadaki hücrelerin adezyonu ve fonksiyonu için önemli olmakla birlikte kan damarlarının desteklenmesi ve stabilizasyonu için de önem arz etmektedir. Pulpanın hasar görmesi halinde fibroblastlar, dentin-pulpa rejenerasyonunda görev alan büyüme faktörlerini sentezlemektedir (55, 56).

Fibroblastlar, aynı zamanda hasarlı dokularda anjiyogenezi kolaylaştırarak damarların vazodilatasyonunda ve pulpa dokusunun vaskülarizasyonunda rol oynamaktadır (55, 57). Fibroblastların; pulpa ve sinir rejenerasyonunu başlatan kompleman proteinlerinin, biyoaktif fragmanlarının üretimine ve aktivasyonuna katkıda bulunarak karyojenik bakteri yıkımında etkili olduğu bildirilmiştir (55, 58-60).

Odontoblastlar

Histolojik olarak incelendiğinde pulpa dokusunun; santral bölge (pulpa özü), hücreden zengin ve hücreden fakir tabaka ile odontoblast tabakalarından oluştuğu görülmektedir (56, 61). Reaksiyoner dentin oluşumundan sorumlu odontoblastlar ve preodontoblast hücreleri, pulpa ve dentin dokularını birbirinden ayırmaktadır. Yapılan araştırmalar, hasar görmüş odontoblastların yerine geçen preodontoblastların kökeninin perivasküler fibroblastlar olduğunu göstermiştir (62).

Pulpanın en dış tabakasında, predentinin hemen altında ve genellikle pulpa boşluğunun koronal kısmında yer alan odontoblastlar, pulpanın dentinogenezden sorumlu en karakteristik hücreleridir. Koronal kısımdaki odontoblastlar, kollajen sentezleyerek mineralize dentin matriksini oluştururlar (49). Hücre gövdesi ve uzantılarına sahip sütun şeklindeki bu

hücreler, uzantılarını predentin ve dentini aşarak dentin kanalları içerisine beslenme ve kontrol merkezinden oldukça uzağa gönderebilmektedir. Vücutta birçok dokunun yapısal hücrelerinde mevcut olan odontoblastlar, pulpayı periferik olarak çevreleyen ve bakterilerle ilk karşılaşan hücrelerdir (52, 53, 59, 63).

Dişlerin erüpsiyonu öncesi veya sonrasında primer ve sekonder dentin yapımından (dentinogenezis) sorumlu olan odontoblastlar, bu görevi diş pulpası canlı kaldığı sürece devam ettirmektedir. Odontoblastlar bölünme yeteneğine sahip olmadıklarından, ölen odontoblastların yerine pulpadaki kök hücreler geçmekte odontoblast benzeri hücrelere dönüşerek pulpayı etkileyen yaralanmalara karşı tersiyer dentin oluşumunu teşvik etmektedirler (47). Dentin, kollajen matriks ve hidroksiapatit kristalleri ihtiva eden mineralize bir bağ dokusudur. Odontoblastlar, dentin matriksiyle bütünleşmesi için sadece Tip I kollagen üretirler (64).

Dental Pulpa Kök Hücreleri (DPSC)

Kök hücreler dişlerin yanı sıra, kandan, kemik iliğinden, karaciğerden, pankreastan, kalpten ve bağırsaklardan da izole edilebilmiştir (65). Her yaştaki diş pulpasının yapısında, kendini yenileme ve farklı hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip kök hücreler mevcuttur (66, 67). Pulpa iltihabı veya travmatik bir yaralanma sonrasında gerek büyüme faktörleri ve gerekse rejenerasyon sinyalleri tarafından kök hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Uyarma sonrasında, dental pulpa kök hücreleri enfeksiyonun olduğu bölgeye ulaşarak odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmaktadır (58).

Fibroblastlara benzer bir morfolojiye sahip olan kök hücreler (68, 69), bakterilerin ilerlemesini önlemenin yanı sıra iltihabı kontrol etme vazifesi de görmektedir. Dental pulpa dokusunun rejenerasyon yeteneği, bu hücrelerden kaynaklanmaktadır (70, 71). Gerek pulpanın ve gerekse kemik iliğinin kök hücreleri kök hücreleri mineralize doku oluşumundan sorumlu matriks proteinleri (alkalin fosfataz, osteokalsin ve osteopontin) ihtiva etmektedir (68, 72, 73). Bağışıklığı baskılanmış farelere implante edilen dental pulpa kök hücrelerinin odontoblastlar, dentin tübülleri ve kan damarları içeren bir bağ dokusu oluşturdukları görülmüştür (74). Alongi ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, irreverible pulpitis tanısı konulmuş dental bir pulpadan alınmış kök hücrelerinin farelere implante edilmesi sonucunda, dentin-pulpa benzeri bir yapı oluştuğunu tespit etmiştir (75).

Yapılan araştırmalar, hızlı proliferen olan kök hücrelerin hasara uğramış dokuların onarımında rol oynadığını göstermiştir (76). Yetişkin bir diş dokusundaki genellikle hücreden zengin tabakada bulunan kök hücreler, hasar görmüş bölgelere buradan göç etmektedir (77, 78). Hasara uğramış bir diş pulpasında, öncelikli olarak damar geçirgenliğindeki bozulmaya

bağlı vazodilatasyon gerçekleştiği bu durumda geriye dönüşebilir (reversible) bir enfeksiyon meydana geldiği bildirilmiştir. Mevcut enfeksiyonun tedavi edilmemesi halinde ise, kollateral kan dolaşımına sahip olmayan pulpa dokusunda şiddetli ağrılara neden olabilecek geriye dönüşümsüz (irreversible) bir pulpa iltihabının (pulpitis) ardından vitalite kaybına bağlı periapikal patolojilerin gelişebileceği vurgulanmıştır (50). Dental pulpa dokusu diğer dokulara benzer şekilde, mevcut patojenleri elimine ederek dentin-pulpa kompleksinin tamir ve rejenerasyon sürecini başlatmak üzere iltihabi bir yanıt vermek durumundadır, aksi halde pulpa nekrozu gelişebilmektedir (79). Pulpitis; klinik olarak reversible veya irreversible şeklinde tanımlanırken, histolojik anlamda akut, kronik ya da hiperplastik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut pulpitis; ani gelişen kısa süreli bir cevap yanıt olup tedavi edilmediği durumda kronikleşebilmektedir. Kronik pulpitis ise yavaş gelişen ve uzun süreli bir yanıttır (80).

Uyaran (çürük, dentin ekspozu, restorasyon hasarı vb) ortadan kalktıktan sonra pulpanın tekrardan semptomsuz haline (normale) geri dönemediği durumlar, reversible olarak ifade edilmektedir. Zamanla enfeksiyonun ilerlemesi, etken ortadan kaldırılrsa bile vücudun savunma mekanizmasının süreci geri dönüştürememesine neden olmaktadır. İrreversible pulpitis semptomatik veya asemptomatik olabilmektedir. Aralıklı veya spontan ağrılarla karakterize semptomatik pulpitisin bulguları; periodontal ligamende genişlemenin yanı sıra, pulpa basıncında artış, yüksek vasküler geçirgenlik ve vazodilatasyon, termal etkilere maruziyet halinde keskin veya künt, lokalize ya da diffüz uzamış bir ağrı tablosudur (81).

Büyüme Faktörleri

İlerlemiş dentin çürükleri veya derin kavite preparasyonları, odontoblast hücrelerinin yıkımına neden olabilmektedir. Bu durum, kök hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonunu, hasarlı bölgeye göçünü ve farklılaşmasını (dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonunu) uyarmaktadır (56). Farklılaşmış odontoblast hücrelerin salgılanmasıyla birlikte, tamir (reperatif) dentini oluşum süreci başlamaktadır. Reperatif cevapları uyarıcı birçok proteini ihtiva eden dentin dokusu, demineralizasyon veya benzeri durumlarda organik matriks bünyesindeki büyüme faktörlerini salarak onarım fonksiyonunu başlatmaktadır (63). Yapılan araştırmalar, odontoblastik farklılaşma ve tamir dentini oluşumunda bazı büyüme faktörlerinin rolü olduğunu ortaya koymuştur. Dentinin demineralizasyonu sırasında pulpa fibroblastları tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin [epidermal büyüme faktörü (EGF) ve TGF- β 1 vb], kök hücrelerin göçünü uyardığı ve travmatik yaralanmayı takiben 6 saat içerisinde önemli miktarda arttığı tespit edilmiştir (55, 59, 82).

Vücut dokularının büyük bölümü zararlı uyaranlara vaskülarizasyon

artışıyla cevap vermekte ve immün sistem doku hasarını sınırlamak için inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Yaralanma sonrasında, tübüler yapısı nedeniyle geçirgen olan dentin dokusunda biyoaktif proteinler ve bakteri toksinleri gibi farklı moleküllerin difüzyonu gerçekleşmekte ve inflamasyon süreci başlamaktadır. İltihabi reaksiyon, doku iyileşmesinin ilk basamağıdır (83). Dental pulpa dokusu farklı nedenlerle zarar gördüğünde, hafif veya orta dereceli inflamasyonlara karşı pulpa rejenerasyonu gerçekleşirken, inflamasyonun alevlenmesi sonrasında hücre ölümleriyle birlikte dentinogenez bozulmaktadır (64). İltihabın artarak şiddetlenmesi ve kronikleşmesi halinde ise, pulpa nekrozu meydana gelmektedir (55, 84-86).

Sert ve genişleyemeyen dentinle çevrili olan pulpa dokusu, birtakım koruyucu mekanizmaların devreye girmemesi halinde savunmasız durumdadır (51, 58). Bununla birlikte pulpa dokusunun savunmasının ilk aşamasında, kısa süreli bir vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon meydana gelmektedir. Küçük damarlardaki geçirgenliğin artışı sonucunda sıvı kaçışına bağlı olarak ile kan akımı yavaşlamaktadır. Yavaşlayan kan akımıyla birlikte, lökositlerin (ilk olarak nötrofiller) damar endoteli yüzeyinde birikmesinin ardından hasar bölgesine taşınması ve makrofaj benzeri hücrelere aktive olması söz konusudur (57, 58).

Dentin-pulpa kompleksinin ikinci savunma mekanizması, normal dentine göre daha hızlı ve düzensiz reperatif (tamir) dentin yapımıdır. Üçüncü mekanizma, pulpanın sinirler ve lifler vasıtasıyla ağrı duyusunu taşıyarak oluşturduğu reaksiyondur. Dördüncü ve son savunma mekanizması ise, uzun süreli ve şiddetli irritasyonlara karşı bağ dokuda oluşan inflamasyondur. Pulpada iyileşme reaksiyonu, yaralanan bölgeye fibroblastların ve dental pulpa kök hücrelerinin proliferasyonu ve göçüyle başlamaktadır. Çürüğün ilerlemesi sırasında alttaki pulpa hücreleri tarafından salgılanan birçok büyüme faktörü de, dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonunda önemli rol oynamaktadır (56, 57, 63).

Yaşlanma sürecinin pulpa dokusu üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir. Yaşlanma neticesinde, dentin yapımı devam eden pulpa odasında daralmayla birlikte, odontoblastlar, fibroblastlar ve mezenkimal hücre sayılarında azalma meydana gelmektedir (87). Yapılan araştırmalarda; elektrik stimülasyonunun neden olduğu dental pulpa yanıtı üzerinde, yaştan önemli bir etkisinin olmadığı vurgulanmıştır (88). Diş pulpasının soğuk uyarılara verdiği yanıtın, 21-50 yaş aralığında en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (89).

Pulpanın soğuk uyarılara duyarlılığının yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Yaşlılarda ağırlı pulpa reaksiyonlarının azalması; sinir liflerinin sayısındaki azalmaya, sekonder ve tersiyer dentin oluşumuna bağlanmaktadır (90). İyonların hareketine bağlı olan elektriksel testin aksine,

soğuk uyaran dentin sıvısı hareketi ile ağrı yanıtına neden olmaktadır (91).

Odontoblastların çeşitli nedenlerle yaralanmasına (yavaş ilerleyen çürük, abrazyon, erozyon, atrizyon, kavite preparasyonuna bağlı irritasyon, yaşlanma vb) bağlı olarak dentin tübüllerinde skleroz meydana gelmektedir. Vücudun diğer dokularında olduğu gibi diş pulpasında da yaşa bağlı değişimler meydana gelmektedir (92). Yaşlanmaya bağlı olarak daha pulpa odasının genişliğinin, kan akışının ve fibroblast sayısının azalmasıyla birlikte, daha az sinir dallanması ve dentin tübüllerinde gerçekleşen skleroz sayesinde termal uyaranlara karşı pulpa hassasiyetinde azalma gerçekleşmektedir. Sklerotik dentin üretimi, dentin-pulpa kompleksinin savunma mekanizmasıdır. Skleroz sonucunda dentin tübülleri boyunca meydana gelen tıkanma, zararlı iritanların pulpaya ulaşmasına engel olmaktadır (93-95).

HORMONLARIN AĞIZ İÇİ DOKULARA VE PULPAYA ETKİSİ

Menopozla ilgili semptomlar kişiden kişiye değişmekle birlikte genel olarak; ağız kuruluğu, ağızda yanma hissi, mukozal değişiklikler, nörolojik bozukluklar, beslenme bozuklukları şeklinde kendini göstermektedir (96, 97). Hafif bir rahatsızlıktan şiddetli ağrıya kadar değişim gösterebilen semptomların birçoğunun etiyolojisi, tükürüğün pH'sında, miktarında veya kalitesindeki azalmayla ilişkilendirilmektedir (98).

Ağız dokularını korumada ve yabancı maddelerin vücuda girmesini önlemede önemli bir role sahip olan tükürüğün akış hızı azaldığında, çeşitli ağız hastalıklarına yatkınlık artmaktadır. Tükürük akış hızı azalmış kişilerde; diş çürüğü, oral mukozit, disfaji, oral enfeksiyonlar ve tat değişikliği, duyuşsal rahatsızlıklar, konuşma bozuklukları, yetersiz beslenme ve protez kullanımında zorluk gibi problemlerin insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30, 99). Menopoz dönemindeki kadınlarda, submandibular ve sublingual tükürük bezlerinin salgısında azalma gerçekleştiği ve diş çürük riskinin arttığı ifade edilmiştir (100).

Bazı çalışmalar, menopoz sonrasında daha düşük tükürük pH'sı ve akış hızı gerçekleştiğini göstermiştir (101). Minicucci ve arkadaşları, menopozdaki kadınlarda tükürük akış hızının azaldığını vurgulamıştır (102). Bu değişiklikler, menopozdaki kadınlarda meydana gelen hormonal değişikliklerden, strese bağlı olarak değişen sempatik çıktıdan veya tat ve ağrı duyusuna hizmet eden kranial sinirler arasındaki etkileşimlerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (103). Menopoz sürecindeki kadınlarda en sık görülen semptomun ağız kuruluğu olduğu (104), tükürük akış hızının azaldığı ve tükürük pH'sının, elektrolitlerin ve kalsiyum konsantrasyonlarının etkilenmediği bildirilmiştir (27, 105).

Yapılan araştırmalarda, menstrüasyon gören (menopoz olmayan) kadınlarda Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre daha düşük DMFT değerleri tespit edilmiştir (27, 101). Noronha ve arkadaşları, menopoz sonrası kadınlarda tükürük akışındaki ve bileşimindeki değişikliklere bağlı olarak oral hijyen indexi, DMFT indeksi ve periodontal hastalık oranında önemli bir artış olduğunu iddia etmiştir. Bu durum endokrin bozukluklar, kalsiyum ve vitamin eksikliği ve çeşitli psikolojik faktörlere bağlanmıştır (98). Bu görüşten hareketle, menopoz sonrası osteoporoz ve osteopeniyle ilişkili daha düşük kemik mineral yoğunluğunun dişlerin daha hızlı kaybedilmesine yol açabileceği varsayılabilir. Bununla birlikte Ship ve arkadaşları tükürük akış hızının menopoz sırasında önemli ölçüde değişmediğini belirtmiştir (106).

Periodontal hastalıkların ilerlemesinde hazırlayıcı rol oynayan östrojen hormonu yetersizliği, kollajen metabolizmasını etkilemekte ve osteoporoz gelişimine neden olabilmektedir (1). Düşük kemik yoğunluğuyla karakterize olan ve kırık riskini arttıran osteoporozite; mandibular kemik yoğunluğunda ve alveol kretlerde kemik hacminin azalmasından da sorumludur (107).

Osteoporozitenin görüldüğü kadınlarda, periodontitis sıklığında artışa rastlanmıştır, osteoporozun periodontal hastalık için risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (108). Periodontal hastalıkların etkisiyle kemik yıkımı daha hızlı olmaktadır. HRT'nin (hormon replasman tedavisi) menopozal belirti ve semptomların tedavisinde, menopoz sonrası osteoporozun önlenmesinde ve periodontal durumun iyileştirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (109). HRT tedavisi görenlerde, ağız kuruluğu şikayeti, dişeti kanaması ve diş kaybı ihtimalinin azaldığı, tükürük akışında önemli artış meydana geldiği görülmüştür (110). İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yapılan bir araştırmada, menopoz sonrası HRT tedavisinin, periodontal ataçman kazancını olumlu yönde etkilediği ifade edilmiştir (111).

Hamileliğin diş eti kaybına neden olduğu konusunda var olan yaygın söylenti, progesteronun diş pulpa hücreleri üzerinde zararlı etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Altuntaş ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmanın sonucunda; progesteronun diş pulpa hücreleri üzerindeki apoptotik yolları etkilemediği, aksine diş pulpa hücrelerini koruduğu fikrini savunmuştur (112).

Östrojen; kemiklerin sağlığı, büyümesi, gelişmesi ve kolesterol dengesi üzerinde, kilo alımında ve insülin hassasiyetinde oldukça etkili bir role sahiptir. Östrojen eksikliğinin kemiklerdeki mineral yoğunluğunu azaltarak osteoporozu neden olabildiği ve dişlerde kök rezorpsiyonunu teşvik edebildiği bilgisi mevcuttur. Östrojen reseptörlerinin merkezi sinir

sisteminde, gastrointestinal sistemde, kardiyovasküler sistemde, bağışıklık sisteminde, kemik dokusunda ve periodontal dokularda yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir (113, 114). Periodontal ligament hücrelerinde bu reseptörler aracılığıyla hareket eden östrojen, periodonsiyumun çeşitli fizyolojik aktiviteleri üzerinde düzenleyici etki sergilemektedir. Maksilla ve mandibulanın büyüme ve gelişiminde rol oynayan östrojenin ergenlik öncesi dönemdeki eksikliği, kraniyofasiyal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (115, 116). Dental pulpadaki kök hücrelerin kraniyofasiyal dokuların rejenerasyonunda kullanılabileceği görüşü mevcuttur (117).

Menopoza bağlı östrojen seviyesindeki düşüşün; çene kemikleri de dahil olmak üzere sistemik osteoporoza, mineralizasyon hasarına ve rejenerasyonun azalmasına neden olduğu bilinmektedir (118). Östrojen eksikliği, NF-jB sinyalinin aktivasyonu ile dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) odontojenik ve osteojenik farklılaşmasını regüle edebilmektedir (119). DPSC'ler diş ve diş-pulpa kompleksinin rejenerasyonu için çok önemli hücrelerdir (120-122).

Bazı bilim adamları, sistemik östrojen eksikliği ile omurlar/uzun kemik kırıkları arasındaki doğrusal ilişkiyi kanıtlamıştır. Östrojen eksikliğine bağlı postmenopozal osteoporoz; orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda kemik kaybı ve kemik kırılabilirliğiyle karakterize bir tür sistemik hastalıktır. Osteoporoz, lokalize olmaktan ziyade genel bir kemik kaybı, maksilla ve mandibulada kemik yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. Kemik erimesinin, alveol kret yüksekliğinde daha fazla kayba neden olduğu söylenebilir (123-126).

Postmenopozal osteoporozun, periodontal hastalık sıklığı ve şiddetinde artış gerçekleşmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (127). Hormon düzeyiyle ilişkili sistemik kemik kaybıyla birlikte diyet, sigara kullanımı ve diyabet gibi diğer risk faktörleri de periodontitis gelişimine katkıda bulunmaktadır (30). Diş hekimliğinde östrojen eksikliğinin çene kemikleri üzerindeki etkisi araştırmacıların ve klinisyenlerin dikkatini çekmiştir (128). Birçok çalışmada, östrojen eksikliğinin çene kemiklerinde iskeletsel kemik anormalliklerine bağlı bazı değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir (129-131). Osteoporozite öyküsü olan hastalarda, trabeküler yapısal değişikliklere bağlı mandibular kemik kaybı artışı görülmüştür (132).

Osteoporozite araştırmalarında, hayvan modeli olarak yumurtalıkları alınmış (ooferektomi yapılmış) sıçanlar yaygın olarak kullanılmıştır (133). Yumurtalıkların alınması, alveol kemiğin mineralizasyon yoğunluğunu azaltabilmekte, diş çekimini takiben kemik socketinin iyileşme sürecini etkileyebilmekte ve sıçan kesici dişlerinde iyileşmiş ekstraksiyon socketindeki alveolar kemiğin dönüşümünü artırabilmektedir (134, 135). Östrojen seviyesindeki azalmanın, alveol kemiği osteositlerinde otofajiyi (yeni ve

daha sağlıklı hücreler elde etmek için vücudun hasarlı hücreleri temizleme yolu) azalttığı, osteosit apoptozunu (programlanmış hücre ölümü) ise arttırdığı tespit edilmiştir (136).

Östrojen eksikliği ve diş metabolizması arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi mevcut olmakla birlikte ooferektominin; kesici dişlerdeki daha hızlı kalsiyum kaybı, dentin bozulması, inorganik mineralizasyonun azalması ve organik bileşiklerin artmasıyla ilişkili olduğu iddia edilmiştir (137-139). Ooferektomiye bağlı östrojen eksikliğinin (hipoöstrojenemi); periapikal lezyonların çapında, proenflamatuvar sitokin sentezi ve matris metaloproteinaz enzim üretiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir (140).

Silva ve arkadaşları, yumurtalıkları alınmış sıçanlarda hipoöstrojenik durumun periapikal lezyonların gelişimine etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada; ooferektominin osteositlerin ölümünü indükleyerek kemik erimesini artırdığını ve daha büyük periapikal lezyonların oluşmasına neden olduğunu bildirmiştir (141). Katz ve Rotstein ise, bifosfonatlarla tedavi edilmiş osteoporoz hastalarında, periapikal lezyon sıklığında önemli miktarda düşüş izlediklerini belirtmiştir (142).

Yapılan bazı hayvan deneylerinin sonucunda, ooferektomi kaynaklı östrojen eksikliğinin sıçan kesici dişlerinin mineralizasyonu ve dentinogenesi üzerinde olumsuz etkiler gösterebildiğinden söz edilmiştir. Eksojen östrojenin diş dentininde kemikte gözlenen değişikliklere benzer değişikliklere neden olduğu gösterilmiş, östrojen eksikliğinin sıçan dişlerinde bakır içeriğinin azalmasına neden olduğu vurgulanmıştır (143).

Çeşitli çalışmalar predentinin pulpa dokusu için mekanik bir destek işlevi sağlayabildiğini ve predentin tabakasının kalınlığının insan dişlerindeki dentinojenik aktivitenin işlevini yansıttığını kanıtlamıştır (144). Ooferektominin, dentin-pulpa kompleksinin dentinojenik kapasitesini azalttığı, predentinin daha ince olmasına neden olduğunu gösterilmiştir. Azalan mineralizasyon kabiliyeti nedeniyle kesici dişlerdeki aşınmanın hızlandığı, basınçlara direncin, radyoopasitenin ve kalsiyum içeriğinin azaldığını ifade edilmiştir. Sonuç olarak, uzun süreli östrojen eksikliğinin sadece osteoporoza yol açmayıp, aynı zamanda dentin-pulpa kompleksinin dentin üretimi, kalsiyum birikimi, mineralizasyon, basınç dayanımı ve rejenerasyon kapasitesinin azalmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle östrojen eksikliği olan donörlerden alınan diş kök hücrelerinin, diş dokusu mühendisliği aday hücre olarak tercih edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (145).

DSP, OCN, OSX ve RUNX2 (odonto/osteojenik proteinler) gibi mineralizasyonla ilgili bazı proteinlerin rolüne ilişkin bilgiler mevcuttur. DSP, odontoblastların farklılaşması ve dentin mineralizasyonu için büyük

öneme sahiptir. Odontoblastın spesifik bir belirteci olarak DSP, hidroksiapatitin şeklini, boyutunu ve büyüme oranını ayarlayabilir ve ardından dentinogenezi etkileyebilmektedir (146-148). OCN, osteoblast farklılaşmasının geç evre belirtecidir. Osteoblast soylarının bir tür transkripsiyon faktörü olan RUNX2 ise, osteoblastların oluşumunda ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamakta ve hatta hücre farklılaşmasının anahtarı olarak kabul edilmektedir. Diş gelişimi için oldukça önemli olan RUNX2, dentin yapılarının oluşumunu ve mineralizasyonunu etkilemektedir (149). OSX, osteoblast farklılaşmasının bir başka önemli düzenleyicisidir. RUNX2, OSX aracılığıyla osteoblast farklılaşmasını düzenlemektedir (150).

Testosteron eksikliği (veya hipogonadizm) yaşa bağlı fizyolojik bir değişikliktir. Mineral kemik yoğunluğunda azalma, trabeküler kemiğin bozulması ve artan kırık riski ile ilişkilidir. Testosteron, kemik metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir ve bazı çalışmalar bu hormonun pulpa hücrelerini de etkilediğini düşündürmektedir (151, 152). Machado ve arkadaşlarının 32 adet Wistar türü rat üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel bir çalışmada, her iki testisi alınmış ratlarda ortodontik diş hareketine maruz bırakılan azı dişlerinin pulpalarında testosteron eksikliğine bağlı herhangi bir değişiklik tespit edememişlerdir (153).

Bakır ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada östrojen eksikliğinin pulpa dokusu üzerinde pekçok olumsuz etkisinin olduğu, bilateral ovariectomi geçiren veya menapoz sürecine giren bireylerin ağız diş sağlığı koruyucu uygulamalarına daha çok dikkat etmeleri gerektiği vurgulanmaktadır(154). Konuyla ilgili klinik çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mealey BL, Mortiz Aj. (2003). Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000, 32: 59-81.
2. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. (2003). Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* , 30: 671-81.
3. Güncü GN, Tözüm TF. (2005). Östrojen projesteron ve testesteronun periodontal dokular üzerine etkileri. *GÜ Dişhek Fak Derg*, 22(2): 121-7.
4. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG, Patil KD. (2003). The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *J Clin Periodontol* , 27 (9): 658-64.
5. Özcan H, Oskay Ü. (2013). Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Göztepe Tıp Dergisi*, 8(4):157-63.
6. Abay H, Kaplan S. Menopozal dönem yaşam kalitesini nasıl etkiliyor? (2015). *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, (1-2-3): 1-23.
7. Bartley EJ, et al. (2003). Natural variation in testosterone is associated with hypoalgesia in healthy women. *Clin J Pain*. 2015; 31(8): 730-9.
8. Martin TV. (2009). Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gend Med*. 6 Suppl 2:168-92.
9. Cauley JA. (2015). Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 99: 1115.
10. Perry RJ, Farquharson C, Ahmed SF. (2008). The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol* 68(1): 4-15.
11. Tekoa L. King; Mary C. Brucker. (2010). *Pharmacology for Women's Health*. Jones & Bartlett Publishers. 372-3.
12. Ali I, et al. (2016) Oral Health and Oral Contraceptive - Is it a Shadow behind Broad Day Light? A Systematic Review. *J Clin Diagn Res*. 10(11): 1-6.
13. Baser U, Cekici A, Tanrikulu-Kucuk S, Kantarci A, Ademoglu E, Yalcin F. (2009). Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *J Periodontol*. 80:1983-90.
14. Becerik S, et al. (2010). Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers. *J Periodontol*. 81: 673-81.
15. Hey-Hadavi JH. (2002). Women's oral health issues: sex differences and clinical implications. *Women's Health Prim Care*. 5(3): 189-99.
16. Togo RA, Al-Almai B, Al-Hamdi F, Huaylah SH, Althobati M, Alqarni S. (2019) Knowledge of Pregnant Women about Pregnancy Gingivitis and Children Oral Health. *Eur J Dent*. 13(2): 261-70.
17. Mullally BH, Coulter WA, Hutchinson JD, Clarke HA. (2007) Current oral contraceptive status and periodontitis in young adults. *J Periodontol* 78(6): 1031-6.
18. Vijay G. (2010) Relationship of duration of oral contraceptive therapy on human periodontium-A clinical, radiological and biochemical study. *Ind J Dent Adv*. 2(2):168-74.

19. Brusca MI, Rosa A, Albaina O, Moragues MD, Verdugo F, Pontón J. (2010) The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and the subgingival occurrence of aggressive periodontopathogens and *Candida* species. *J Periodontol.* 1(7): 1010-8.
20. Abd-Ali EH, Shaker NT. (2013) The effect of oral contraceptive on the oral health with the evaluation of Salivary IgA and *Streptococcus mutans* in some Iraqi women. *Marietta Daily J.* 10(1): 52-63.
21. Haerian-Ardakani A, Moeintaghavi A, Talebi-Ardakani MR, Sohrabi K, Bahmani S, Dargahi M. (2010). The association between current low-dose oral contraceptive pills and periodontal health: A matched-case-control study. *J Contemp Dent Pract.* 11(3): 33-40.
22. Bruce D, Rymer J. (2009) Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 23(1): 25-32.
23. Nelson HD. (2008) Menopause. *Lancet.* 371(9614): 760-770.
24. Dural S, Hatipoğlu MG, Çağırankaya LB.(2006). Evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg.* 30(3): 15-8.
25. Daan NMP, Fauser BCJM. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas* 2015; 82(3): 257-65.
26. Miranda JS, Ferreira MLSM, Corrente JE. Quality of life of postmenopausal women attended at Primary Health Care. *Rev Bras Enferm* 2014; 67(5): 803-9.
27. Yalcin F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT) alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J contemp Dent Pract* 2005; 2: 10-7.
28. White SC, Pharoah MJ. Systemic Diseases Manifested in the Jaws. In: Rudolph P, Alvis K, eds. *Oral Radiology: Principles and Interpretation.* 5th Ed. St Louis: CV Mosby Co 2009; 597-614.
29. Atrushkevitch VG, Mkrtumyan AM. Dental status of women in the post-menopause period. *Gerontologija* 2009; 10(3): 135-42.
30. Olaolorun FM, Lawoyin TO. Experience of menopausal symptoms by women in an urban community in Ibadan, Nigeria. *Menopause* 2009;16: 822-30.
31. Ardakani FE, Owlia MB, Hesami S, Hosseini P. Digital panoramic radiography as a useful tool for detection of bone loss: a comparative study. *Acta Med Iran* 2013; 51(2): 94-100.
32. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 435-48.
33. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* 2009; 23: 202-10.
34. Abetz LM, Savage NW. Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J* 2009; 54: 84-93.
35. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain.* 2007; 132: Suppl 1: 3-12.
36. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual

- cycle. *Pain*. 2003; 106(3): 253-61.
37. Kuba T, et al. Estradiol and progesterone differentially regulate formalin-induced nociception in ovariectomized female rats. *Horm Behav*. 2006; 49(4): 441-9.
38. Bartley EJ, Rhudy JL. Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women. *Clin J Pain*. 2013; 29(2): 154-61.
39. Krunić J, Mladenović I, Stojanović N. Dental pulp pain in young and postmenopausal women: a pilot study. *Serbian Dental Journal* 2016; 63(3): 125-32.
40. Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(6): 778-82.
41. Meriggiola MC, Nanni M, Bachiooco V, Vodo S, Aloisi AM. Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. *Menopause*. 2012; 19(5): 517-23.
42. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006; 116(3):561-70.
43. Jukić S, et al. Estrogen receptors in human pulp tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95(3): 340-4.
44. Dzeletovic B, Grga D, Krsljak E, Stratimirovic D, Brkovic B, Stojic D. Dental pulp blood flow and its oscillations in women with different estrogen status. *J Endod*. 2012; 38(9): 1187-91.
45. Camp JH, Fuks AB. Pediatric endodontics: Endodontic treatment for the primary and young permanent dentition. Cohen S, Hargreaves KM, eds. *Pathways of the pulp*. 9th edn. St.Louis: Mosby Elsevier 2006; 834-59.
46. Pashley DH, Liewehr FR. Structure and functions of the dentin- pulp complex. Cohen S, Hargreaves KM, eds. *Pathways of the pulp*. 9th edn. St.Louis: Mosby Elsevier 2006; 460-513.
47. Larmas M, Sandor GK. Enzymes, dentinogenesis and dental caries: a literature review. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2014; 5(4): 3.
48. Pashley DH. Pulpodentin complex. Hargreaves KM, Goodis HE, Seltzer S, eds. *Seltzer and Bender's dental pulp*. 1st edn. Chicago: Quintessence Pub Co 2002; 63-94.
49. Mjör IA, Sveen OB, Heyeraas KJ. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: normal structure and physiology. *Quintessence Int* 2001; 32: 427-46.
50. Rotstein I, Ingle II. *Ingle's Endodontics 7*. Seventh edition 2019; North Carolina PMPH USA.
51. Torabinejad M, Fouad A, Shabahang S. *Endodontics: Principles and Practice*. 6th edition 2020; Elsevier.
52. Akıncı S, Keklikoğlu N. *Pulpa Histolojisi*. Aşçı SK. Endodonti. 2014; 17-24. İstanbul, Quintessence Yayıncılık.
53. Güven Y, Batu Ş. *Pulpa Biyokimyası*. Aşçı SK. Endodonti. 2014; 35-40. İstanbul, Quintessence Yayıncılık.

54. Shimabukuro Y, et al. Fibroblast growth factor-2 regulates the cell function of human dental pulp cells. *J Endod* 2009; 35(11): 1529-35.
55. Jeanneau C, Lundy FT, El Karim IA, About I. Potential therapeutic strategy of targeting pulp fibroblasts in dentin-pulp regeneration. *Journal of Endodontics* 2017; 43(9): 17-24.
56. Alatlı FC, Erdilek D. Pulpa-Dentin Kompleksi. Aşçı SK. *Endodonti*. 2014; 25-34. İstanbul, Quintessence Yayıncılık.
57. Giraud T, Jeanneau C, Bergmann M, Laurent P, About I. Tricalcium Silicate Capping Materials Modulate Pulp Healing and Inflammatory Activity In Vitro. *Journal of Endodontics* 2018; 44(11): 1686-91.
58. Giraud T, Jeanneau C, Rombouts C, Bakhtiar H, Laurent P, About I. Pulp capping materials modulate the balance between inflammation and regeneration. *Dental Materials* 2019; 35(1): 24-35.
59. Chmielewsky F, Jeanneau C, Laurent P, About I. Pulp fibroblasts synthesize functional complement proteins involved in initiating dentin-pulp regeneration. *The American Journal of Pathology* 2014; 184(7): 1991-2000.
60. Jeanneau C, Rufas P, Rombouts C, Giraud T, Dejou J, About I. Can pulp fibroblasts kill cariogenic bacteria? Role of complement activation. *Journal of Dental Research* 2015; 94(12): 1765-72.
61. Potdar PD, Jethmalani YD. Human dental pulp stem cells: Applications in future regenerative medicine. *World J Stem Cells* 2015; 7: 839-51.
62. Teeles O, et al. Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Arch Oral Biol* 2005; 50(2): 103-8.
63. Cooper PR, Holder MJ, Smith AJ. Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: a double-edged sword. *Journal of Endodontics* 2014; 40(4): 46-51.
64. Da Rosa W, Piva E, da Silva A. Disclosing the physiology of pulp tissue for vital pulp therapy. *International Endodontic Journal* 2018; 51(8): 829-46.
65. Rodas-Junco BA, Villicana C. Dental Pulp Stem Cells: Current Advances in Isolation, Expansion and Preservation. *Tissue engineering and regenerative medicine* 2017; 14(4): 333-47.
66. Winning L, El Karim IA, Lundy FT. A comparative analysis of the osteogenic potential of dental mesenchymal stem cells. *Stem cells dev* 2019; 28(15): 1050-8.
67. Trivedi S, et al. Hydroxyapatite-collagen augments osteogenic differentiation of dental pulp stem cells. *Odontology*. 2019.
68. Wang Z, et al. Putative stem cells in human dental pulp with irreversible pulpitis: an exploratory study. *J Endod* 2010; 36(5): 820-5.
69. Benício DFA, Pereira LO, da Silva ICR, Azevedo RB, Bezerra ACB, Culture of human dental pulp cells at variable times post-tooth extraction. *Braz Oral Res* 2018; 32: 003.
70. Morszeck C, Reichert TE. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert opinion on biological therapy* 2018; 18(2): 187-96.
71. Nakashima M, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental

- pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8(1): 61.
72. Ferro F, et al. Dental pulp stem cells differentiation reveals new insights in Oct4A dynamics. *PLoS One* 2012; 7(7): 41774.
 73. Ranganathan K, Lakshminarayanan V. Stem cells of the dental pulp. *Indian J Dent Res* 2012; 23(4): 558.
 74. Batouli S, et al. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res*. 2003; 82(12): 976-81.
 75. Alongi DJ, et al. Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential. *Regen Med* 2010; 5(4): 617-31.
 76. Kawashima N. Characterisation of dental pulp stem cells: a new horizon for tissue regeneration? *Arch Oral Biol* 2012; 57(11): 1439-58.
 77. Bojic S, Volarevic V, Ljubic B, Stojkovic M. Dental stem cells--characteristics and potential. *Histol Histopathol* 2014; 29(6): 699-706.
 78. Bressan E, et al. Donor age-related biological properties of human dental pulp stem cells change in nanostructured scaffolds. *PLoS One* 2012; 7(11): 49146.
 79. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. *J Endod* 2017; 43(7): 1033-51.
 80. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 428-35.
 81. Hahn CL, Liewehr FR. Relationships between caries bacteria, host responses, and clinical signs and symptoms of pulpitis. *J Endod* 2007; 33(3): 213-9.
 82. Tran-Hung L, Mathieu S, About I. Role of human pulp fibroblasts in angiogenesis. *Journal of Dental Research* 2006; 85(9): 819-23.
 83. Deniz G, Gürdöl F. İmmün yanıt ve enflamasyon. Aşçı SK. *Endodonti*. 2014; 41-54. İstanbul, Quintessence Yayıncılık.
 84. Jeanneau C, Laurent P, Rombouts C, Giraud T, About I. Light-cured tricalcium silicate toxicity to the dental pulp. *Journal of Endodontics* 2017; 43(12): 2074-80.
 85. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is pulp inflammation a prerequisite for pulp healing and regeneration? *Mediators of Inflammation* 2015; 2015(1): 72-82.
 86. Rombouts C, Jeanneau C, Bakopoulou A. Dental pulp stem cell recruitment signals within injured dental pulp tissue. *Dentistry Journal* 2016; 4(2): 8.
 87. Murray PE, Stanley HR, Matthews JB, Sloan AJ, Smith AJ. Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 2002; 93(4): 474-82.
 88. da Silva LA, Lin SM, Teixeira MJ, de Siqueira JT, Jacob Filho W, de Siqueira S. Sensorial differences according to sex and ages. *Oral Dis*. 2014; 20(3): 103-10.
 89. Jespersen JJ, Hellstein J, Williamson A, Johnson WT, Qian F. Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting. *J Endod*. 2014; 40(3): 351-4.

90. Farac RV, Morgental RD, Lima RK, Tiberio D, dos Santos MT. Pulp sensibility test in elderly patients. *Gerodontology*. 2012; 29(2): 135-9.
91. Bender IB. Pulpal pain diagnosis-a review. *J Endod*. 2000; 26(3): 175-9.
92. Iezzi I, Cerqueni G, Licini C, Lucarini G, Belmonte MM. Dental pulp stem cells senescence and regenerative potential relationship. *J Cell Physiol* 2019; 234(5): 7186-97.
93. Carvalho TS, Lussi A. Age-related morphological, histological and functional changes in teeth. *Journal of oral rehabilitation*. 2017; 44(4): 291-8.
94. Jespersen JJ, Hellstein J, Williamson A, Johnson WT, Qian F. Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting. *J Endod* 2014; 40(3): 351-4.
95. Jafarzadeh H, Abbott PV. Review of pulp sensibility tests. Part I: general information and thermal tests. *International endodontic journal*. 2010; 43(9): 738-62.
96. Sen S, et al. Oral manifestation and its management in postmenopausal women: an integrated review *Menopause Rev* 2020; 19(2): 101-3.
97. Somay E, Yılmaz B. Postmenopozal dönemin kadınlarda dental sağlık ve oral hijyen alışkanlıklarına etkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2020; 59 (4): 287-93.
98. Evaluation of the effect of post- menopause on dental health. *Indian Journal Of Applied Research*. 2015; 5(12): 92-3.
99. Mojabi KB, Esfahani M, Hashemi HJ. Evaluation of unstimulated salivary flow rate and oral symptoms in menopausal women. *Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences* 2007; 4(3): 103-6.
100. Rukmini JN, Sachan R, Sibi N, Meghana A, Malar CI. Effect of menopause on saliva and dental health. *J Int Soc Prev Community Dent* 2018; 8(6): 529-33.
101. Bhat S, et al. A study on evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health. *Journal of Advanced Dental Research* 2010; 1(1): 33-6.
102. Minicucci EM, Pires RBC, Vieira RA, Miot HA, Sposto MR. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Aust Dent J* 2013; 58 (2): 230-4.
103. Anil S, Alsqah MN, Rajendran R. Burning Mouth Syndrome: Diagnostic appraisal and management strategies. *Saudi Dental Journal* 2007;19(3): 128-38.
104. Yalcin F, Gurgan S, Gul G. Oral health in postmenopausal Turkish women. *Oral Health Prev Dent* 2006; 4: 227-33.
105. Välimaa H, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol* 2004; 180(1): 55-62.
106. Ship JA, Patton LL, Tylanda CA. An assessment of salivary 13. function in healthy premenopausal and postmenopausal females. *J Gerontol*. 1991;46:11-5.
107. Wang CJ, McCauley LK. Osteoporosis and periodontitis. *Current*

- Osteoporosis Reports 2016; 14(6): 284-91.
108. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal* 2009; 54(1): 11-26.
 109. Caufriez A: Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2007; 68(4): 241-5.
 110. Eliasson L, Carlén A, Laine M, Birkhed D. Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol) *Arch Oral Biol* 2003; 48: 511-7.
 111. Cekici A, Baser U, Isik G, Akhan SE, Issever H, Onan U. Periodontal treatment outcomes in post menopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2015; 49(3): 39-44.
 112. Altuntaş S, Kara MA, Aksoy DS, Çoban ZD, Güran Ş. Effect of progesterone hormon on cell viability and stem cell activation in dental pulp cells. *Cumhuriyet Medical Journal* 2016; 38(1): 1-5.
 113. Lopez BC, Perez MG, Soriano YJ. Dental considerations in pregnancy and menopause. *J Clin Exp Dent* 2011; 3: 135-44.
 114. Jukić S, Prpić-Mehićić G, Talan-Hranilovć J, Miletić I, Šegović S, Anić I. Estrogen receptors in human pulp tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiology and Endodontology* 2003; 95(3): 340-4.
 115. Omori MA, et al. Effect of ovariectomy on maxilla and mandible dimensions of female rats. *Orthod Craniofac Res* 2020; 23(3): 342-50.
 116. Kückler EC, et al. Effects of estrogen deficiency during puberty on maxillary and mandibular growth and associated gene expression-an µCT study on rats. *Head & Face Medicine* 2021; 17(14): 2-11.
 117. Nuti N, Corallo C, Chan BMF, Ferrari M, Gerami-Naini B. Multipotent differentiation of human dental pulp stem cells: a literature review. *Stem Cell Rev Rep* 2016; 12(5): 511-23.
 118. Qian H, Guan X. Follicle-stimulating hormone impairs dental pulp stem cells odontogenic differentiation. *J Cell Mol Med* 2020; 24(18): 10621-35.
 119. Wang Y, Yan M, Yu Y, Wu J, Yu J, Fan Z. Estrogen deficiency inhibits the odonto/osteogenic differentiation of dental pulp stem cells via activation of the NF-kappaB pathway. *Cell Tissue Res* 2013; 352(3): 551-9.
 120. Yan M, Yu Y, Zhang G, Tang C, Yu J. A journey from dental pulp stem cells to a bio-tooth. *Stem Cell Rev* 2011; 7(1): 161-71.
 121. Yu J, et al. Differentiation of dental pulp stem cells into regular-shaped dentin–pulp complex induced by tooth germ cell conditioned medium. *Tissue Eng* 2006; 12(11): 3097-105.
 122. Yu J, et al. Epithelial mesenchymal cell ratios can determine the crown morphogenesis of dental pulp stem cells. *Stem Cells Dev* 2008; 17(3): 475-82.
 123. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12): 1726-33.
 124. Khosla S, Melton LJ III, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J*

Bone Miner Res 2011; 26(3): 441-51.

125. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): 4-9.
126. Rossini M, et al. Profile of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of estrogen deficiency symptoms and osteoporosis in women at risk of fracture. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 601-10.
127. Juluri R, Prashanth E, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Devanoorkar A. Association of postmenopausal osteoporosis and periodontal disease: A double-blind case-control study. *Journal of International Oral Health* 2015; 7(9): 1-5.
128. Ejiri S, et al. Estrogen deficiency and its effect on the jaw bones. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(5): 409-15.
129. Nakamoto T, et al. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners' diagnostic performance. *Osteoporos Int* 2003; 14(8): 659-64.
130. Taguchi A, et al. Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36(3): 143-149.
131. Taguchi A, et al. Identification of post-menopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36(3): 149-54.
132. Bollen AM, Taguchi A, Huijoe PP, Hollender LG. Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(4): 518-24.
133. Namkung-Matthai H, et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone* 2001; 28(1): 80-6.
134. Rawlinson SC, Boyde A, Davis GR, Howell PG, Hughes FJ, Kingsmill VJ. Ovariectomy vs. hypofunction: their effects on rat mandibular bone. *J Dent Res* 2009; 88(7): 615-20.
135. Shoji K, Elsubeihi ES, Heersche JN. Effects of ovariectomy on turnover of alveolar bone in the healed extraction socket in rat edentulous mandible. *Arch Oral Biol* 2011; 56(2): 114-20.
136. Romualdo PC, et al. Ovariectomy exacerbates apical periodontitis in rats with an increase in expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Endod* 2018; 44(5): 780-5.
137. Brennan O, Kennedy OD, Lee TC, Rackard SM, O'Brien FJ. Effects of estrogen deficiency and bisphosphonate therapy on osteocyte viability and microdamage accumulation in an ovine model of osteoporosis. *J Orthop Res* 2011; 29(3): 419-24.
138. Brennan O, et al. Temporal changes in bone composition, architecture, and strength following estrogen deficiency in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012; 91(6): 440-9.
139. Park JH, Omi N, Nosaka T, Kitajima A, Ezawa I. Estrogen deficiency and low-calcium diet increased bone loss and urinary calcium excretion but did not alter arterial stiffness in young female rats. *J Bone Miner*

- Metab 2008; 26(3): 218-25.
140. Belibasakis GN, Reddi D, Bostanci N. Porphyromonas gingivalis induces RANKL in T-cells. Inflammation 2011; 34(2): 133-8.
141. Silva RAB, et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats. Int Endod J 2021; 53(1): 84-96.
142. Katz J, Rotstein I. Prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis. J Endod 2020; 47(2): 234-8.
143. Rahnema M. Influence of estrogen deficiency on the copper level in rat teeth and mandible. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med 2002; 57(1): 352-6.
144. Kim M, Yang WK, Baek J, Kim JJ, Kim WK, Lee YK. The effect of estrogen deficiency on rat pulpodentinal complex. J Korean Acad Conserv Dent 2005; 30(5): 402-8.
145. Xu T, et al. Estrogen deficiency reduces the dentinogenic capacity of rat lower incisors. J Mol Hist 2014; 45: 11-9.
146. Lee SK, et al. A novel mutation in the DSPP gene associated with dentinogenesis imperfecta type II. J Dent Res 2009; 88(1): 51-5.
147. McKnight DA, Simmer JP, Hart PS, Hart TC, Fisher LW Overlapping DSPP mutations cause dentin dysplasia and dentinogenesis imperfecta. J Dent Res 2008; 87(12): 1108-11.
148. Rajpar MH, Koch MJ, Davies RM, Mellody KT, Kielty CM, Dixon MJ. Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization. Hum Mol Genet 2002; 11(21): 2559-65.
149. Kobayashi I, et al. Type II/III Runx2/Cbfa1 is required for tooth germ development. Bone 2006; 38(6): 836-44.
150. Nakashima K, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell 2002; 108(1): 17-29.
151. Houari S, Loidice S, Jedeon K, Berdal A, Babajko S. Expression of steroid receptors in ameloblasts during amelogenesis in rat incisors. Frontiers In Physiology, 2016; 7(503): 1-9.
152. Inaba T, Kobayashi T, Tsutsui TW, Ogawa M, Uchida M, Tsutsui T. Expression status of mRNA for sex hormone receptors in human dental pulp cells and the response to sex hormones in the cells. Arch Oral Biol 2013; 58(8): 943-50.
153. Machado MA, Mezzaroba B, Amorim JPA, Busato MCA, Amorim EMP. (2021). Histological analysis of the pulp tissue of rats with testosterone deficiency submitted to orthodontic tooth movement induced. Brazilian Journal of Development, 7(7): 65928-43.
154. Bakir, E. P., Bakir, Ş., Deveci, B., Şahin, F., Aşir, F., & Deveci, E. (2021). Investigation of Changes in Dental Pulp Tissue in Rats with Bilateral Ovariectomy by Histopathological Methods. The Journal of Dentists, 9, 16-19.



BÖLÜM 23

SAĞLIK HİZMETLERİNDE TELETIP UYGULAMALARI¹

Ferhat Onur Ağaoğlu²

Naim Karagöz³

¹ Bu çalışma Dr.Öğr.Üyesi Naim Karagöz danışmanlığında tamamlanan “Sağlık Profesyonellerinin Teletip Uygulamalarını Kullanma Tutumlarının Teknoloji Kabul Modeli İle İncelenmesi” adlı Doktora tezinden uyarlanmıştır.

² Arş. Gör.Dr.Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, fagaoglu@erzincan.edu.tr, Orcid: 0000-0001-5366-6154

³ Dr.Öğr.Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, naim@naimkaragoz.dr.tr, Orcid: 0000-0002-6456-1128

1.GİRİŞ

Dünya genelinde sağlık hizmetleri talebinin ve maliyetlerinin her geçen gün artışı karşısında sağlık hizmetleri sunucuları alternatif çözümler arayışına yönelmiştir. Bu durumun yanında sağlık hizmetlerine erişimin önünde engel olarak bulunan; yetersiz sağlık personeli sayısı ve dağılımı, coğrafi uzaklıklar, uzun bekleme süreleri, yolculuk ve zaman maliyetleri gibi çeşitli problemlerin minimize edilmesi, bireylerin ihtiyacı olan tedavi ve hizmetleri etkin bir şekilde alması için bu arayışın hızla çözümlenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Sağlık hizmetlerinin sunumunda yapılacak yeniliklerin mevcut koşullar altında teknolojiyle desteklenmesi tartışmasız bir gerekliliktir. Bu bilgiler dahilinde ve sürekli gelişim gösteren teknolojik ilerlemelerin etkisiyle, gelecekte teletıp uygulamaları ile tanı ve tedavi olanaklarının artışı kaçınılmaz olarak görülmektedir.

1.1. Tanımsal Olarak Teletıp

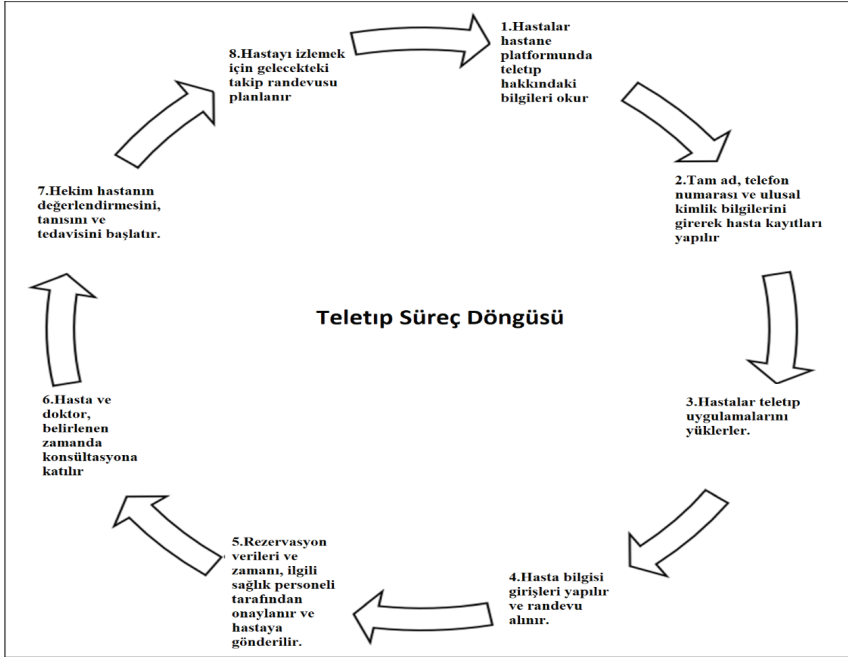
Teletıp kelimesinin dilimizdeki karşılığı tele ve tıp kelimelerinin birleşiminden oluşması sebebiyle telekomünikasyonun tıbbi amaçlar için kullanımı olarak ifade edilebilir. “Teletıp” teriminin anlamı literatürde net şekilde standardize edilememiş olup mevcut tanımlar; dijitalleştirilen radyografik görüntülerin elektronik iletiminden, hastalarla evde düzenli olarak iletişim kurmak için kullanılan telefonlara, hastane öncesi acil bakım iletişimine, karmaşık etkileşimli gerçek zamanlı ses ve görüntü/görüntü değişim sistemlerine kadar uzanır (Hanson 2007: 16). Değerli bir referans olarak Dünya Sağlık Örgütü teletıpı; “Mesafenin kritik bir faktör olduğu sağlık hizmetlerinin tüm sağlık profesyonelleri tarafından tanı, tedavi ve hastalıkların önlenmesi için, hastalık ve yaralanmalar, araştırma ve değerlendirme ve sağlık hizmeti sunucularının sürekli eğitimi için, tüm bireylerin ve topluluklarının sağlığının geliştirilmesi için geçerli bilgi alışverişi için bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanarak sunulması” şeklinde açıklamaktadır. Ayrıca WHO teletıp için dört unsur belirlemiştir. Bunlar şu şekilde sıralanmaktadır (WHO 2010):

1. Amacı klinik destek sağlamaktır.
2. Coğrafi engelleri aşmak, aynı fiziksel konum içinde olmayan kullanıcıları birbirine bağlamak hedeflenmektedir.
3. Çeşitli bilgi iletişim teknolojileri türlerinin kullanımını içerir.
4. Genel amacı sağlık çıktılarını iyileştirmektir.

Bir başka tanımda ise Reid, teletıp’ı “Telif hakkı sahibinin izniyle sağlık bilgilerini değiş tokuş etmek ve sağlık hizmetleri sunmak için gelişmiş telekomünikasyon teknolojilerinin kullanımı” olduğunu ifade etmiştir (Reid 1996: 10). Fransız Yüksek Sağlık Otoritesi (HAS) net bir tanımla

teletıpı “bilgi ve iletişim teknolojisi kullanılarak uzaktan gerçekleştirilen tıbbi eylemler” olarak tanımlamaktadır (HAS 2019).

Literatürde teletıp ve telesağlık kelimeleri genellikle birbirleri yerine kullanılan yakın anlamlı kelimelerdir. Sağlık Bilgi Teknolojileri Ulusal Koordinatörlüğü (ONC) bu iki terim arasındaki farkı şöyle açıklamıştır; “Telesağlık, teletipten farklıdır çünkü teletipten *daha geniş bir uzaktan sağlık hizmetleri kapsamına* atıfta bulunur. Teletıp, özellikle uzaktan klinik hizmetleri ifade ederken; telesağlık, klinik hizmetlere ek olarak sağlayıcı eğitimi, idari toplantılar ve sürekli tıp eğitimi gibi uzaktan klinik olmayan hizmetleri ifade edebilir.” (ONC 2019).



Şekil 1. Teletıp Süreç Döngüsü

Kaynak: (Jnr 2020: 132)

Çeşitli tanımların ardından pratikte teletıp uygulamalarının işleyişini şematize ederek gösteren Şekil 1; teletıp süreci döngüsünü göstermektedir. Adım adım belirtilen döngü şekilde görüldüğü üzere birkaç basit aşamadan oluşmakta; hastaların teletıp ile ilgili bilgileri okumasıyla başlayan süreç hekim değerlendirmesi veya bir sonraki randevu kaydı ile son bulmaktadır.

1.2. Teletıp'ın Tarihsel Perspektifi

Uzaktan sağlık hizmetlerinin ilk örneklerinden biri, Avrupa'daki hıyarcıklı veba bölgeleri belirlemek ve başkalarını uyarmak için şenlik ateşlerinin kullanıldığı Orta Çağ'a kadar izlenebilir (Craig ve Patterson 2005:

5). Bir başka örnek ise gemilerin karantinaya alındığını belirlemek ve olası bir hastalığa maruz kalmamak için diğer gemileri uzak durmaları konusunda bayrak kullanılmasıdır (Hernandez 2005: 74). Teletıpın gelişini gösteren ilk önemli dönüm noktası Alexander Graham Bell'in telefonu icadıyla gelmiştir. Telefonu ilk kez çalıştığında Bell, devrilmiş bir bataryadan eline sülfirik asit döküldükten sonra asistanı Watson'dan yardım çağırmaya çalışmıştır. Telefonun tıpta oynayacağı rolün resmi olarak tanınması daha sonra, 1897'de, krup hastalığı olan bir çocuğa teşhis koymak için bir telefon kullanıldığında ve vaka tıp dergisinde rapor edildiğinde gelmiştir (Aronson 1977: 71). 1900'lerin başında, Antarktika'ya tıbbi hizmetler sağlamak için radyo iletişimi kullanılmıştır (Sullivan ve Lugg 1995: 45). Teletıp uygulamalarında bilinen en eski video kullanımı ise 1959'da elektronik cihazların ortaya çıkmasıyla birlikte olmuştur (Breen ve Matusitz 2010: 60). Sağlık hizmetleri için ilk interaktif video sistemi ise 1950'lerin sonlarında Nebraska Psikiyatri Enstitüsü ve 112 mil uzaklıktaki Norfolk Devlet Hastanesi ile çift yönlü bir televizyon sistemi kullanarak telepsikiyatrik konsültasyonlar vasıtasıyla kullanılmıştır (Maheu vd., 2001: 5). 1960'ların sonlarında bir teledermatoloji gösteri projesi, Boston'daki Logan Uluslararası Havalimanı'ndan bir polikliniği Massachusetts General Hospital'a bağlanmıştır. Etkileşimli bir ses-video sistemi kullanan doktorlar, göreceli eritem derecelerini iletmek için gri tonlamalı ekranlar (renksiz) kullanarak hizmetler sunmuştur (Murphy ve Bird 1974: 37).

İskandinavya'da Norveç hükümeti sosyal politikası, tüm vatandaşlarına evrensel sağlık hizmeti sağlama taahhüdünü içermekteydi. Nüfusun büyük kısmı sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere genel olanaklardan uzak bölgelere konumlanan ülkede teletıp hizmetleri 1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başlarında önemli bir alternatif çözüm olarak kullanılmıştır (Darkins vd., 2000: 9).

Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (NASA) teletıpın gelişmesinde merkezi bir rol oynamıştır. Sıfır yerçekiminin astronotların fiziksel durumu üzerindeki etkileri konusunda endişe duyan NASA, uzay görevleri sırasında hayati belirtileri izlemeye duyduğu ihtiyaç sonucu teletıp uygulamalarından faydalanmıştır (Bashshur ve Lovett 1977: 67). Bunun yanında NASA, 1985'te Mexico City'yi vuran yıkıcı depremde gelişmiş teletıp teknolojisinin uygulanmasında da öncü olmuştur (Garshnek ve Burkle 1999: 28). 1985 yılında, SatelLife/HealthNet programı geliştirmekte olan ülkelerde sağlık iletişimi bilgileri ve hizmetleri sunmaya başlamıştır. Bu kapsamda dokuz Afrika ülkesindeki, Filipinler'deki ve Amerika'daki kentsel tıp merkezlerini uzak kliniklere ve uygulayıcılara bağlamıştır (Ferguson vd., 1995: 39). 1997 tarihinde Amerika'da kırsal Medicare yararlanıcılarını kapsamak üzere teletıpın kullanımı kabul edilmiş ve kapsamın ilk 5 yılı için toplam harcamaları sadece 3 milyon dolar olmuştur (Neufeld ve Doarn 2015: 685).

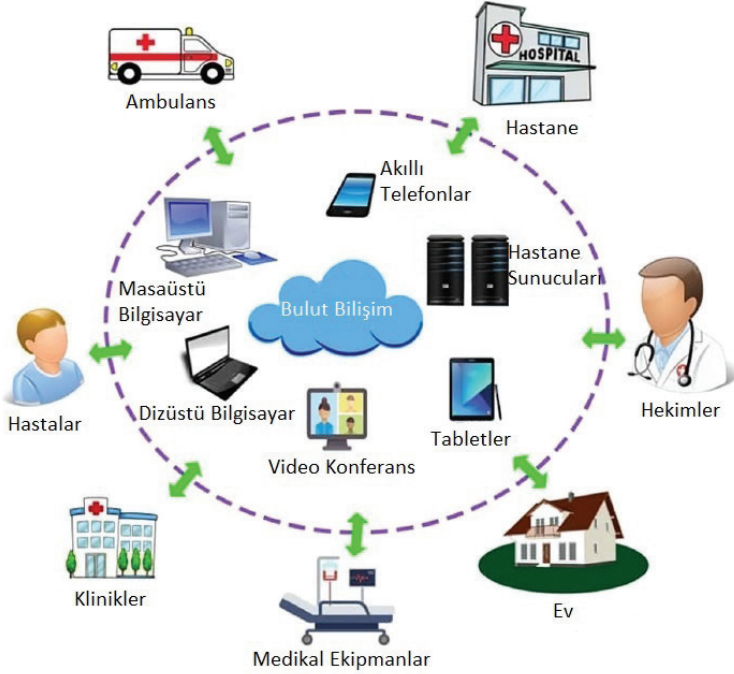
1.3. Dünya’da Teletıp Uygulamaları ve Politikaları

Küresel sağlık sistemi, artan sayıda paydaşları aracılığıyla hem karmaşıklık hem de kapasite açısından büyümektedir. Bu paydaşlar; akademik kurumlar, kalkınma bankaları, çok taraflı kalkınma ajansları, sanayileşmiş ülkelerin kalkınma yardım ajansları ve sivil toplum kuruluşları, uluslararası vakıflar, meslek kuruluşları, kâr amacı gütmeyen özel kuruluşlar, danışmanlık kurumları, sağlık hizmetleri ve bilgi iletişim teknolojileri bileşenleri üreten özel sektör firmaları olarak örneklendirilebilir. Her biri bilgi iletişim teknolojilerinin geliştirilmesinde, yaygınlaştırılmasında ve sağlık hizmetlerinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu paydaşlar sahip oldukları finansman ve uzmanlığın paralelinde küresel çapta gelişime öncülük etmektedirler (Scott 2019: 60).

Dünyanın dört bir yanındaki ekonomiler, hükümetler ve toplumlar dijitalleşirken hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları, işçiler ve hizmetler de çevrimiçi hale gelmektedir. Türkiye’nin de kurucu üyesi olduğu Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü’ne bağlı ülkelerdeki (OECD) çoğu birey artık günlük rutinlerinde dijital teknolojileri kullanmakta ve sağlık hizmetlerinde de aynı düzeyde duyarlılık ve kullanım kolaylığı beklemektedir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları ve politika yapıcılar, artan hasta taleplerini kaliteli bakım ve sürdürülebilir maliyetle karşılamalarına yardımcı olacağı beklentisiyle, dijital teknolojilerin sağladığı yeni bakım modellerini de araştırmaktadır. OECD ülkelerinin çoğu, en azından bir tür teletıp biçimine izin vermektedir; politikalar, izin verilen teletıp türleri, kullanılan finansman ve ödeme planları, kullanılan mesafe ve coğrafi gereksinimler, sağlık çalışanlarının hedef hasta gruplarına katılmaya uygunluğu, entegrasyon ve geleneksel yüz yüze sağlık hizmetleri açısından büyük farklılıklar görülmektedir. Teletıp hizmetlerine artan ilgiye ve artan kullanımına rağmen, bunlar toplam sağlık hizmeti faaliyetinin bir payı olarak sınırlı kalmaktadır. Kısmi olarak bu durum belirsiz politika ortamından kaynaklanmaktadır (OECD 2020: 43).

Günümüzde teletıp; çok sayıda kişi ve kuruluşun deneyimlerini, görüşlerini, algılarını ve ilgi alanlarını temsil etmektedir. Çoğunluğu uzaktan teşhis ve klinik yönetimle ilgili olan operasyonel teletıp hizmetlerinin çoğu sanayileşmiş ülkelerde, özellikle ABD, Kanada, Avustralya ve Birleşik Krallık’ ta bulunmaktadır (Craig ve Patterson 2005: 6). Teletıp konusunda dünyadaki öncü ülke birçok dijital dönüşüm ve teknolojik yenilikte olduğu gibi Amerika Birleşik Devletleri olmuştur. Amerikan Teletıp Derneği 1993 yılında kurulmuş ve 1996 yılında Sağlık Sigortası Taşınabilirlik ve Sorumluluk Yasası (HIPPA) tıbbi bilgilerin kullanımına izin vermek için 1996 yılında yürürlüğe girmiştir. Bu mevzuat dünyada ilk kez yapılmış ve diğer devletlerin model olarak kullandığı en kapsamlı teletıp yasası olarak nitelendirilmektedir (Oh vd., 2015: 241).

Dünyada çeşitli uygulamalara sahip teletıp; mikro ve makro seviyede birçok paydaş, büyük organizasyonlar ve önemli süreçler dahilinde işleyen bir yapıdadır. Sağlık hizmetlerinin sunulmasında tanı, konsültasyon, tedavi ve tavsiye işlemlerine yardımcı olan teletıp uygulamaları bulut bilişim desteğiyle her an her yerde kullanılabilir pozisyona gelmiştir. Veri dosyalarının teslimi, görüntülerin paylaşılması gibi etkileşimler bulut bilişim vasıtasıyla yüksek hız ve kalitede yapılabilmektedir. Şekil 2’de teletıp hizmetlerinin bulut bilişim aracılığıyla etkileşimini temsil etmektedir.



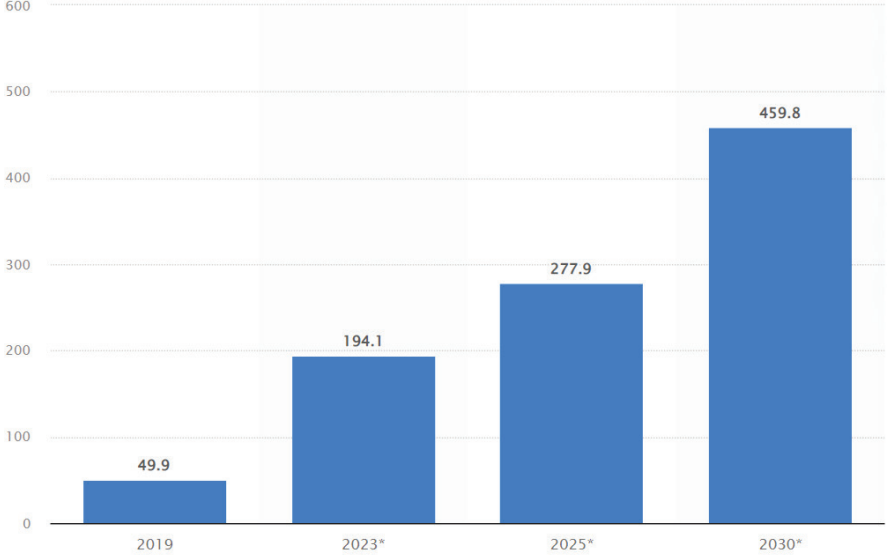
Şekil 2. Bulut bilişime dayalı teletıp hizmetleri

Kaynak: (Kissi vd., 2020: 1868)

Kuzey Amerika, 2020 yılında teletıp pazarındaki en büyük paya sahip olmasıyla ve artan sağlık bilincinin yanında bulut tabanlı teknolojilerin kabulü nedeniyle bu alandaki liderliğini sürdürmesi beklenmektedir. Ayrıca Kuzey Amerika gibi gelişmiş bir bölge, sürekli Ar-Ge girişimleri nedeniyle küresel endüstride maksimum gelir payını oluşturmuştur. Bunun yanında bölgede faaliyet gösteren büyük oyuncuların varlığı pazarın büyümesini hızlandırmaktadır. Özellikle kırsal alanda sağlık yardımına yönelik hızlı talep nedeniyle Asya-Pasifik’in 2021’den 2030’a kadar en yüksek yıllık bileşik büyüme oranını kaydetmesi beklenmektedir. Öte yandan

telekomünikasyona yönelik inovasyon ve gelişimin, yakın gelecekte bu bölgedeki büyümeyi daha da hızlandırması öngörülmektedir (Allied Market Research 2021).

Küresel teletıp pazar büyüklüğünün şekil 3'te belirtildiği üzere 2030 yılında 459,8 milyar dolara ulaşabileceği tahmin edilmektedir.



Şekil 3. Küresel teletıp pazar büyüklüğü tahmini 2019-2030

Kaynak: (Statista 2022)

Pazar ve tüketici verilerinde uzman bir diğer araştırma firması ise teletıp pazar büyüklüğünün 2022 yılındaki 91,2 milyar dolar değerinin, 2030 yılına kadar 380,3 milyar dolara ulaşmasını beklemektedir. Pazarın tahmin süresi boyunca %19,5'lik kazançlı bir yıllık bileşik büyüme oranı ile genişlemesi öngörülmektedir. Pazar büyümesini yönlendiren kilit faktörler arasında kronik hastalıkların artan yaygınlığı, yaşlanan nüfus, tele sağlık alımı ve bakım maliyetlerinin düşürülmesine yönelik artan talep yer almaktadır. SOC Telemed adlı teletıp firması 2021'in 3. çeyreğinde sistem genelinde toplam 140.743 danışmanlık bildirmiş ve bu oran yıldan yıla yaklaşık %76 artış göstermiştir (Research and Markets 2022). Teleradyoloji segmenti ise 2021'de teletıp pazar payından %24,05'ten fazla pay alarak en büyük gelir payını oluşturmuştur. Bunun nedeni, görüntüleme uygulamalarındaki artış, sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından teleradyoloji iş akışının benimsenmesi, radyoloji alt segmentlerinde hizmet tekliflerinin genişletilmesi gibi faktörler olarak sıralanmaktadır (Grand View Research 2022).

Teletıp endüstrisindeki gelişmeler, dünya genelinde sağlık hizmetle-

rini herkes için daha erişilebilir hale getirmiştir. Artan teletıp ziyaretleri radyoloji, kardiyoloji ve diğer çeşitli alanlardaki genişleme teletıp uygulamalarının gelişmesinde itici bir güç olarak ortaya çıkmıştır. Pazar; çeşitli girişim ve fonların sayısının artması ile giderek daha rekabetçi hale gelmektedir. Bu duruma örnek olarak Mayıs 2019 da bir start-up olarak ortaya çıkan Cirrus MD isimli teletıp firmasının 15 milyon dolar yatırım alması gösterilebilir (Fortune Business Insights 2021).

1.4. Türkiye’de Teletıp Uygulamaları ve Politikaları

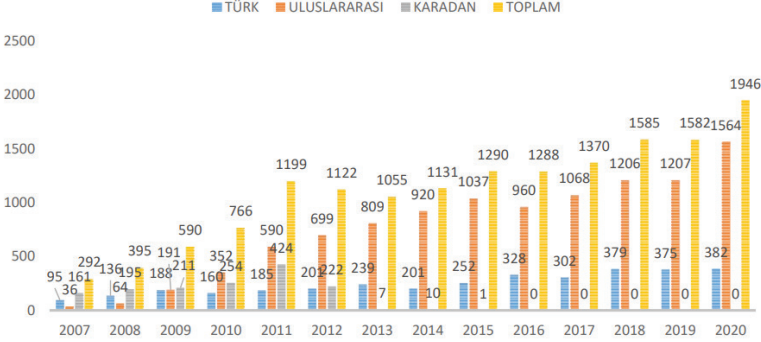
Türkiye’nin teletıp uygulamalarıyla etkileşimi 2004 yılında “Türkiye Sağlık Bilgi Sistemi Eylem Planı” ile başlamıştır. Bu planda eğitim ve yönetim gibi alanların yanında; sağlık hizmetlerine erişim yaşanan bölgelerde, afet koşullarında ve özel uzmanlık gerektiren durumlar için teletıp uygulamalarının yaygınlaştırılması hedeflenmiştir. Sağlık Bakanlığı planında dünyadaki uygulamaların incelenmesi ve bu paralelde öneriler hazırlanması için TÜBİTAK’ı koordinatör kuruluş olarak belirlemiştir. Planın amaçları ise şu şekilde sıralanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2004):

- Ülkemizde teletıp konusunda bugüne kadar yapılan çalışmaları belirlemek,
- Dünyada teletıp konusunda bugüne kadar yapılan çalışmaları belirlemek,
- Ülkemiz teletıp önceliklerini belirlemek,
- Teletıp konusunda orta ve uzun vadede ülkede yapılabilecekleri alternatif öneriler şeklinde ortaya koymak,
- Bu alternatif önerilerin gerçekleştirilebilmesi için gereken alt yapı çalışması vb. gereksinimleri belirlemektir.

2006 yılında Devlet Planlama Teşkilatı tarafından yayınlanan “Bilgi Toplumu Stratejisi Eylem Planı (2006-2010)” ile teletıp uygulamaları ile teşhis, tedavi ve sağlık danışmanlığı hizmetlerinin sunulması planlanmıştır. 2007 yılında ise tele-patoloji ve tele-radyoloji, tele-EKG servisleri kurulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı 2006). 2022 yılı mayıs ayı itibarıyla tele-radyoloji sistemine 2092 adet hastane entegre durumdadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022).

2006 yılından beri Uzaktan Sağlık Eğitim Sistemi vasıtasıyla Sağlık Bakanlığı personeline hizmet içi eğitimler hizmeti sunulmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020a). Sağlık hizmeti sağlayıcılarının ve hizmet alanların sağlık verilerine ulaşabildiği e-nabız uygulaması ise 2015 yılında itibarıyla kullanıma açılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020b). Ülkemizde teletıp uygulamaları daha çok sağlık profesyonelleri ile iş birliği yaparak hizmet veren özel girişimlerin vasıtasıyla uygulanmakta olup, T.C. Sağlık

Bakanlığı Hudut ve Sahiller Genel Müdürlüğüne bünyesinde kurulan Tele Sağlık Birimi 2006 yılından beri “seyir halindeki Türk, yabancı hava ve deniz araçları yetkili personeline her türlü sağlık ve/veya hastalık ile ilgili soru ve sorunlarında danışmanlık hizmeti” vermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2015). Şekil 4’te Tele Sağlık Baştabipliği adı altında verilen teletıp hizmetlerinin 2007-2020 yıllarını kapsayan istatistikleri belirtilmiştir.



Şekil 4. Tele Sağlık Baştabipliği Alınan Çağrı Sayıları ve Bölgeleri

Kaynak: (Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü 2020).

Bunun yanında Sağlık Bakanlığına bağlı radyologların iş yükü dağıtımını dengelemek ve hastalara daha hızlı rapor vermek amacıyla teletıp uygulamaları kullanılmaktadır. (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022). Sağlık Bakan Yardımcısı Dr. Şuayip Birinci’ nin ifadeleriyle; tıbbi görüntüleri ve radyolojik raporların toplandığı Teletıp Sistemi ile %17’lik bir tasarruf sağlanmıştır (Sağlık Aktüel 2019). Pandemi döneminde İstanbul Sağlık Müdürlüğü, pandemi şartlarında Korona Virüs Online Destek Ruhsal Destek Programını hayata geçirmiştir. (Sağlık Bakanlığı 2021). Sağlık Bakanlığının kamu hastanelerinde teletıpın kullanım alanını genişletmek amacıyla yayınladığı 07/10/2020 tarihli genelgesiyle birlikte teknik çalışmalar tamamlanarak ve randevu cetvelleri hazırlanarak çeşitli branşlarda teletıp kullanımına ülkemiz genelinde başlanmıştır. 10.02.2022 tarihinde ise Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Uzaktan Sağlık Hizmetinin Sunulmasına Dair Yönetmelik resmî gazetede yayınlanmıştır. Yönetmelikle beraber sağlık hizmeti sunumunun coğrafya ve mekanlardan bağımsız şekilde modern tıbbi teknoloji beraberinde sunulmasına, uzaktan sağlık hizmetlerinin kapsamına, hizmet verecek tesislere izin verilmesine, sistemin geliştirilmesine, tescil durumuna ve denetlenmesine dair usul ve esaslar belirtilmiştir. Teletıp uygulamaları için altyapı ve donanımın ilgili sağlık işletmesi tarafından sağlanması, ilgili kriterlerin ise Sağlık Bakanlığı tarafından belirleneceği ifade edilmiştir (Sağlık Bakanlığı 2022).

Ülkemizde teletıp hizmeti sunan özel sektör girişimleri de bulunmaktadır. 2016 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Çekirdek girişimi olarak yola çıkan Bulut Klinik; 2022 yılı itibarıyla 6 binden fazla hekimle ve 1,5 milyondan fazla hastayla etkileşim kurmuş durumdadır (Bulut Klinik 2022). Türkiye'nin ilk sesli mobil sağlık asistanı olarak lanse edilen mobil sağlık girişimi Albert Health ise İngiltere Ulusal Sağlık Hizmetleri (NHS) ile pilot çalışmalara başlamakta ve ülkemizin önde gelen ilaç firmalarıyla iş birliği yaparak hizmet sunmaktadır (Acıbadem Kuluçka Merkezi 2021).

1.5. Avantaj ve Dezavantajlarıyla Teletıp

Teletıp; erişim, kalite, verimlilik ve maliyet etkinliğini artırarak dünya çapında klinik yönetimi ve sağlık hizmetlerinin sunumunu iyileştirmenin yanı sıra tanıların değişkenliğini azaltmak için büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle sağlık hizmeti sunucuları ve hastalar arasındaki mesafe ve zaman engellerini ortadan kaldırdığı için, geleneksel olarak yetersiz hizmet alan topluluklara yani uzak veya kırsal alanlarda az sayıda sağlık hizmeti ve personeli bulunan kişilere yardımcı olabilir (Craig ve Patterson 2005: 8).

Teletıp, mevcut sağlık çalışanlarının becerilerini yükseltme görevini mümkün kılan en son sağlık bilgilerine kolay, küresel erişim sağlar. Bunun yanında teletıp, ulusal sağlığı iyileştirmek için tüm sistemin kapasitesini yükseltir. Bazı durumlarda, doktorlar ve diğer sağlık çalışanları arasında konsültasyonlar ve ikinci görüşleri de mümkün kılar (Katzenstein vd., 2012: 53). Bu durum sağlık profesyonellerinin hatalı uygulama riskini azaltmaktır. Teletıp, deneyimsiz veya daha az bilgili sağlık profesyonellerin uzmanlarla görüşmesini kolaylaştırarak, yanlış teşhis ve/veya tedavi olasılığını azaltarak hatalı uygulamaya maruz kalmayı azaltır (Baquet 1997: 4).

Teletıp çözümleri doktorlara sağlık hizmetlerinin sunumunda önemli ölçüde yardımcı olacak kolaylıklar sağlamaktadır. Ancak Yapay Zekâ ile birleştirildiğinde daha da etkili hale gelebilir. Doktorların iş yüklerini azaltarak ve iş memnuniyetini artırarak temel görevleri basitleştirebilir. Uygulamalar, randevunun sorunsuz çalışmasını sağlamak için verileri zamanında ve yüksek kalitede aktarır. Doktorların, herhangi bir anormallik için hastanın sağlığını ve muayenelerini daha titiz bir şekilde incelemesini sağlayacaktır. Hastalar, bir doktorun mevcut zaman dilimlerinin yanı sıra yaklaşan randevularını ve onları yeniden planlama pozisyonunu görmeye teşvik edilir. Sağlık hizmetleri analitiği, genellikle toplanan verilerle etkileşim kurmak ve bunları bir kullanıcı arabiriminden görüntülemek için kullanılır. Uzun vadede, depola ve ilet yaklaşımları, daha iyi zaman ve maliyet kullanımı anlamına gelir (Salehahmadi ve Hajialiasghari 2013: 18). Teletıp uygulamalarında hastaların doktorlarını derecelendirme

ve karşılaştırma yeteneği, herhangi bir teletıp uygulamasının önemli bir özelliğidir. Hasta geri bildirimi, kalite yönetiminin ve mesleki gelişimin önemli bir parçası olarak kabul edilir. Ayrıca, birçok yeni hastanın ihtiyaçlarına en uygun uzman doktoru bulmasına yardımcı olacaktır (Pooni vd., 2022: 244).

Geleneksel tedavi yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında, teletıp kullanımının birçok olası dezavantajı ortaya çıkabilmektedir. Geleneksel sağlık hizmetlerine göre minimal işlevler için sağlık sistemini tamamlar. Hasta bir kamu açısından veya şifrelenmemiş bir kanaldan teletıp'a bağlanırsa, hastanın tıbbi verilerinin hacklenmesi konusunda ciddi problemler oluşabilir. Bir kişinin acil bakıma ihtiyacı olduğunda esas olarak bir doktorun hayat kurtaran bakımı veya laboratuvar testlerini uzaktan sağlayamaması nedeniyle işlemlerin ertelenmesine neden olabilir. Sağlık profesyonellerinin konum farklılıkları paralelinde ülke veya eyaletlere göre değişen tabii oldukları kural ve yasalar sonucu, ruhsatlı oldukları eyalete ve hastanın ikamet ettiği eyalete bağlı olarak eyalet sınırlarının ötesinde hekimlik yapamazlar (Haleem vd., 2021: 4).

Bir teletıp sisteminin geliştirilmesi veya sürdürülmesinin önündeki başlıca engeller telekomünikasyon maliyetleri ve altyapı eksikliği, doktor katılımı, karlılık ve sorumlulukla ilgili endişeler ve değişime karşı iç destek ve direnç eksikliği olarak sıralanabilir (Welsh 2002: 5). Bunun yanında teletıp uygulamaları hasta kayıtlarının oluşturulmasını ve bu kayıtlara erişimin genişletilmesini içerdiğinden, gizlilik başka bir endişe konusudur. Sağlık hizmeti tüketicileri, özel tıbbi bilgilerin açığa çıkmasından korkmaktadır. Bu, hastaların teletıp uygulamalarına güvenmemesine neden olur ve kullanımını caydırabilir (Zeren 1998: 15).

1.6. Teletıp Uygulamalarında Hukuksal Mevzuatlar, Etik, Gizlilik ve Veri Güvenliği

Teletıp, OECD ülkelerinin büyük çoğunluğunda kullanılmaktadır, ancak çoğu ülkede özellikle teletıp kullanımıyla ilgili ulusal mevzuat, strateji veya politika bulunmamaktadır. Bazı ülkelerde, özerk toplulukların teletıp hizmetlerinden sorumlu olduğu İspanya'da örneği gibi, bölgesel bir görev olarak kabul edildiğinden teletıp kullanımına ilişkin ulusal mevzuat, strateji veya politika yoktur. Avustralya, Kanada, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri de bazı düzenleyici yetkileri bölgelere (iller ve eyaletler) devretmektedir, ancak bununla birlikte ulusal düzenlemeleri ve stratejileri de bulunmaktadır. Avusturya, Slovenya ve İsveç gibi diğer ülkeler, özellikle teletıp konusunda herhangi bir ulusal mevzuata, stratejiye veya politikaya sahip değildir, ancak daha geniş sağlık hizmetleri yasaları kapsamında teletıp hizmetlerine izin vermektedir. Benzer şekilde, Hollanda, Finlandiya, İzlanda ve Norveç'in teletıp kullanımına ilişkin ulusal stratejileri ve politi-

kaları vardır, ancak yasal olarak teletıp, sağlık hizmeti sunmanın başka bir yolunu (“teletıp ilacıdır” yaklaşımı) olarak kabul eder ve bu nedenle genel sağlık hizmetleri mevzuatıyla düzenlenir (OECD 2020: 13).

1.6.1. Hukuksal Mevzuatlar

Uluslararası standartların eksikliği, uzaktan hizmetlere uygulanabilir yasal hükümlerin yetersizliği ile birlikte, günlük uygulamada telesağlığın etkili bir şekilde yayılmasının önündeki en büyük engellerden biri olarak tanımlanmıştır (Palmer vd., 2009: 13). Bu nedenle, 2008 yılında Avrupa Komisyonu, en iyi uygulamaları toplamayı ve Avrupa çapında en değerli uzaktan bakım deneyimlerini paylaşmayı amaçlayan uluslararası bir platform olan ‘TeleSCoPE’ projesini ortaya koymuş ve uzaktan bakıma yüksek kalite sağlamak için teknik parametreler sağlamak amacıyla oluşturulmuş bir hukuk aracı olan ‘Avrupa için Telesağlık Hizmetleri Uygulama Kuralları’ (kısaca Telesağlık Kodu) yayınlanmıştır. Telesağlık Koduna göre; uzaktan hizmetlerin doğru yönetimi, yönetiminde yer alan profesyoneller, yani doktorlar, hemşireler ve özel hizmet sağlayıcılar arasında kesin bir görev dağılımını gerektirir. Telesağlık Kodunun temel amacı; hizmetlerinin geliştirilmesi ve uygulanması, kullanıcıların ve sağlık profesyonellerinin oluşuma katılımını teşvik etmektir (Paraciani vd., 2017: 297).

Avrupa Birliği hukuksal mevzuatlarından farklı olarak ülkemizde teletıp uygulamaları, tüketici işlemi kapsamında bulunmaktadır. Buna göre teletıp uygulamalarıyla sağlık hizmetlerinin sunumunda taraflar arasında mesafeli hizmet sözleşmesi mevcuttur. Hasta ile sağlık profesyoneli arasında kurulan esas sözleşme ise vekâlet sözleşmesi olup; kamu hastanesinde görevli doktor ve hasta arasında sözleşme ilişkisi bulunmadığını, hastane ile hasta arasında idare hukuku ilişkisinin olduğunu belirtmek gerekir. Hasta ve doktor ilişkisinde var olan sözleşmelerde, vekil durumuna geçen profesyoneller tıbbi standartlara çerçevesinde teletıp uygulamasına konu olan edimi yerine getirmekle yükümlüdür (Çavdar 2022: 781).

Ülkemizde teletıpın hukuksal yönü ile ilgili birçok soru hukuksal zeminde cevaplandırılmamaktaydı. Bu sorular; Hekimin bilgi verme sorumluluğunun şartları nelerdir? Denetleme nasıl yapılacaktır? Teletıp yoluyla verilebilir hizmetler nelerdir? Kişisel verilerin korunması konusunda sorumluluk kimde olacak? Kimliği doğrulama işlemi nasıl yapılacaktır? ve en önemli soru “hekimin bizzat muayene yükümlülüğü kalktı mı? şeklinde ifade edilmekteydi. Pandemi şartlarının tecrübesiyle birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı’nın Şubat 2022 tarihinde çıkardığı “Uzaktan Sağlık Hizmetinin Sunulmasına Dair Yönetmelik” (EK-1) ile beraber hukuksal açıdan birçok sorunun cevabının verilmesi amaçlanmıştır. Bu yönetmelikle birlikte bazı standartları ve çerçevesi belirlenen teletıp uygulamalarının gelişme göstereceği ve bakanlık tarafından teşvik edileceği düşünülmektedir.

1.6.2. Etik

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte yeni bakım uygulamaları ortaya çıkmaya devam ederken, hekimlerin temel etik sorumlulukları gereği tıbbi uygulamalar; hasta ile hekim arasında “güven sözleşmesi” üzerine kurulmuş ahlaki bir faaliyet olarak nitelendirilmektedir (Pellegrino 2002: 379). Dünya Tıp Derneği (WMA) 2018 yılı Ekim ayında teletıp etiğine ilişkin yayınladığı bildirisiyle hekimlerin teletıp uygulamalarını kullanırken uyması gereken etik yönergeleri belirtmiştir (WMA 2018):

1. Hasta-hekim ilişkisi, kişisel bir muayeneye ve hastanın tıbbi geçmişine ilişkin yeterli bilgiye dayanmalıdır. Teletıp, öncelikle bir doktorun fiziksel olarak güvenli ve kabul edilebilir bir süre içinde bulunmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Ayrıca, güvenli ve etkili olduğu kanıtlanan ilk tedaviden sonra kronik durumların yönetiminde veya takipte kullanılabilir.

2. Hasta-hekim ilişkisi karşılıklı güven ve saygıya dayalı olmalıdır. Bu nedenle teletıp kullanıldığında hekim ve hastanın birbirini güvenilir bir şekilde tanımlayabilmesi önemlidir. Farklı yetki alanları içinde veya arasında iki veya daha fazla profesyonel arasında konsültasyon yapılması durumunda, hastanın bakımı ve uzak tıbbi ekiple koordinasyonundan birincil hekim sorumlu olmaya devam eder.

3. Hekim, hasta mahremiyetinin ve veri bütünlüğünün tehlikeye atılmamasını sağlamayı amaçlamalıdır. Bir teletıp konsültasyonu sırasında elde edilen veriler, yerel mevzuata uygun olarak uygun ve güncel güvenlik önlemleri yoluyla yetkisiz erişimi ve tanımlanabilir hasta bilgilerinin ihlallerini önlemek için güvence altına alınmalıdır. Elektronik bilgi aktarımı da yetkisiz erişime karşı korunmalıdır.

4. Uygun bilgilendirilmiş onam, teletıp ziyaretinin ayırt edici özelliklerine ilişkin tüm gerekli bilgilerin, aşağıdakiler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, hastalara tam olarak açıklanmasını gerektirir:

- Teletıpın nasıl çalıştığını açıklayan,
- Randevu nasıl alınır,
- Mahremiyet kaygısı,
- Gizlilik ihlalleri de dahil olmak üzere teknolojik başarısızlık olasılığı,
- Sanal ziyaretler sırasında iletişim için protokoller,
- Hastanın seçimlerini etkilemeden, açık ve anlaşılır bir şekilde politikaları reçete etmek ve diğer sağlık çalışanları ile bakımı koordine etmek.

5. Doktorlar, belirli teletıp teknolojilerinin hastalar için satın alınabilir olmayabileceğini ve dolayısıyla erişimi engelleyebileceğini bilmelidir. Teletıpa eşit olmayan erişim, yoksullar ve zenginler arasındaki sağlık sonuçları farkını daha da genişletebilir.

6. Bir hekim, ülkenin yasal veya etik çerçevesini ihlal ediyorsa teletıpta yer almamalıdır.

7. Teletıp, 7/24 sanal kullanılabilirlik nedeniyle doktor gizliliğini potansiyel olarak ihlal edebilir. Hekimin hastaları uygunluk durumu hakkında bilgilendirmesi ve erişilemeyen durumlarda acil servis gibi hizmetleri önermesi gerekir.

8. Doktor, yüz yüze konsültasyona karşı teletıpın uygun olup olmadığına karar verirken mesleki özerkliğini kullanmalıdır.

9. Bir doktor, kullanılacak teletıp platformunu seçerken özerklik ve takdir yetkisini kullanmalıdır.

10. Teletıp kullanarak tavsiyesi istenen bir hekim, izlenebilirliği sağlamak için verdiği tavsiyenin yanı sıra aldığı ve tavsiyenin dayandığı bilgilerin ayrıntılı bir kaydını tutmalıdır.

11. Teletıp kullanımına karar verirse, kullanıcıların (hastalar ve sağlık profesyonelleri) gerekli telekomünikasyon sistemini kullanabilmesi sağlanmalıdır.

12. Hekim, hastanın verilen tavsiye ve tedavi önerilerini anladığından emin olmaya çalışmalı ve bakımın sürekliliğini sağlamak için mümkün olduğunca adımlar atmalıdır.

13. Hastaya verilen tedavi, diğer karar ve önerilerden başka bir hekimden görüş veya ikinci görüş isteyen hekim sorumludur.

14. Hekim, hasta ile telekomünikasyon yoluyla iletişim kurduğunda ortaya çıkabilecek özel güçlükleri ve belirsizlikleri bilmeli ve bunlara saygı göstermelidir. Bir doktor, hastanın yararına olduğuna inandığında doğrudan hasta-doktor temasını önermeye hazır olmalıdır.

15. Doktorlar teletıp uygulamalarını yalnızca, çalışma izninin olduğu ülkelerde/bölgelerde yapmalıdır. Yargılar arası konsültasyonlara yalnızca iki doktor arasında izin verilmelidir.

16. Hekimler, tıbbi tazminat kapsamının teletıp kapsamını içermesini sağlamalıdır.

17. Teletıp prosedürleri sırasında hasta güvenliğini ve mümkün olan en iyi teşhis ve tedavi uygulamalarını sağlamak için sağlık hizmeti kalite değerlendirme önlemleri düzenli olarak kullanılmalıdır. Teletıp hizmetlerinin sunumu, hasta güvenliğini, bakım kalitesini ve olumlu sağlık so-

nuçlarını sağlamak için mevcut oldukları ölçüde kanıta dayalı uygulama kılavuzlarını takip etmelidir. Tüm sağlık bakım müdahaleleri gibi, teletıp da etkinliği, verimliliği, güvenliği, uygulanabilirliği ve maliyet etkinliği açısından test edilmelidir.

18. Acil durumlarda teletıp olanakları ve zayıflıkları gerektiği gibi belirlenmelidir. Acil bir durumda teletıp kullanılması gerekiyorsa, tavsiye ve tedavi önerileri hastanın tıbbi durumunun ciddiyetinden ve hastayla birlikte olan kişilerin yetkinliğinden etkilenir. Teletıp hizmetleri sunan kuruluşlar, acil servisler için sevkler için protokoller oluşturmalarıdır.

1.6.3. Gizlilik

Gizlilik ve mahremiyeti koruma yükümlülükleri en az hastane ve ofis ortamlarında olduğu gibi teletıp uygulamaları için de olması gereken unsurlardır. Belirli sorumluluklar, teletıp etkileşimlerinin olduğu süre boyunca değişiklik göstermektedir. Bu nedenle teletıp hizmet sunucularının, kullanıcıların kendilerinden hangi bilgilerin toplandığını ve bu bilgilerin nasıl kullanılacağını açıkladıkları gizlilik politikalarını yayınlamaları gerekmektedir (Rippen ve Risk 2000: 1).

Teletıp aracılığıyla klinik hizmetler sunan doktorlar, güvenli gizlilik uygulamalarına kendileri uymalı ve iş birliği yaptıkları uzak web sitelerindeki sağlık hizmeti profesyonellerinin de aynı şekilde davrandığından emin olmalıdır. Ayrıca, birlikte çalıştıkları teletıp hizmetlerinin yetkisiz erişimi önlemek ve hasta bilgilerinin güvenliğini ve bütünlüğünü korumak için uygun protokollere sahip olduğundan emin olmalıdırlar. Doktorlar, teletıp hastalarını veya vekillerini veri güvenliği ve erişim sorunlarının ortaya çıkabileceği konusunda uyarmalı ve gizli bilgileri korumak için atılan adımlar hakkında onları bilgilendirmelidir (Chaet vd., 2017: 1138).

1.6.4. Veri Güvenliği

Elektronik bilgilerin güvenliği; sağlık hizmeti sağlayıcıları, sağlık hizmeti kurumları ve sağlık planları dahil olmak üzere tüm kuruluşlar için en önemli madde olmalıdır. Güvenlik; verilerin şifrelemesi, kimlik doğrulama, güvenlik duvarları, elektronik imzalar ve bu verilere yalnızca yetkili personelin erişimine izin veren diğer yöntemlerle korunması anlamına gelmektedir. Güvenlik ayrıca, depolama alanındaki bilgileri koruyan alarmlar, standart anahtar kilitleri ve korumalar gibi elektronik olmayan sistemleri de içermektedir (Maheu vd., 2001: 154).

Teletıp uygulamalarının Avrupa Birliği'ne üye ülkeler arasında kullanımının artmasıyla birlikte; bireysel hastalarla ilgili çeşitli tıbbi, fizyolojik ve günlük bilgilerin dijital olarak toplanması ve saklanması önemli bir gündem oluşturmuştur. Verilerin dijital ortamda saklanması sonucu, gelecekteki verilere göre çok daha savunmasız hale geldiği görülmektedir. Bu

durumların yarattığı endişe sonucu Avrupa Birliği kişisel verilerin korunmasına ve bu tür verilerin serbest dolaşımına ilişkin Genel Veri Koruma Yönetmeliği adı altında 2016/679 sayılı tüzüğü kabul etmiştir (Avrupa Birliği 2016).

Güvenlik uygulamalarında çeşitli regülasyonlar yapmak ve sistemleri geliştirmek; riskin yönetilmesine yardımcı olsa dahi riski tamamen ortadan kaldırmaz. Konunun uzmanları, ellerinde bulunan verilere yönelik tehditleri göz önünde bulundurarak ve yeterli bir güvenlik seviyesi oluşturmaya odaklanarak güvenlik ihtiyaç ve problemlerini gidermek için sürekli gelişim göstermelidir. Bu noktada verilerin korunmasıyla ilgili kanun ve yönetmeliklerin çizdiği çerçeve önemli bir dayanak oluşturmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Şubat 2022 tarihinde çıkardığı Uzaktan Sağlık Hizmetinin Sunulmasına Dair Yönetmelik kapsamında kişisel verilerin güvenliği ile ilgili düzenlemeler; 9. maddenin 1. fıkrası g bendi, kişisel verilerin korunması başlıklı 12.madde, 13.madde 1. Fıkrası, 14.madde 1.fıkra h bendi ve 18.madde 1.fıkra ile belirtilmiştir (EK-1).

1.7. Teletıpda Malpraktis

Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu hakkında yayınlanan yönetmelikle birlikte teletıp uygulamalarının kullanımında taraflar, yani sağlık profesyonelleri ile hasta arasındaki uyuşmazlıkların akıbeti ile ilgili herhangi bir maddeye yer verilmemiştir. Bu bilgi dahilinde yüz yüze uygulamalarda malpraktis ile ilgili tabi olunan mevzuatların teletıp uygulamalarında da geçerli olduğu sonucu çıkarılabilir.

Uzaktan sağlık hizmetlerinin sunulmasında en çok endişe edilen konulardan bir tanesi, hasta ve uygulayıcı arasında yüz yüze temasın olmamasıdır. Geleneksel olarak yüz yüze muayene yapan ve muayeneleri için fiziksel temas gerekli olan pratisyenler, hastaları uzaktan muayene ederken en büyük risk altında olanlardır. Bu risk, teknoloji kullanılarak yapılan uzaktan konsültasyonlar sırasında hastanın yanında başka bir profesyonelin bulunmasıyla azaltılabilir. Hastanın yanında başka bir profesyonel mevcut olsa bile, herhangi bir problemin mevcut olduğu durumda uzaktan tedavinin etkinliğini kanıtlama yükü, yönlendiren uzmana düşer (Maheu vd., 2001: 199).

Teletıp uygulamaları dahilinde teknik problem olarak ekipman arızaları birtakım komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Konsültasyon sırasında oluşabilecek problemlere karşı emniyet prosedürleri planlanarak, hataların önlenmesi amaçlanmalıdır. Bunun yanında, hasta veya sağlık profesyoneli tarafından teknoloji konusunda bilgi eksikliği veya eğitim eksikliği, potansiyel olarak tıbbi hatalara veya bakımda değişikliğe neden olabilir. Bu paralelde sağlık profesyonellerine teletıp uygulamaları hakkında verilecek eğitimler, potansiyel tıbbi hataların önlenmesine yardımcı olacaktır.

Teletıp uygulamalarının vasıtasıyla ortaya çıkan malpraktis; gerekli bilgilendirmelerin hastalara aktarılmaması, hatalı teşhis konulması, gerekli tetkiklerin talep edilmemesi, yüz yüze tedavi gerekliliğine rağmen doktorun teletıp vasıtasıyla teşhis ve tedavide bulunması vb. durumlarda olabilir. Ülkemizdeki kanunlar çerçevesinde, hekimin çalıştığı kuruma göre tıbbi hata konusunda sorumlulukları değişebilmektedir. Kamu hastanesinde görev yapan doktorun teletıp vasıtasıyla hizmet sunumu yaparken hatalı tıbbi müdahalesi ile hastanın zarar görmesi sonucu, sorumluluk kamu tüzel kişiliğine yani hastaneye ait olur. Özel bir hastanede görev yapan doktor tarafından teletıp vasıtasıyla hatalı tıbbi müdahalenin sonucunda ise; özel hastane işleteni sözleşme gereği, hekim ise haksız fiil hükümleri gereği sorumlu olmaktadır (Çavdar 2022: 782).

SONUÇ

Sürekli gelişen teknolojiye paralel olarak değişen yaşam standartları ve birey tercihleri çerçevesinden bakıldığında sağlık sektöründeki problemlere yönelik üretilebilecek çözümlerin başarısının çağın gereksinimlerine uygun, sürdürülebilir uygulamalarla ve uzun vadeli planlamalarla birlikte efektif olacağı görülmektedir. Bu noktada dünyanın farklı yerlerinde başarılı olmuş uygulamaları ülkemizde hayata geçirmek toplum sağlığına ve sağlık sisteminizin işleyişine katkıda bulunması açısından önemli bir yere sahiptir. 10.02.2022 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Uzaktan Sağlık Hizmetinin Sunulmasına Dair Yönetmelik, ülkemizde teletıp uygulamalarının geleceği açısından önemli bir adım olarak görünmektedir. Bu bilgiler ışığında konunun muhatapları ve araştırmacılara şu öneriler sunulabilir;

- İşbaşındaki sağlık profesyonellerine teletıp uygulamalarının kullanımının ve avantajlarının aktarılacağı eğitimlerin planlanması, kişilerin konuyla ilgili önyargılarının pozitif bir bakış açısına evrilmesine yardımcı olacaktır.
- Sağlık Profesyonellerinin teletıp uygulamalarıyla etkileşimi güçlendirmek adına eğitim-öğretim sürecinde müfredatlarına teknolojinin kullanımı ile ilgili derslerin yerleştirilmesi; işbaşı uygulamaları için gerekli altyapının sağlanmasına faydalı olabilecektir.
- Sağlık yöneticilerinin teletıp uygulamalarının kullanılması yönünde vereceği teşvikler, sağlık profesyonellerinin uygulamaları benimsemesi ve kullanması açısından önem arz edecektir.
- Sağlık sistemine sorunsuz şekilde entegre edilecek ve hatasız işleyecek teletıp uygulamaları, kullanıcı deneyimlerinin negatif etkilenmesini engelleyecektir.
- Sağlık profesyonelleriyle empati kurularak oluşturulacak uygulama-

malar, kişilerin teletıp uygulamalarını kullanmada motivasyonunu güçlendirecektir.

- Sağlık profesyonellerinin çalışma koşullarının teletıp uygulamaları ile entegre olacak şekilde düzenlenmesi, çalışanların uygulamaları tercih etmesini sağlayabilecektir.

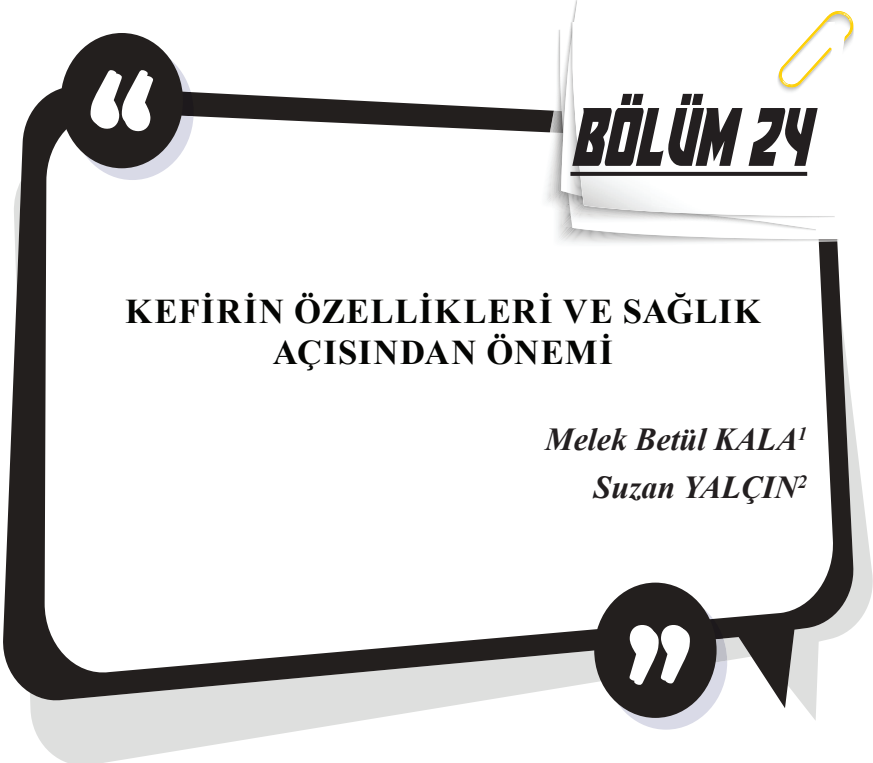
KAYNAKÇA

1. Chaet Danielle, Clearfield Ron, Sabin James, and Skimming Kathryn (2017). "Ethical Practice in Telehealth and Telemedicine". *Journal of General Internal Medicine*, 32(10), 1136-1140.
2. Craig John and Petterson Victor (2005). "Introduction to the Practice of Telemedicine". *Journal of Telemedicine and Telecare*, 11(1), 3-9.
3. Çavdar, Pelin (2022). "Türk Hukuku ve Avrupa Birliği Direktifleri Işığında TeleTıp". *Selçuk Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, 30(2), 755-785
4. Darkins Adam William and Cary Margaret (2000). *Telemedicine and Telehealth: Principles, Policies, Performances and Pitfalls*. Springer Publishing Company.
5. Ferguson Earl, Doarn Charles and Scott John (1995). "Survey of Global Telemedicine". *Journal of Medical Systems*, 19(1), 35-46.
6. Fortune Business Insights (2021). "Telemedicine Market Research Report". Erişim: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/telemedicine-market-101067> (Erişim Tarihi: 22 Haziran 2022)
7. Garshnek Victoria and Burkle Frederick (1999)." Applications of Telemedicine and Telecommunications to Disaster Medicine: historical and future Perspectives." *Journal of the American Medical Informatics Association*, 6(1), 26-37.
8. Grand View Research (2022). *Telemedicine Market Size, Share & Trends Analysis Report By Component (Products, Services), By End User (Patients, Providers), By Application, By Modality, By Delivery Mode, By Facility, And By Segment Forecasts, 2022 – 2030* Erişim: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/telemedicine-industry> (Erişim Tarihi: 22 Haziran 2022)
9. Haleem Abid, Javaid Mohd, Singh Ravi & Suman Rajiv (2021). "Telemedicine for Healthcare: Capabilities, Features, Barriers, and Applications" *Sensors International*, 2, 100117,1-12.
10. Hanson, Deborah Dawn (2007). *An examination of providers' expectations and satisfaction with use of telemedicine in Georgia and Nebraska* (Doctoral dissertation).
11. Hernandez, Neli (2005). *Telemedicine and the future of telemedicine*. *AMT Events*, 22(2), 74
12. Jnr, Bokolo Anthony (2020). "Use of Telemedicine and Virtual care for Remote Treatment in Response to COVID-19 Pandemic". *Journal of Medical Systems*, 44(7), 1-9.
13. Katzenstein, James, Yrle, Augusta, Chrispin, Barbara, Hartman, Sandra, andLundberg, Olof (2012). *Telemedicine: an Innovative Technique in Healthcare Delivery*. *Academy of Health Care Management Journal*, 8,49- 65.

14. Kissi Jonathathan, Dai Baozhen, Dogbe Courage, Banahene Jonathan and Ernest Oyeh (2020). "Predictive Factors of Physicians' Satisfaction with Telemedicine Services Acceptance". *Health Informatics Journal*, 26(3), 1866-1880.
15. Maheu Marlene, Allen Ace and Whitten Pamela (2001). *E-Health, Telehealth, and Telemedicine: a Guide to Startup and Success*. John Wiley & Sons
16. Neufeld Jonathan and Doarn Charles (2015). "Telemedicine spending by Medicare: a snapshot from 2012". *Telemedicine and e-Health*, 21(8), 686-693.
17. OECD (2020). *Bringing health care to the patient: An overview of the use of telemedicine in OECD countries*, OECD Publishing
18. Oh, Ji Young, Park Young Taek, Jo Emmauel and Kim Sang Mi (2015). "Current status and progress of telemedicine in Korea and other countries". *Healthcare Informatics Research*, 21(4), 239-243.
19. ONC (2019) Erişim: <https://www.healthit.gov/faq/what-telehealth-how-telehealthdifferenttelemedicine#:~:text=While%20telemedicine%20refers%20specifically%20to,other%20ways%20to%20define%20telehealth> (Erişim Tarihi: 03 Nisan 2022)
20. Palmer Michael, Steffen Christoph, Iakovidis Ilias and Giorgio Flora (2009). *European Commission perspective: Telemedicine for the benefit of patients. Chronic disease management and remote patient monitoring*, 15(1), 13-14.
21. Paraciani, Nicolo, Tabozzi, Sarah, Di Pasquale, Davide, Padula, Marco, Biocca Luigi, Lafortuna, Claudio and Fisk Malcolm (2017). "The telescope code. quality standards for telehealth practice across Europe." In 2017 *E-Health and Bioengineering Conference (EHB)* (pp. 297-300). IEEE.
22. Pellegrino, Edmund (2002). "Professionalism, Profession and the Virtues of the Good Physician". *The Mount Sinai Journal of Medicine*, New York, 69(6), 378-384.
23. Pooni Rooni, Pageler Natalie, Sandborg Christy and Lee Tzielan (2022). "Pediatric Subspecialty Telemedicine use From the Patient and Provider Perspective". *Pediatric Research*, 91(1), 241-246.
24. Reid, Jim (1996). *A Telemedicine Primer: Understanding the Issues* (Topeka KS: Innovative Medical Communications.
25. Research and Markets (2022). *Telemedicine Market Size, Share & Trends Analysis Report by Component (Products, Services), by End User (Patients, Providers), by Application, by Modality, by Delivery Mode, by Facility, and by Segment Forecasts, 2022-2030* Erişim: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4240389/telemedicine-market-size-share-and-trends> (Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2022)

26. Rippen Helga and Risk Ahmad (2000). “e-Health Code of Ethics (May 24)”. Journal of Medical İnternet Research, 2(2), e9,1-9.
27. Sağlık Aktüel (2019) Teletıp Sistemi ile yüzde 17’lik tasarruf sağlandı Erişim: <https://www.saglikaktuel.com/haber/teletip-sistemi-ile-yuzde-17lik-tasarrufsaglandi-67941.htm> (Erişim Tarihi: 01 Temmuz 2022)
28. Salehahmadi Zeinab and Hajjaliasghari Fatemeh (2013). “Telemedicine in Iran: Chances and Challenges”. World journal of Plastic Surgery, 2(1), 18-25.
29. Scott, Richard (2019). “Global e-Health Policy: From Concept to Strategy”. In Telehealth in the Developing World (pp. 55-67). CRC Press.1-5.
30. Statista (2022). Global telemedicine market size forecast 2019-2030. Erişim: <https://www.statista.com/statistics/671374/global-telemedicine-market-size/#:~:text=The%20telemedicine%20market%20has%20grown,billion%20U.S.%20dollar%20by%202030.> (Erişim Tarihi: 26 Haziran 2022)
31. Sullivan Peter and Lugg Desmond (1995). Telemedicine between Australia and Antarctica: 1911-1995 (No. 951616). SAE Technical Paper. 37-49.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020a). “Birlik ve Beraberliğimizi, Mücadele Dostluğumuzu Bozmayalım”. Erişim: <https://www.saglik.gov.tr/TR,67835/birlik-veberaberligimizi-mucadele-dostlugumuzu-bozmayalim.html> (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2022). T.C. Sağlık Bakanlığı
33. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020b) e-Nabız | T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim: <https://enabiz.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2022). (T.C. Sağlık Bakanlığı 2015)
34. T.C. Sağlık Bakanlığı (2022) Erişim: <https://teletip.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 01 Haziran 2022)
35. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Daire Başkanlığı (2004), „Türkiye Sağlık Bilgi Sistemi Eylem Planı“
36. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü (2021) Erişim: <https://istanbulism.saglik.gov.tr/TR,180686/korona-virus-pandemisindeonline-ruhsal-destek.html> (Erişim Tarihi: 01 Haziran 2022)
37. Türkiye Hudut ve Sahiller Genel Müdürlüğü (2020) Erişim: <https://www.hssgm.gov.tr/TeleSaglikIstatistikler> (Erişim Tarihi: 06 Temmuz 2022)
38. Welsh, Teresa (2002). Organizational Structure of Telehealth care: An Examination of Four Types of Telemedicine Systems. The University of Tennessee.
39. WHO (2010). Telemedicine Opportunities and Developments In Member States. Erişim:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf;jsessionid=E9225C8C6CADA-43311B72C70D5C78D63?sequence=1 (Erişim Tarihi: 01 Nisan 2022)
40. World Medical Association (2018): Wma Statement On The Ethics Of Telemedicine , Erişim: <https://www.wma.net/policies-post/wma-state->

- ment-on-the-ethicsof-telemedicine/ (Erişim Tarihi: 8 Temmuz 2022)
41. Zeren, Kimberly Lyn (1998). Telemedicine: The future of health care. Current knowledge and acceptability among health care consumers. Gonzaga University.
 42. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020b) e-Nabız | T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim: <https://enabiz.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2022). (T.C. Sağlık Bakanlığı 2015)
 43. T.C. Sağlık Bakanlığı (2022) Erişim: <https://teletip.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 01 Haziran 2022)
 44. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Daire Başkanlığı (2004), „Türkiye Sağlık Bilgi Sistemi Eylem Planı“
 45. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü (2021) Erişim: <https://istanbulism.saglik.gov.tr/TR,180686/korona-virus-pandemisindeonline-ruhsal-destek.html> (Erişim Tarihi: 01 Haziran 2022)
 46. Türkiye Hudut ve Sahiller Genel Müdürlüğü (2020) Erişim: <https://www.hssgm.gov.tr/TeleSaglikIstatistikler> (Erişim Tarihi: 06 Temmuz 2022)
 47. Welsh, Teresa (2002). Organizational Structure of Telehealth care: An Examination of Four Types of Telemedicine Systems. The University of Tennessee.
 48. WHO (2010). Telemedicine Opportunities and Developments In Member States. Erişim:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf;jsessionid=E9225C8C6CADA-43311B72C70D5C78D63?sequence=1 (Erişim Tarihi: 01 Nisan 2022)
 49. World Medical Association (2018): Wma Statement On The Ethics Of Telemedicine , Erişim: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-the-ethicsof-telemedicine/> (Erişim Tarihi: 8 Temmuz 2022)
 50. Zeren, Kimberly Lyn (1998). Telemedicine: The future of health care. Current knowledge and acceptability among health care consumers. Gonzaga University.



BÖLÜM 24

KEFİRİN ÖZELLİKLERİ VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Melek Betül KALA¹

Suzan YALÇIN²

1 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya ORCID ID: 0000-0002-0942-3777

2 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya ORCID ID: 0000-0002-3937-6705

GİRİŞ

Kefir, kökeni Kuzey Kafkasya'ya dayanan, uçucu yağ asitleri, karbondioksit, etil alkol gibi fermentasyon ürünlerini içeren, beyaz renkli, şekil itibariyle karnabahara benzeyen eski bir fermente süt ürünüdür (Fenderya ve Akalın 2003, Güngör 2007). Kefirin bağışıklık sistemi, sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkilerinin olması; kan şekeri ve kolesterol düzeylerinin dengelenmesine yardımcı olması; ayrıca antikarsinojenik, antialerjik etkilerinin olduğunun bilinmesi kefire duyulan ilgiyi artırmıştır (Hertzler ve Clancy 2003, Zhou ve ark 2009, Güzel-Seydim ve ark 2011, Maalouf ve ark 2011, Adiloğlu ve ark 2013, Ghoneum ve ark 2014, Setyowati ve Setyani 2016). Bu nedenle bu derlemede kefirin fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerini ortaya koyarak sağlık üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.Kefirin Özellikleri

1.1.Kefirin Fiziksel Özellikleri

Kefir taneleri, 3-20 mm çapında, küçük karnabahar görünümünde, jelatinimsi yapıda, yumuşak, beyaz renkte, düzensiz yapıda partiküllerdir (Libudzisz ve Piatkiewicz 1990). Bu kefir taneleri inert bir polisakkarit/protein matrisi, bakteri ve mayaları barındıran glikozla ilişkili bir yapıdır (Karabıyıklı ve Daştan 2016). Kefir partiküllerinin en az % 25'ini oluşturan kefiran, % 30-34 kazein,% 45-60 sakkarit,% 3 -% 4 yağ, canlı ve ölü mikroorganizmalar, eşit miktarda glukoz ve galaktoz içerir (Karatepe ve ark 2012).

1.2 Kefirin Kimyasal Özellikleri

Kefir sütteki bütün besin öğelerini içerir. Yeterli ve dengeli beslenmeyi sağlamak için gereken karbonhidrat, yağ, protein açısından zengindir. Kefir süte benzer bir aminoasit profili gösterir ancak kefirde esansiyel aminoasit düzeyleri süttekine oranla daha yüksektir (Liut ve Sarkinas 2004). Laktozun bir kısmı fermentasyon işlemi sırasında aside indirgenirken bir kısmı da β - galaktosidaz enzimi tarafından hidrolize edilerek glikoz ve galaktoza dönüştürülür (Kesenkaş ve ark 2017). Kefirin yağ içeriği ise kullanılan sütün türüne göre farklılık göstermektedir (Ötleş ve Çağındı 2003). Kefir vücut için gerekli vitamin ve minerallerin önemli bir kısmını içerir. B₁, B₂, B₅, B₆, B₁₂, A ve E vitaminleri açısından zengindir. Aynı zamanda iyi derecede kalsiyum, magnezyum ve potasyum ve fosfor kaynağıdır (Rosa ve ark 2017).

Laktozun yüksek ısı derecelerinde laktik asit bakterileri tarafından parçalanmasıyla laktik asit; düşük ısı derecelerinde mayalar tarafından parçalanmasıyla alkol oluşur. Böylece hem laktik asit hem de alkol fermentasyonu gerçekleşmiş olur. Bu durum kefiri diğer fermente besinler-

den ayıran en önemli özelliktir. Fermentasyon sonucunda kefirde asetik asit, laktik asit, CO_2 ve etil alkol; ayrıca kefirin kendine özgü aroma ve kıvamının oluşmasını sağlayan asetaldehit, diasetil, aseton gibi bazı aromatik bileşikler ortaya çıkmaktadır (Kuo ve Lin 1999, Ötleş ve Çağındı 2003, Yılmaz ve ark 2006, Karatepe ve ark 2012).

1.3 Kefirin Mikrobiyolojik Özellikleri

Kefir tanesinin mikrobiyal bileşiminde; laktobasil, laktokok, streptokok, enterokok, leukonostok ve asetobakter türleri; Torula mayaları, Saccharomyces ve Candida türleri bulunmaktadır (Angulo ve ark 1993, Farnworth 2005). Bu bileşimin %65-80'ini laktobasillerin, %20'sini streptokokların, %5'ini ise mayaların oluşturduğu bulunmuştur (Wszolek ve ark 2001, Karatepe ve ark 2012). Laktobasillerin en yaygın türleri *L. kefir*, *L. kefiranoferiens* ve *L. parakefir*'dir (Marsh ve ark 2013, Korsak ve ark 2015).

Kefir tanesinin kaynağı, kefir tanesinde bulunan mikroorganizmaların miktarı, bu mikroorganizma çeşitlerinin birbirine oranı, üretim sırasındaki inkübasyon sıcaklığı ve süresi, kefir tanelerinin depolanma sıcaklığı ve süresi ile işletmenin hijyen ve sanitasyon uygulamaları gibi birçok faktör kefirin mikrobiyal florasını etkilemektedir. Aynı zamanda laktik asit bakterilerinin çeşitliliği de kefirin tadına önemli derecede katkı sağlamaktadır (Güzel-Seydim ve ark 2005).

1.4 Kefir Üretimi

Kefir üretimi için keçi, inek, koyun, pirinç, soya vb. herhangi bir tür süt kullanılabilir. En yaygın kullanılan inek sütüdür. Kefir üretimi için farklı yöntemler kullanılabilmektedir ancak genellikle geleneksel ve endüstriyel yöntemler tercih edilir. Geleneksel kefir üretimi, kefir taneciklerinin doğrudan süte eklenmesiyle yapılır. Çiğ süt kaynatılır ve 20–25°C'ye soğutulur. Kefir parçacıkları %2-10 (genellikle %5) oranında eklenir ve karışım fermentasyona bırakılır. 18-24 saat sonra, kefir parçacıkları bir kevgir kullanılarak süttten ayrılır. Bu kefir parçacıkları bir sonraki aşımaya kadar 4°C'de muhafaza edilir (Ötleş ve Çağındı 2003, Santos 2008).

Endüstriyel kefir üretiminde ise farklı teknikler uygulanabilmektedir ancak temel ilkeler genellikle aynıdır. Kullanılan sütün, mikrobiyolojik ve kimyasal kontrollerden geçmesi gerekmektedir. Süt homojenleştirilir ve 90-95°C'de %8 kuru madde içeriğiyle 5-10 dakika ısıtılır. Daha sonra 18-24°C'ye soğutulur ve %2-8 oranında kefir parçacıklarıyla fermentasyona bırakılır. 18-24 saat süren fermentasyon sürecinin sonunda kefir şişelenir. Daha sonra 3-10°C'de olgunlaştırılır ve 4°C'de saklanır (Ötleş ve Çağındı 2003). Endüstriyel kefir üretimi arttıkça bulaş riskini azaltma amacıyla liyofilize (dondurularak kurutulmuş) kültür kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır (Hertzler ve Clancy 2003).

2. Kefirin Sağlık Üzerine Etkileri

Fermente süt ürünleri tüketiminin özellikle de kefir tüketiminin insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Kefirden elde edilen mayaların düşük pH ve safra asitlerine dayanıklı olduğu, bağırsak mukozasına tutunabildiği ve patojenlere karşı etkili olduğu belirtilmektedir (Golowczyç ve ark 2008, Diosma ve ark 2014). Kefirin antihipertansif, bağışıklık düzenleyici, antimikrobiyal ve antioksidatif işlevlerine atfedilen önemli birkaç biyoaktif peptit içerdiği bilinmektedir (Amorim ve ark 2019, Guha ve ark 2021). Ayrıca kan şekeri ve kolesterol düzeyinin dengelenmesinde yardımcı olduğu, sindirim sistemine destek olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Güzel-Seydim ve ark 2011, Maalouf ve ark 2011, Ghoneum ve ark 2014, Setyowati ve Setyani 2016). Bu sebeple dünyada ve ülkemizde son yıllarda kefir tüketimine önem verilmeğe başlanmıştır (Güzel Seydim ve ark 2010).

2.1 Kefirin Anti-İnflamatuvar Etkisi

İnflamasyon vücudun doku tahribatına veya enfeksiyona karşı verdiği tepki olarak adlandırılır. Homeostazın sağlanmasına yardımcı bir savunma mekanizmasıdır (Ahmed 2011). Probiyotiklerin bağırsak epitel hücrelerinin yapısını ve fonksiyonunu destekleyerek ve inflamasyonla ilişkili çeşitli metabolik yollar üzerinden immün ve inflamatuvar yanıtı etkileyebileceği bildirilmiştir (Lescheid 2014).

Hayvan modelleri üzerinde kefirin anti-inflamatuvar etkisinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Farelerle yapılan bir çalışmada, hiperglisemi oluşturulmuş farelere 30 gün boyunca sade kefir verilmiştir. Deneyin sonunda farelerde proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-1(IL-1) ve interlökin-6(IL-6)düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı, anti-inflamatuvar sitokin olan interlökin-10(IL-10) düzeyinde ise anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (Hadisaputro ve ark 2012). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca kefir tüketilmesinin aynı şekilde IL-6 düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (Kim ve ark 2017).

Kefir uygulamasının inflamatuvar bağırsak hastalığının semptomları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastalara 4 hafta süreyle 400 ml kefir verilmiştir. Hastaların eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein düzeyinde anlamlı bir azalma olurken, hemoglobin düzeyi artmıştır. Son 2 hafta şişkinlik skorları anlamlı olarak azalmış ve iyi hissetme skorları artmıştır. Çalışma sonucunda düzenli kefir tüketiminin kısa vadede hastanın yaşam kalitesini artırabileceği belirtilmiştir (Yılmaz ve ark 2019).

2.2 Kefirin Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri

Kefir, probiyotik özellik göstermesi sebebiyle tercih edilen fermente bir süt ürünüdür. Prebiyotik ve probiyotiklerin bağırsak mikroflorasına

olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Farnworth 2008). Kefir tüketiminin bağırsak florasına etki mekanizması; bağırsak mukozasındaki rekabetçi patojenin dışlanması, asit ve bakteriosin üretimiyle patojen mikroorganizmanın inhibisyonugibi faktörlerin birlikte gerçekleşmesiyle açıklanmıştır (Ratray ve O'Connel 2011).

Zihinsel ve fiziksel engelli kişilerde liyofilize edilmiş kefirin kabızlık üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 42 katılımcıya 12 hafta boyunca her öğünde 2 gr liyofilize kefir verilerek bağırsak hareketleri değerlendirilmiştir. Kefir alımıyla başlangıç durumuna kıyasla kabızlığın önemli ölçüde azaldığı, bazı katılımcıların kabızlık şikayetinin tamamen geçtiği, bazı katılımcılarda hiçbir etki göstermediği görülmüştür. Sonuç olarak bireysel değişikliklere rağmen, günlük kefir tüketiminin kabızlığı önleyebileceği belirtilmiştir (Maki ve ark 2018).

Probiyotiklerin diyare üzerindeki etkilerinin, probiyotik içeren fermente süt ürünleri için de benzer olabileceği düşünülerek, kefirin antibiyotik ilişkili ishali önlemedeki etkinliğini incelemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, antibiyotik alımını takiben 14 gün boyunca kefir veya ısı kullanımıyla bakterileri inaktif kefir kullanılarak ishal sıklığı incelenmiştir. İki grupta da benzer oranlarda ishal görülmüştür. Bu araştırmada kullanılan kefirin antibiyotik ilişkili ishali önlemede etkili olmadığı öne sürülmüştür (Merenstein ve ark 2009).

2.3. Kefirin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar son yıllarda en fazla ölüme sebep olan hastalıklardan biridir. Serum kolesterol düzeyleri ve kan basıncının yüksek olması hastalık için önemli risk faktörlerinden biridir. Kefir, dünya çapında uzun süredir tüketiliyor olsa da, çalışmalar ancak son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklardaki koruyucu etkileri üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır (Pimenta ve ark 2018).

Probiyotiklerin anti-inflamatuar etki göstererek, vasküler oksidatif stresi azaltarak ve nitrik oksit (NO) düzeyini artırarak kan basıncının düzenlenmesine destek olabileceği düşünülmektedir (Robles-Vera ve ark 2017). Fermentasyon sırasında ortaya çıkan biyoaktif peptidlerin de, anjiyotensin II oluşumunu azaltarak kan basıncının düşürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Ong ve Shah 2008). Buna rağmen kefirin hipertansiyon üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar henüz sınırlıdır ve çalışmaların çoğu hayvan modelleri üzerindedir. Farklı araştırmacılar, arteriyel hipertansiyonun deneysel modellerinde kefir taneleri ve türev mikroorganizması veya biyojenik bileşiklerle fermente edilmiş sütün hipotansif etkilerini göstermiştir.

Kefirin kan basıncında azalmaya sebep olmasının altında yatan

önemli mekanizmalardan birinin aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun engellenmesi olduğu anlaşılmaktadır (Friques ve ark 2015). Kefir ve kefir kaynaklı biyoaktif ürünler, barorefleks duyarlılığını artırıcı ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olarak hareket ederek tansiyonu düşürmektedir (Jiang ve ark 2015, Brasil ve ark 2018). Bu nedenle kefir, bağırsak disbiyozunu önleyerek veya tersine çevirerek ve/veya diğer sistemik mekanizmalarla kan basıncında düşüşlere katkıda bulunan sinirsel ve biyokimyasal değişikliklere yol açmaktadır (Pimenta ve ark 2018). Hipertansif bir sıçan modelinde kefirin, kan basıncını düşürebileceği, böbrek ve damar endotelini sinerjik oksidatif strese ve anjiyotensin eksenine karşı koruyabileceği için hipertansiyon tedavisi için nutrasötik bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (Monteiro ve ark 2020).

Diyet, serum kolesterol düzeyinin yönetilmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalar fermente süt ürünlerinin probiyotik içerikleri sebebiyle serum kolesterol seviyesini düşürebileceğini öne sürmektedir (Bourrie ve ark 2016). Probiyotiklerin kolesterol düzeyini nasıl düşürdüğüyle ilgili farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlardan biri probiyotik bakterilerin, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırması ile ilgilidir. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen başta propiyonat olmak üzere kısa zincirli yağ asitlerinin artması, hidroksimetilglutaril CoA (HMG-CoA) redüktaz aktivitesini inhibe eder ve kolesterol üretimini azaltmaktadır (Sharma ve ark 2021). Ayrıca propiyonat, kolesterol biyosentezi için gerekli olan genlerin bağırsak ekspresyonunu inhibe eder ve kefirin hipokolesterolemik etki göstermesine neden olur (Rosa ve ark 2017).

Kefir içeceklerinin lipid düşürücü etkisini değerlendirmek için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 8 hafta boyunca her gün 2 porsiyon az yağlı süt ürünlerine ilave olarak 2 porsiyon kefir tüketilmesinin total kolesterol ve LDL seviyelerini başlangıç düzeylerine kıyasla anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Fakat yine bu çalışmada kefirle aynı miktarda süt tüketilmesinin de benzer bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Fathi ve ark 2017). Kefir ve ayran tüketiminin hiperlipidemi üzerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise katılımcılar 8 hafta boyunca 600 ml/gün kefir ve ayran tüketmiştir. Her iki besin tüketiminin de trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma sağladığı fakat bu değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Ostadrahimi ve ark 2015). Kefirin hiperlipidemi üzerine etkisine yönelik tutarsız sonuçların araştırmaya dahil edilen grubun özellikleriyle ve araştırmalarda kullanılan kefir içeriklerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kefir ve hiperlipidemi ilişkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için, dislipidemik bireylerde yürütülecek iyi planlanmış detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4 Kefirin Antikanserojen Etkileri

Kefirin antikarsinojenik özelliği, peptidler, polisakkaritler ve sfingolipidler gibi biyoaktif bileşenleri ile ilgilidir. Bu biyoaktif bileşenler; hücresel proliferasyon, apoptoz ve dönüşüm gibi hücresel süreçleri düzenlemede önemli rollere sahiptir (Rafie ve ark 2015).

Kefirin antikanserojen etkisi ve kanser tedavisi sürecindeki etkisine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların değerlendirildiği sistematik bir derlemede, kefirin meme kanseri, kolon kanseri, mide kanseri, cilt kanseri ve lösemi hücre hatlarında antikarsinojenik etki gösterdiği bildirilmiştir (Rafie ve ark 2015).

Bazı araştırmalar, kefir tüketiminin lösemide apoptoz oranını artırdığını ve hücre çoğalmasını azalttığını göstermiştir. Ek olarak, kefir kanser hücreleri üzerinde proapoptotik etki göstermiştir ancak normal hücreler üzerinde herhangi bir nekrotik etkiye neden olmamıştır (Maalouf ve ark 2011, Jalali ve ark 2016). Benzer şekilde, başka bir çalışmada kefirin mide kanseri hücrelerinde apoptoza neden olduğu bulunmuştur. Apoptoz, mitokondriyal membran potansiyelinin (MMP) polarizasyonundaki azalma ile ilgilidir (Ghoneum ve Felo 2015). Kefirin, tümör büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β ve Bcl2'nin salgılanmasını baskılayarak ve bax'ın yanıtını artırarak antikanser etkisini gösterdiği kabul edilir (Sharifi ve ark 2017). Kefirde sfingomiyelinler tarafından anti-proliferatif sitokin, interferon- β salgılanmasının artması ve TGF- α ve TGF- β 'nın salgılanmasının azalması da antikanser etkisinin uygulanmasına yardımcı olur (Khoury ve ark 2014).

2.5 Kefirin Antimikrobiyal Etkileri

Kefirdeki organizmalar, asetik asit, laktik asit, karbondioksit, etanol, hidrojen peroksit, diasetil ve bakteriyosinler gibi birçok antimikrobiyal madde üretir ve kefir de üretilen bu maddeler sayesinde antibakteriyel etki göstermektedir (Nielsen ve ark 2014, John ve Deeseenthum 2015).

Bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen bakteriyozinin, Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterileri inhibe ettiği gözlenmiştir. (Powell ve ark 2007). Ayrıca *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *E.coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter aerogenes* bakterileri ve *Candida albicans* mantarlarına karşı da benzer etki gösterdiği bulunmuştur (Rosa ve ark 2017).

Kefirin mikrobiyatasının araştırıldığı bir çalışmada kefirde izole edilen *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus kefirianofaciens* türlerinin; *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* ve *Shigella flexneri* gibi patojenik organizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği öne sürülmüştür (Bourrie ve ark 2016).

2.6 Kefirin Obezite Üzerine Etkileri

Obezite gün geçtikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezite genellikle tip 2 diyabet, non alkolik karaciğer hastalığı (NAKH), hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi hastalıkları da beraberinde getirmektedir. Bu sebeple bu artış son zamanlarda daha fazla ciddiye alınmaya başlamıştır (Bourrie ve ark 2020).

Bağırsak mikrobiyotası kilo artışı ve değişen enerji metabolizması üzerinde etkilidir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasını modüle etmek, obeziteyi önlemek için önerilen bir yöntemdir (Kim ve ark 2015). Fermente süt ürünlerinin içerdiği kalsiyum, biyoaktif peptitler ve probiyotikler sayesinde bağırsak modülasyonuna yardımcı olarak obezite riskini azalttığı düşünülmektedir. Kefirin vücut ağırlığına etkisinin araştırıldığı çalışmalar çoğunlukla hayvan deneyleri üzerinedir. Bu çalışmalarda, kefir kullanımının obezite gelişimini önlediği bildirilmiştir (Choi ve ark 2017, Kim ve ark 2017).

Yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, farelere oral gavaj yoluyla kefir verilmesinin sütle beslenmeye kıyasla daha düşük kilo alımı ve abdominal yağ kütlesi ile sonuçlandığı bulunmuştur (Gao ve ark 2019).

Kefirin obezite üzerine etkisinin araştırıldığı klinik çalışmalar ise henüz sınırlıdır ve çalışmalarda kullanılan kefir türleri ve üretim şekilleri oldukça farklılık göstermektedir. Kefir ve sütün vücut ağırlığı üzerine etkisinin kıyaslandığı çalışmaya yaşları 25 ile 45 arasında değişen 58 hafif şişman ve obez kadın dahil edilmiştir. Çalışmada kadınlar kefir, süt ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış ve 8 hafta boyunca izlenmiştir. Kontrol grubuna günde iki porsiyon az yağlı süt, süt grubuna günde dört porsiyon az yağlı süt ve kefir grubuna iki porsiyon az yağlı süt ve iki porsiyon kefir verilmiştir. Sekizinci haftanın sonunda kefir ve süt grubundakilerin vücut ağırlığı, bel çevresi ve BKİ (vücut kitle indeksi) ölçüleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada kefir ve süt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve kefir süte göre benzer bir kilo kaybına neden olmuştur (Fathi ve ark 2016).

2.7 Kefirin Glisemik Yanıt Üzerine Etkileri

Kefirin glisemik yanıt üzerine etkileri son zamanlarda önem kazanmaya başlayan bir konudur. Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, diyabet indüksiyonunu takiben ağızdan uygulanan 3,6 ml/200 g kefir takviyesinin 20 günlük tedaviden sonra açlık plazma glukoz seviyelerini önemli ölçüde azalttığını, 40 gün sonra farkın daha da arttığı gözlemlenmiştir (Al-Shemmari ve ark 2018).

Kefirin açlık kan glukozu üzerine etkisinin araştırıldığı klinik bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında 8 hafta boyunca 600 g/gün kefir kullanımının açlık kan glukozunu ve HbA1c düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir. Bu sebeple kefirin diyabet tedavisinde tamamlayıcı veya yardımcı olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Probiyotiklerin bu etkiyi oksidatif stresi ve intestinal glukoz absorpsiyonunu azaltarak sağladığı düşünülmüştür (Ostadrahimi ve ark 2015). Kefir tüketiminin glisemik kontrol üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir meta analiz çalışmasında bulgular, kefirin açlık kan şekeri ve insülin seviyelerini düşürdüğünü ancak HbA1c üzerinde ise anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (Salari ve ark 2021). Kefir, hiperglisemi, insülin direnci ve hiperlipidemiye hafifletebilmekte ve hücre içi metabolik dengesizliği iyileştirebilmektedir. Çalışmalar, kefirin diyabette iyi bir glisemik kontrol için tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Pereira ve ark 2016).

2.8 Kefirin Laktoz İntoleransı Üzerine Etkileri

Süt ürünleri yüksek miktarda laktoz içerir. Laktozun bağırsaktan absorpsiyonu, bu bileşiğin hidrolizini gerektirir. Bazı kişiler, bağırsak-galaktosidaz enzim aktivitesinin olmaması nedeniyle laktoz intoleransı yaşayabilmektedir. Bu enzim kefirde doğal olarak bulunmaktadır. Ayrıca fermentasyon sırasında kefirdeki laktoz içeriği azalır ve kefir laktoz intoleransı olanlar için uygun hale gelir. Böylece laktoz intoleransı yaşayan kişiler kefiri güvenle tüketebilmektedir (Rosa ve ark 2017).

SONUÇ

Sonuç olarak fermente süt ürünlerinden olan kefir, hem zengin besin içeriği hem probiyotik içermesi sebebiyle fonksiyonel bir besindir. Obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik hastalıklığın önlenmesine ve tedavisine yardımcı olmakta, aynı zamanda antimikrobiyal, antihipertansif, antihiperlipidemik etki göstermektedir. Tüm bu olumlu etkiler göz önünde bulundurulduğunda sağlıklı bir yaşam için kefirin diyeteye eklenmesi tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Adiloğlu AK, Gönülateş N, İşler M, Şenol A, 2013. Kefir tüketiminin insan bağışıklık sistemi üzerine etkileri: Bir sitokin çalışması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47, 273-81.
- Ahmed AU, 2011. An overview of inflammation: Mechanism and consequences. *Front Biol*, 6, 274-81.
- Al-Shemmari IGM, Altaee RAK, Hassan AH, 2018. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of kefir in alloxan induced diabetes mellitus rats. *Sci J Med Res*, 2:83–6.
- Amorim FG, Coitinho LB, Dias AT, Friques AGF, Monteiro BL, Rezende LCD, Quinton L, 2019. Identification of new bioactive peptides from Kefir milk through proteopeptidomics: Bioprospection of antihypertensive molecules. *Food Chem*, 282, 109–19.
- Angulo L, Lopez E, Lema C, 1993. Microflora present in kefir grains of the Galician region (North-West of Spain). *J. Dairy Res*, 60, 263-67.
- Bourrie BCT, Richard C, Willing BP, 2020. Kefir in the prevention and treatment of obesity and metabolic disorders. *Current Nutr Rep*, 9, 184-92.
- Bourrie BCT, Willing BP, Cotter PD, 2016. The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Front Microbiol*, 7, 647.
- Brasil GA, Silva-Cutini MA, Moraes FSA, Pereira TMC, Vasquez EC, Lenz D, Bissoli NS, Endringer DC, Lima EM, Biancardi VC, Maia JF, Andrade TU, 2018. The benefits of soluble non-bacterial fraction of kefir on blood pressure and cardiac hypertrophy in hypertensive rats are mediated by an increase in baroreflex sensitivity and decrease in angiotensin-converting enzyme activity. *Nutrition*, 51, 66-72.
- Choi JW, Kang HW, Lim WC, 2017. Kefir prevented excess fat accumulation in diet induced obese mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 81, 958-65.
- Diosma G, Romanin DE, Rey-Burusco MF, Londero A, Garrote GL, 2014. Yeasts from kefir grains: Isolation, identification, and probiotic characterization. *World J Microbiol Biotechnol*, 30, 43-53.
- Farnworth ER, 2005. Kefir- A complex probiotic, functional foods. *Food SciTechnol*, 2, 1-17.
- Farnworth ER, 2008. Handbook of fermented functional foods. 2nd ed. Farnworth ER, p. 602.
- Fathi Y, Faghih S, Zibaenezhad MJ, 2016. Kefir drink leads to a similar weight loss, compared with milk, in a dairy-rich non-energy-restricted diet in overweight or obese premenopausal women: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*, 55, 295-04.
- Fathi Y, Ghodratin N, Zibaenezhad MJ, 2017. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat

- milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Lipidol*, 11, 136–46.
- Fenderya S, Akalın AS, 2003. Probiyotik yoğurtların bazı kimyasal özellikleri üzerine bir araştırma. *Ege Üniv Zir Fak Derg*, 40, 87-94.
- Friques AG, Arpini CM, Kalil IC, Gava AL, Leal MA, Porto ML, Nogueira BV, Dias AT, Andrade TU, Pereira TM, Meyrelles SS, Campagnaro BP, Vasquez EC, 2015. Chronic administration of the probiotic kefir improves the endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Transl Med*, 13, 390.
- Gao J, Ding G, Li Q, Gong L, Huang J, Sang Y, 2019. Tibet kefir milk decreases fat deposition by regulating the gut microbiota and gene expression of *lpl* and *Angptl4* in high fat diet-fed rats. *Food Res Int*, 12, 278-87.
- Ghoneum M, Felo N, 2015. Selective induction of apoptosis in human gastric cancer cells by *Lactobacillus kefir*(PFT), a novel kefir product. *Oncol Rep*, 34, 1659–666.
- Ghoneum M, Gimzewski J, 2014. Apoptotic effect of a novel kefir product, PFT, on multidrug-resistant myeloid leukemia cells via a hole-piercing mechanism. *Intern J Oncol*, 44, 830-37.
- Golowczyc MA, Gugliada MJ, Hollmann A, Delfederico L, Garrote GL, Abraham AG, 2008. Characterization of homofermentative lactobacilli isolated from kefir grains: Potential use as probiotic. *J Dairy Res*, 75, 211- 17.
- Guha S, Sharma H, Deshwal GK, Rao PS, 2021. A comprehensive review on bioactive peptides derived from milk and milk products of minor dairy species. *Food ProdProc Nutr*, 3, 2.
- Güngör Ö, 2007. Meyve suyu ilaveli kefirin depolama süresince özelliklerinin belirlenmesi, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniv Fen Bilimleri Enst, Afyon.
- Güzel-Seydim ZB, Kök-Taş T, Greene A.K, Seydim AC, 2011. Review: Functional properties of kefir. *Critical Reviews in Food Sci Nutr*, 51,261-68.
- Güzel-Seydim ZB, Kök-Taş T, Greene AK, 2010. Kefir and Koumiss: Microbiology and Technology. Development and Manufacture of Yogurt and Other Yıldız, F., CRC Press, Taylor and Francis Group. (2010) *Functional Dairy Prod*, 5, 143-63.
- Güzel-Seydim ZB, Wyffels JT, Seydim AC, Greene AK, 2005. Turkish kefir and kefir grains: microbial enumeration and electron microscobic observation. *Int J Dairy Tech*, 58, 25-29.
- Hadisaputro S, Djokomoeljanto RR, Soesatyo MH, 2012. The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia wistar rats induced by streptozotocin. *Acta Med Indones*, 44, 100-04.
- Hertzler SR, Clancy SM, 2003. Kefir improves lactose digestion and tolerance in

- adults with lactose maldigestion. *J Am Dietetic Assoc*, 103, 582-87.
- Jalali F, Sharifi M, Salehi R, 2016. Kefir induces apoptosis and inhibits cell proliferation in human acute erythroleukemia. *Med Oncol*, 33, 7.
- Jiang Y, Yang W, Du F, Yao Y, Shi C, Wang C, 2015. Effective treatment of hypertension by recombinant *Lactobacillus plantarum* expressing angiotensin converting enzyme inhibitory peptide. *Microb Cell Fact*, 14, 202.
- John SM, Deeseenthum S, 2015. Properties and benefits of kefir a review. *Songklanakarin J Sci Technol*, 37, 275-82.
- Karabıyıklı Ş, Daştan S, 2016. Geleneksel ve fonksiyonel bir gıda olan kefirin mikrobiyolojik profili. *Gaziosmanpaşa Üniv Zir Fak Derg*, 33, 75-83.
- Karatepe P, Yalçın H, Patır B, 2012. Kefir and microbiology of kefir. *Electr Microbiol J* 10, 1-10.
- Karatepe P, Yalçın H, Patır B, Aydın İ, 2012. Kefir ve Kefirin Mikrobiyolojisi. *Elektr Mikrobiyol Derg*, 10, 1-10.
- Kesenkaş H, Gürsoy O, Özbaş H, 2017. In: *Fermented Foods In Health and Disease Prevention*. Eds: Frias J, Martinez-Villaluenga C, Peñas E, 1st ed. Academic Press, p. 339-61.
- Khoury N, El-Hayek S, Tarras O, El-Sabban M, El-Sibai M, Rizk S, 2014. Kefir exhibits anti-proliferative and pro-apoptotic effects on colon adenocarcinoma cells with no significant effects on cell migration and invasion. *Intern J Oncology*, 45, 2117-27.
- Kim DH, Chon JW, Kim H, 2015. Modulation of intestinal microbiota in mice by kefir administration. *Food Sci Biotechnol*, 24, 1397-403.
- Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IB, Chon JW, Kim HS, 2017. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: Targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J Nutr Biochem*, 44, 35-43.
- Korsak N, Taminiau B, Leclercq M, Nezer C, Crevecœur S, Ferauche C, 2015. Short communication: evaluation of the microbiota of kefir samples using metagenetic analysis targeting the 16S and 26S ribosomal DNA fragments. *J Dairy Sci*, 98, 3684-689.
- Kuo CY, Lin CW, 1999. Taiwanese kefir grains : their growth, microbial and chemical composition of fermented milk. *Austr Soc Dairy Tech*, 54, 19-23.
- Lescheid DW, 2014. Probiotics as regulators of inflammation: A review. *Funct Foods Health Dis*, 4, 299-11.
- Libudziz Z, Piatkiewicz A, 1990. Kefir production in Poland. *Dairy Industry Intern*, 55, 31-33.
- Liu JR, Wang SY, Lin YY, Lin CW, 2002. Antitumor activity of milk kefir and soy milk kefir in tumor-bearing mice. *Nutr Cancer*, 44, 183-87.
- Liut KA, Sarkinas A, 2004. Studies on the growth condititons and compositon of

- kefir grains as a food and forage biomass. *Dairy Sci Abs*, 6, 903.
- Maalouf K, Baydoun E, Rizk S, 2011. Kefir induces cell-cycle arrest and apoptosis in HTLV-1-negative malignant T-lymphocytes. *Cancer Manag Res*, 3: 39-47.
- Maki R , Matsukawa M, Matsuduka A, Hashinaga M, Anai H, Yamaoka Y, Hanada K, Fujii C, 2018. Therapeutic effect of lyophilized, Kefir-fermented milk on constipation among persons with mental and physical disabilities. *Jpn J Nurs Sci*, 15, 218-25.
- Marsh AJ, O'Sullivan O, Hill C, Ross RP, Cotter PD, 2013. Sequencing-based analysis of the bacterial and fungal composition of kefir grains and milks from multiple sources. *PLoS ONE* 8, 693-10.
- Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F, 2009. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: The measuring the influence of kefir (milk) study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163, 750-54.
- Monteiro BL, Dias AT, Wanderkoke SC, Yokota R, Casarini DE, Leal MA, Campagnaro BP, 2020. Protective effects of kefir in the angiotensin II-dependent hypertension. *J Func Foods*, 75, 104260.
- Nielsen B, Gürakan GC, Ünlü G, 2014. Kefir: a multifaceted fermented dairy product. *Prob Antimicro Prot* 6, 123–35.
- Ong L, Shah NP, 2008. Release and identification of angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides as influenced by ripening temperatures and probiotic adjuncts in cheddar cheeses. *LWT Food Sci Technol*, 41, 1555-566.
- Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipoor Gheshlaghi Z, 2015. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health*, 44, 228-37.
- Ötleş S, Çağındı Ö, 2003. Kefir: A probiotic dairy-composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan J Nutr*, 2, 54-59.
- Pereira TMC, Pimenta FS, Porto ML, 2016. Coadjuvants in the diabetic complications: nutraceuticals and drugs with pleiotropic effects. *Int J Mol Sci*, 17, 1273.
- Pimenta FS, Luaces-Regueira M, Ton A, Campagnaro BP, Toimil MC, Pereira T, Vasquez E, 2018. Mechanisms of action of kefir in chronic cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Physiol Biochem*, 48, 1901-914.
- Powell JE, Witthuhn RC, Todorov SD, 2007. Characterization of bacteriocin ST8KF produced by a kefir isolate *Lactobacillus plantarum* ST8KF. *Int Dairy J*, 17, 190-98.
- Rafie N, Golpour Hamedani S, Ghiasvand R, Miraghajani M, 2015. Kefir and cancer: A systematic review of literatures. *Arch Iran Med*, 18, 852-57.
- Rattray, F.P. and O'Connell, M.J., 2011. Fermented Milks Kefir. In: *Encyclopedia*

- of Dairy Sciences. Eds: Fukay JW, 2th ed. San Diego: Academic Press, p.518-24.
- Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jimenez R, Sanchez M, Perez-Vizcaino F, 2017. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr Hypertens Rep*, 19, 26.
- Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak LM, Reis SA, Conceição LL. Peluzio MC, 2017. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev*, 30, 82–96.
- Salari A, Ghodrat S, Gheflati A, Jarahi L, Hashemi M, Afshari A, 2021. Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary therapies in Clinical Practice*, 44, 101443.
- Santos JPV, 2008. Evaluation of the microbiota and antagonistic effect of kefir. Master Thesis, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- Setyowati H, Setyani W, 2016. Kefir: a new role as nutraceuticals. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia Indonesian J Med Health*, 7, 200-209
- Sharifi M, Moridnia A, Mortazavi D, Salehi M, Bagheri M, Sheikhi A, 2017. Kefir: A powerful probiotics with anticancer properties. *Medical Oncology*, 34, 183.
- Sharma H, Ozogul F, Bartkiene E, Rocha JM, 2021. Impact of lactic acid bacteria and their metabolites on the techno-functional properties and health benefits of fermented dairy products. *Critical Reviews in Food Sci Nutr*, 1–23.
- Wszolek M, Tamime A, Muir D, Barclay M, 2001. Properties of kefir made in Scotland and Poland using bovine, caprine and ovine milk with different starter cultures. *LWT- Food Sci Technol*, 34, 251–261.
- Yılmaz İM, Dolar ME, Özpınar H, 2019. Kefir uygulamasının dışkı mikrobiyotasındaki değişiklikler ve inflamatuvar bağırsak hastalığının semptomları üzerindeki etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma. *Türk Gastroenteroloji Derg*, 30, 242-53.
- Yılmaz L, Yılsay TO, Bayazıt AA, 2006. The sensory characteristics of berry-flavoured kefir. *Czech J Food Sci*, 24, 26-32.
- Zhou J, Liu X, Jiang H, Dong M, 2009. Analysis of the microflora in Tibetan kefir grains using denaturing gradient gel electrophoresis. *Food Microbiology*, 26, 770-75.



BÖLÜM 25

RADYOTERAPİ UYGULAMALARININ AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞINA ETKİSİ

Şeyhmus BAKIR¹
Elif Pınar BAKIR²

1 Doç.Dr., Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD,

2 Doç.Dr., Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD,

Günümüzün en ölümcül hastalıkları arasında sayılan kanser; herhangi bir organ veya dokunun hücrelerinin düzensiz bir şekilde bölünerek kontrolsüz çoğalması durumudur. Diş hekimliği açısından önemli bir yere sahip olan ve diğer kanser türlerinden daha az görülen baş-boyun bölgesi kanserleri, dünya genelindeki kanser türleri arasında %3 oranla altıncı sırada (500.000'den fazla kişide), Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise en ölümcül kanser türleri arasında sekizinci sırada yer almaktadır. Farklı coğrafyalarda %1-40 arasında görülme sıklığına sahiptir. Hastaların yarıya yakını, ilk beş yıl içerisinde hayatlarını kaybedebilmektedir. En önemli risk faktörleri arasında; sigara, yüksek alkol tüketimi, enfeksiyon, kötü ve yetersiz beslenme, ultraviyole ışınlarına maruz kalma, zayıf immün sistem ve bazı genetik sendromlar yer almaktadır. Alkol ve sigaranın birlikte kullanımının, ağız kanseri riskini yaklaşık 13 kat artırdığına yönelik bilgiler mevcuttur. Kadınlara kıyasla erkeklerde iki kat fazla rastlanmakla birlikte, %95'inden fazlası 40 yaş ve üzerinde görülmektedir (1, 2).

Genellikle ağız içi mukoza, farinks, larinks, paranazal sinüs, burun boşluğu, gırtlak, bademcikler veya tükürük bezlerinin arkasında meydana gelmektedir (3, 4). %90'ından fazlası, mukoza yüzey epitelinden gelişen skuamöz hücreli karsinomdur. Bu kanser türü; %27.6 dilde, %22.8 orofarinkste, %16.5 dudaklarda, %14 ağız tabanında, %9.1 dişetinde, %4.1 sert damakta ve %3.5 bukkal mukozada görülmektedir (1, 2).

Baş-boyun bölgesi kanserlerinin ağız içi bulguları; diş etleri, dudaklar veya ağız içerisinde kolay kanayan ve iyileşmeyen yaralar, diş etleri, dil veya ağız içinde görülen beyaz veya kırmızı lekeler, yanakta dil ile hissedebilen şişlikler, çenede şişkinlik, ağzın herhangi bir bölgesinde meydana gelen uyuşukluk/his kaybı, 3 haftadan uzun süren sebebi belirlenemeyen çiğneme ya da yutma güçlüğü, ağızda 4 haftadan uzun süren ve tarif edilemeyen ağrı/acı, boğaza bir şey takılmış hissi ve ses değişikliğidir. Bulguların ilk ortaya çıkışından itibaren hastaların çene cerrahlarına müraaatları arasında geçen zamanın, yaklaşık 4.9 ay olduğu tespit edilmiştir. Bu gecikmenin nedenleri arasında; hastanın mevcut probleme zamanla alışması, zamanla kendiliğinden iyileşeceğini düşünmesi veya hekimlerin belirtileri doğru yorumlayamaması yer almaktadır. Belirtilerin erken fark edilemediği durumlarda; ameliyat, radyasyon terapisi ve/veya kemoterapi uygulamaları zorunlu hale gelmektedir (5).

Özel cihazlarca üretilen radyasyon enerjisi, hastalıklı organa yönlendirilerek görüntüleme, kanser ve diğer bazı hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu enerjinin tedavi amacıyla yüksek dozda kullanımına, "radyoterapi" (ışın tedavisi) adı verilmektedir. Kanser hastalarının yaklaşık %50'sinde uygulanan radyoterapi, bazı kanser türleri için tek tedavi yöntemidir. Tam bir iyileşmenin mümkün olmadığı ileri evre kanser vakalarında ise; hastanın ağrı, kanama gibi şikayetlerinin hafifle-

tilmesi ve hayat kalitesinin yükseltilmesi amacıyla (palyatif tedavi) radyoterapiden yararlanılmaktadır. Tek başına olduğu gibi, cerrahi ve/veya kemoterapiyle (ilaç tedavisiyle) birlikte de kullanılabilir (6, 7).

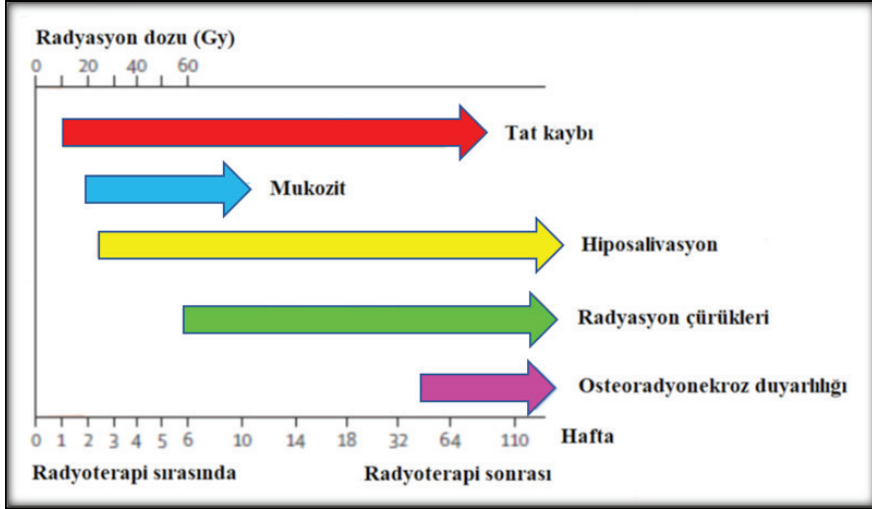
Kanser hücreleri normalden daha hızlı bölünüp çoğaldığından, radyoterapi kanser hücreleri üzerinde daha fazla etkili olmaktadır. Yüksek dozdaki iyonize radyasyon; kanserli hücreleri öldürme ya da bölünüp çoğalmalarını engelleme özelliğine sahiptir. Bununla birlikte, radyasyon miktarından daha önemlisi, dozun ne kadar soğurulduğudur (absorbe edildiğidir). Soğurulma miktarı organlara göre değişmektedir. Farklı tip radyasyonlardan absorbe edilen enerji eşit olsa bile, meydana gelen biyolojik etkiler farklı olabilmektedir (8). Kanserli dokularca soğurulan radyasyon dozu birimi, geçmişte “rad” olarak ifade edilmekle birlikte, günümüzde “gray (Gy)” olarak tanımlanmaktadır. 1 gray, oldukça yüksek bir doz değeridir (1 Gy = 100 rad). Bununla birlikte tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu ve histolojisi toplam doz miktarını etkileyen faktörlerdir. Baş-boyun bölgesi kanserlerinde geleneksel radyoterapi dozu; haftanın 5 günü, günde 1.8-2 gray radyasyon verilecek şekilde toplamda 50-60 gray aralığındadır. Tedavi prosedürü, toplamda 5-7 hafta sürmektedir (9).

Doku ve organların aldığı dozun tüm vücut için yüklediği riski (etkin dozu) ifade etmek için ise, “Sievert (Sv)” kavramı kullanılmaktadır. Sievert; 1 gray’lık x ve γ ışını ile aynı biyolojik etkiyi meydana getiren radyasyon miktarıdır (1 Gy = 1 Sv). Dünya Geneline doğal radyasyon kaynakları nedeniyle alınan yıllık etkin doz; yaklaşık 2.4 mSv’dir (0.0024 Gy). Rutin radyolojik tetkiklerle alınan doz 0.001 gray’dan daha düşüktür. Bir akciğer filminden alınan doz 0.02 mSv’dir. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan akciğer muayenesinde alınan doz ise 8 mSv’dir (8).

Radyasyonun yan etkileri en fazla baş-boyun bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Baş-boyun kanseri vakalarının radyoterapi sürecinde meydana gelen yan etkileri, akut ve kronik belirtiler şeklinde incelemek mümkündür. Erken dönemde karşılaşılan akut belirtiler tedavi sonuna kadar etkili olurken, kronik belirtiler uygulama sonrası geç dönemde (haftalar veya yıllar sonra) veya herhangi bir zaman aralığında ortaya çıkmaktadır (11). İyonize radyasyon; orafasiyal dokular, müköz membran, tükürük bezleri, tat tomurcukları, diş ve kemikleri olumsuz etkilemenin yanı sıra, sağlıklı hücrelerin normal işlevlerinde bozulmaya, genetik yapıyı bozacak şekilde DNA defektine ve ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir (3, 4, 9-12). Bu etkiler; radyasyonun dozuna, uygulandığı bölgeye, hastanın yaşına ve kişisel duyarlılığına bağlı olarak değişebilmektedir (4, 9).

Radyoterapi sonrası ve sonrasında gelişen ve en sık görülen yan etkiler arasında; osteoradyonekroz, saç dökülmesi, deri bütünlüğünün bozulması, ses kısıklığı, bulantı ve kusma, yutma güçlüğü ve kilo kaybı, yorgunluk,

psiko-sosyal problemler, ağrı, oral mukozit, tükürük salgısında azalma ve ağız kuruluğu, tat kaybı, beslenme alışkanlığının ve ağız içi floranın değişmesi, yetersiz ağız hijyeni, trismus ve radyasyon çürükleri sayılabilir (13-17). Radyasyon dozuna bağlı yan etkilerin yaklaşık görülme zamanları Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Radyasyona bağlı oral yan etkiler ve doz-zaman ilişkileri

Hastalar günlük aktivitelerini sınırlayan bu problemleri, eş zamanlı ya da ayrı ayrı deneyimlemektedir. Bu sorunlarla baş edemeyen hastaların yaşam kalitesi bozulmakta, tedaviye uyumları zorlaşmaktadır (18, 19). Aplak ve arkadaşları, baş-boyun kanserli 102 hastanın yaşam kalitesini inceledikleri bir çalışmada; yaşam kalitesinin tümörün yerleşim yerine, kanserin evresine, tedavi şekline ve radyoterapi dozuna bağlı olarak farklılaştığını belirtmiştir. Araştırmanın sonucunda; baş-boyun kanserlerinde ağrının yanı sıra en sık görülen semptomların; diş problemleri, ağız açmada ve beslenmede güçlük, tat kaybı olduğunu ifade etmiştir. Farinks kanserlerinde daha çok boğaz ağrısı ve sekresyonda azalmaya rastlanırken, larinks kanserlerinde daha çok nefes darlığı ve konuşma zorluğuna şahit olmuşlardır (20).

Haisfield ve arkadaşları, radyoterapi veya radyoterapiyle birlikte kemoterapi alan baş-boyun kanserli (orofaringeal ve laringeal kanserli) 21 hastada tedavi boyunca ve tedaviden 5, 9 ve 12 hafta sonra görülen belirtileri araştırdıkları bir çalışmanın sonucunda; 5 ve 9. hafta sonunda fiziksel semptomların %50 artış sergilediğini, hastaların %24'ünde ise depresyon geliştiğini açıklamıştır (21).

Rosenthal ve arkadaşları ise, radyoterapi veya kemoradyoterapi gören baş-boyun kanserli 134 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 120 hastanın 22'sinde (%18) tedavi öncesinde; orta düzeyde ağrı, uykusuzluk, yorgunluk, gerginlik ve üzüntü hali tespit etmişlerdir. Tedavinin başlamasından itibaren ilk 6 hafta içerisinde 124 hastanın 73'ünde (%59) belirtilerin artış sergilediğini, orta seviyedeki ağrı ve yorgunlukla birlikte, bulantı, ağız kuruluğu, tat kaybı, çiğneme sorunları ve iştah azalması gerçekleştiğini belirtmiştir. Tedavi başlangıcında belirti göstermeyen 92 hastanın 50'sinin (%54) tedavi sonrası semptomatik hale geldiğini vurgulamıştır (14).

ERKEN DÖNEMDE GÖRÜLEN YAN ETKİLER VE ORAL SEMPTOMLAR

Osteoradyonekroz

Radyasyon, yumuşak dokulara oranla daha çok kemik dokusu tarafından absorbe edilmektedir. Radyoterapiye bağlı en önemli komplikasyonlar genellikle; kemik dokusunda meydana gelecek kırılmaya yatkınlık, iyileşmede gecikme, hücreler ve matrikse kan sağlayan damarlarda değişikliklerdir. Tedavinin 3-4. haftasında alınan doza bağımlı olarak gelişen yan etkilere, özellikle gastro-intestinal sistemde, deri ve kemik iliğinde rastlanmaktadır. Tedavinin tamamlanmasının ardından üçüncü aya kadar görülen ve akut olarak adlandırılan yan etkilerin, hücre kaybının yanı sıra radyasyona bağlı bazı sitokinlerin salınımıyla da ilişkili oldukları ifade edilmektedir. Radyoterapi sonrası efeksiyona hassasiyet artmakta, rejenerasyon azalmakta ve osteoradyonekroz gelişme potansiyeli artmaktadır (16, 22).

Osteoradyonekroz, radyoterapinin en ciddi, en az 3 ay iyileşme belirtisi göstermeyen ve hatta geri dönüşü olmayan bir komplikasyonudur. En belirgin bulgusu ağrı olup, tat değişiklikleri veya ağız kokusuyla da kendini belli etmektedir. Orofasial bölgede görülen osteoradyonekroz vakalarının 1/3'ü kendiliğinden ortaya çıkmakta, 2/3'ü ise diş çekimi, periodontal cerrahi uygulamaları veya protez travmalarına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu sebeple, radyoterapi uygulamalarını takiben diş çekiminden uzak durulması, gerekli görüldüğünde radyoterapi sonrası en az 5-6 ay sonra yapılması önerilmektedir. Osteoradyonekroz riski; 65 gray ve üzerindeki radyasyon dozuna, kontrol altına alınmamış diyabete kötü ağız hijyenine, yetersiz beslenmeye, aşırı sigara ve alkol tüketimine bağlı olarak artmaktadır (23, 24).

Yapısı nedeniyle daha fazla radyasyon absorbe edebilen alt çenede, osteoradyonekroz görülme riski daha yüksektir (3, 10). 65 gray üstündeki radyoterapi dozları, maxillaya kıyasla daha çok mandibulada osteorad-

yonekroza neden olmaktadır (25). Konservatif olarak veya cerrahi debridman ya da antibiyotik kullanımına ilave hiperbarik oksijenle tedavi edilebilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde, etkilenen bölgede fistül oluşumuna ve patolojik kırıklara neden olabilmektedir (24).

Saç dökülmesi

Genellikle tedavinin ikinci haftasından itibaren radyasyon dozu ve uygulama sahasının genişliğine bağlı saç kaybına (alopesi) rastlanmaktadır. Bu durumda; tedavi öncesinde hastanın saç kaybı riski konusunda uyarılması, geniş dişli tarak kullanılması, pH'sı nötr şampuan kullanılması, saç şekillendirici, saç kurutma makinesi, toka, saç spreyi ve boyası kullanımından uzak durulması, saç derisinin yağlanması, soğuktan ve güneşten korunması oldukça önemlidir (22).

Deri bütünlüğünün bozulması

Radyoterapinin uygulandığı bölgede genellikle tedavinin 3. haftasından itibaren irritasyona bağlı kızarıklık ve kaşıntı sonucunda, tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde deri bütünlüğü bozulabilmektedir. Deride görülen bu tür reaksiyonların büyük kısmı tedavinin sonlanmasını takiben 2-4 hafta içerisinde ortadan kalkmaktadır. Bu durumda; radyoterapi öncesi ve sürecinde hastacildinin incelenmesi, hastaya deri hijyeni eğitiminin verilmesi, cildin yumuşak ürünler ve ılık suyla temizlenmesi, ovulmadan iyice kurulması, kozmetik ürünlerin dikkatli kullanılması, deri epitelinin dökülmesi ya da soyulması halinde yüzme aktivitelerinden uzak durulması, direkt güneş ışığından korunması, tedavi bölgesinde sürünmeyi önlemek için bol ve pamuklu giysiler giyilmesi, kravat takılmaması ve tırnakların kısa tutulması, elektrikli tıraş makinesi kullanılması tavsiye edilmektedir (26).

Ses kısıklığı

Genellikle larinks kanserleri ve baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda karşılaşılan bir belirtidir. Ses tellerinin olduğu alana radyoterapi uygulanması; sesin boğuklaşması, kısılması veya bütünüyle kesilmesine neden olabilmektedir. Bu durumda; tedavi öncesi ve sürecinde ses kısıklığı varlığının değerlendirilmesi, hastanın ses tellerini yormaktan uzak durmasının sağlanması gerekmektedir (27).

Bulantı ve kusma

Baş-boyun bölgesi, mide, ince bağırsak, kolon ve pelvis kanserlerinde uygulanan radyoterapinin en çok görülen belirtilerindendir. Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan vakaların %30-60'ında bulantı ve kusma görülür. Radyasyonun dozu ve süresi, kemoterapi uygulanıp uygulanmaması bulantı ve kusmanın yoğunluğunu etkiler. Bulantı ve kusma sonu-

cunda gerçekleşen sıvı kaybı ve elektrolit dengesizliği; halsizliğe ve kilo kaybına sebep olmaktadır. Bu durumda; hastanın sıvı ve yumuşak diyetle az ve sık aralarla beslenmesi, aşırı tatlı, tuzlu, baharatlı ve yağlı yiyeceklerden sakındırılması, kötü koku ve görüntülerden uzak tutulması, derin nefes alma egzersizleri ve açık havada yürüyüşe yönlendirilmesi, doktor tavsiyesiyle anti-emetik ilaç kullanıldırılması önerilmelidir (26).

Yutma güçlüğü ve kilo kaybı

Tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğünün yanı sıra, cerrahi tedavi veya radyoterapiye bağlı olarak da, besinleri yutmayı sağlayan kasların zayıflaması ya da koordinasyonunun bozulması nedeniyle yiyeceklerin mideye transferinde zorluklar yaşanmaktadır (28). Bulantı, kusma ve yutma güçlüğü; iştah azalması ve kilo kaybına sebep olmakta, böylece vücut direnci azalarak tedaviyi olumsuz yönde etkilemektedir (29). Bu durumda; tedavi öncesi yutma fonksiyonunun, yutma güçlüğü ve ağız kuruluğu ilişkisinin değerlendirilmesi, sert gıda tüketiminden kaçınılması, çorba ve püre gibi yutulması kolay sulu gıdaların tüketilmesi, sigara ve alkol kullanımının engellenmesi, protein ağırlıklı beslenilmesi, doktor tavsiyesiyle analjezik etkili gargara kullanılması (28), kilo kaybı sebeplerinin tespit edilmesi, beslenme yetersizliğini işaret eden testlerin (albümin, protein, Na, K, Mg, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri) değerlendirilmesi, beden kitle indeksinin ölçülmesi, sıvı kaybının belirtilerinin takibi, diyetisyen işbirliğiyle beslenme planı oluşturulması ve psikolojik destek sağlanması önemlidir (29-31).

Ağrı

Radyoterapi uygulanması sürecinde sıklığı ve yoğunluğu değişen boyun-omuz ağrıları ile yutma sırasında ağrı oluşumuna rastlanmaktadır (22). Ancak tedaviye ara verildiği veya tedavinin solandırıldığı süreçte ağrı semptomları azalmaktadır (17). Bu durumda; hasta ve ailesinin ağrı oluşma riski, nedeni, oluşumu ve yönetimi açısından bilgilendirilmesi, ağrının sıklığı, şiddeti, yeri ve zamanının, ağrıya bağlı iştahsızlık, yorgunluk ve huzursuzluk belirtilerinin değerlendirmesi, doktor tavsiyesiyle analjezik ve mukozite bağlı ağrılarda günde üç saat arayla en çok 6 defa %2'lik morfin uygulanması tavsiye edilmektedir (32, 33).

Oral mukozit

Baş-boyun bölgesine uygulanan 10 gray'lık bir radyasyon dozunun erken dönem komplikasyonlarından en yaygını oral mukozittir. Görülme sıklığı %50-55 aralığındadır. Oral mukozit, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirtilerine göre; klinik semptom vermeyen, ağızda ağrı ve kızarıklığın olduğu, eritem ve ülserasyonların mevcut olduğu veya oral beslenmeyi imkansız kılacak şekilde yaşamı tehdit eden mukozitler sek-

linde sınıflandırılmaktadır. Epitel oluşumunda yavaşlama ve oral mukozanın iltihaplanmasıyla karakterize olan mukozitin ilk klinik semptomu mukozanın beyazlamasıdır. İyonize radyasyon veya sitotoksik etkili ilaçlar, direkt veya indirekt yolla etki ederek tedavinin 2-3. haftası içerisinde oral mukozada inflamatuvar değişikliklere ve buna bağlı sekonder enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yumuşak damak, farinks, ağız tabanı ve yanak mukozası etkilenmekte, mukozada hipereminin yanı sıra ağrı ve yanma şikayetleri ortaya çıkmaktadır. Bu aşamada mikroorganizmalar kolonileşebilmekte, tedavinin sonlanmasına sebep olabilecek derecede yutma zorluğu ve ağırlı yutkunmaya sebep olabilmektedir (11, 13, 23).

Radyoterapinin üçüncü haftasında 30 gray üstündeki dozlarda ikincil enfeksiyonlara meyilli ülserasyonlar görülmektedir (34). Radyoterapi sırasında veya sonrasında ağız içinde en sık görülen enfeksiyonların başında kandidiazis (pamukçuk) gelmektedir (25). Viral enfeksiyonlardan en sık rastlananı, HSV (Herpes simpleks) enfeksiyonudur (34).

Oral mukozitin etkili bir tedavisi olmamakla birlikte, genellikle enfeksiyonu önleme ve ağrıyı azaltma üzerinde durulmaktadır (11, 13). Bu süreçte; hastaya oral hijyen eğitiminin verilmesi (yumuşak diş fırçası kullanımı, ağız gargarası hazırlama vb.), 2-4 saatte bir ağzın %0,9'luk sodyum bikarbonatla çalkalanması, ağız mukozasını tahriş edebilecek aşırı sıcak ve soğuk içeceklerin tüketilmemesi, asidik veya baharatlı sert yiyeceklerden uzak durulması, alkol ve tütün ürünlerinin kullanılmaması, doktor tavsiyesiyle analjezik kullanılması, enteral veya parenteral beslenmenin sağlanması tavsiye edilmektedir. Ağız kuruluşunu azaltmak için sıvı tüketiminin artırılması, sodalı gargaralar yaptırılması, şekerli sakız çiğnetilmesi, potasyum iodide ilaçlar, limon tabletler, tükürük salgısının arttırıcı ajanların (Biotene vb.) veya yapay tükürük preparatlarının kullanılması önerilmektedir. Tedavinin son haftasında başlayan iyileşme süreci, 4-6. haftalara denk gelmektedir (35, 36).

Yorgunluk

Genellikle kötü beslenme, anemi, bulantı, kusma ve ağrıyla ilişkili bir semptomdur. Hastalar yorgunluğa bağlı olarak günlük aktivitelerde zorlanmakta, daha sık dinlenme ihtiyacı hissetmekte, sosyal aktivitesi azalacağı için tedaviyi reddetmektedir. Bu durumda; tedavi öncesinde hasta ve ailesi yorgunluk olasılığı konusunda uyarılmalı, yorgunluğu arttıran faktörlerin tespiti ve beslenme durumunun takibi yapılmalı, hastaya enerjisini koruyabilmesi için işlerini oturarak yapması, aşırı aktivitelerden kaçınması, aktivite öncesi ve yemekten bir saat sonra dinlenmesi, uzun süreli ve gündüz uyuklarından kaçınması tavsiye edilmelidir (37, 38).

Psiko-sosyal problemler

Kanser olgusunun yaratacağı stres ve tedaviye bağlı yan etkilerle baş edemeyen hastalar kendilerini endişeli, üzgün ve kızgın hissetmekte, ortaya çıkan psiko-sosyal problemler anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyonla sonuçlanmaktadır. Bu durumda; hastaların tedavi başlangıcında ve sonrasındaki duygu durum değişiklikleri değerlendirilmeli, kendileri ve aileleri tedavi süreciyle ilgili bilgilendirilerek sorunlarla baş etme konusunda eğitilmeli, radyoterapinin sonrasında normal hayatlarını sürdürebilecek duruma gelebileceği anlatılmalıdır (39).

Tükürük salgısında azalma, ağız kuruluğu

Baş-boyun bölgesine 40 gray ve üzerinde radyasyon dozu uygulanan hastaların parotis, submaksiller, sublingual ve minör tükürük bezlerinin etkilenmesi (disfonksiyonu) sonucunda; tükürük salgısı ve akış hızı azalmakta (hiposalivasyon), ağız kuruluğu (kserostomia) ve fırsatçı enfeksiyonlara (oral kandidiyazis) uygun zemin oluşmaktadır (34). Tükürük bezlerindeki hasarın geri dönüşümsüz olması durumunda, radyoterapinin 2-3. haftasından itibaren tükürük üretimi %80'e varan oranda azalmakta ve ağız kuruluğu meydana gelmektedir (14, 21, 40). 2 gray'lık düşük bir radyasyon dozuyla başlayan ağız kuruluğu 30 gray üstündeki dozlarda kalıcı hale gelmektedir. Ağız kuruluğu sonrasında ise; yanma hissi, sıcak-soğuk hassasiyeti, dişlere/mukozaya yiyeceklerin yapışması, çiğnemede zorlanma ve tükürüğün temizleyici etkisinin ortadan kalkmasıyla ilişkili radyasyon çürüğü oluşma olasılığı artmaktadır. Ağız florasının değişmesiyle birlikte ortaya çıkan bu değişikliklerin etkisi, radyoterapi sonrası dört yıl daha devam etmektedir (11). Radyoterapi sürecinde tükürük bezleri korunarak, tükürük bezlerinin uzun süreli hipofonksiyonunun önüne geçilebilir. Tedavide, piyasadaki yapay tükürük preparatlarının (sodyum karboksimetil selüloz) kullanımı önerilmektedir (24).

Tat kaybı

Yaklaşık 30 gray ve üzerindeki bir radyasyon dozunun dilin tat tomurcuklarını etkilemesiyle birlikte, ilk haftalardan itibaren tat kaybında azalma (hipogeusia) veya metalik tat hissi meydana gelmektedir (41). Sadece radyoterapiye bağlı tat kaybı oranı %66.5 olup, kemoterapi ile kombine tedavilerde bu oran %76'ya ulaşmaktadır (23). Tat kaybı aynı zamanda tükürük akışı ve bileşimindeki değişikliklere bağlı olarak da gerçekleşebilmektedir. Tam veya kısmi tat kaybı, genellikle oral mukozitten önce görülmektedir (25). Radyoterapi tamamlandıktan genellikle 60-120 gün sonra tat almada iyileşmeye rastlanmaktadır (22, 24, 29). Bununla birlikte, %15 olguda tat bozukluğu 5-7 yıl sürebilmektedir. Bu durumda; tükürük üretimini arttırmak amacıyla günde 8-10 bardak kafeinsiz sıvı tüketilmesi, yemeklerden önce limonla tatlandırılmış içeceklerle tat duyusunun

uyarılması, yemeklerde soğan/sarımsak kullanılması, şekersiz sakız çiğnetilmesi, metalik tat hissi olanlarda plastik bardak, kaşık, çatal kullanılması önerilmektedir (22, 32, 42, 43).

GEÇ DÖNEMDE GÖRÜLEN YAN ETKİLER VE ORAL SEMPTOMLAR

Normal bir dokunun radyasyona tolerans sınırı; haftada beş gün, günde tek fraksiyon 2 gray doz verildiğinde, izleyen beş yıl içinde %5 oranında ciddi geç etki ortaya çıkma şansı şeklinde tarif edilmektedir. Baş-boyun bölgesi radyoterapisinde oluşan geç yan etkilerin büyük bölümünün ilk 3 yıl içinde geliştiği, küçük damarlarda yavaş gelişen kayba, parankimal hücre fonksiyon bozukluklarına ve fibroze bağlı olduğu varsayılmaktadır. Geç dönem semptomları arasında; trismus, ağız kuruluğuna bağlı radyasyon çürüğü, ülserasyon, fibrozis, ödem, nekroz, cilt ve mukoza atrofi önemli yer tutmaktadır. Geç yan etkilerin artmasında, toplam tedavi süresinin etkisi yok denecek kadar azdır (26). Özşaran ve arkadaşları, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan 120 hastanın 17'sinde (%14.2) geç yan etki gözlenmezken, 14'ünde (%11.7) diş çürümesinde hızlanma, 10'unda (%8.3) ise olguda spontan diş kaybı tespit etmiştir (22).

Trismus

Baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapiyi takiben temporomandibular eklemin ve çiğneme kaslarının radyasyonun zararlı etkilerine maruz kalması sonucu çiğneme kaslarında istem dışı kasılmalar ve buna bağlı olarak geç dönemde (3-6 ay içerisinde) gelişen ve çoğu zaman geri dönüşümsüz bir şekilde ağız açıklığının kısıtlanmasına (35mm'den daha az) neden olan bir durumdur. Her hastada görülmemekle birlikte, prevalansı %5-38 arasında değişmektedir. 60 gray ve üzerindeki bir radyasyon dozu, görülme sıklığını %47 seviyesine taşımaktadır (23). Trismus sonucunda gerek ağız hijyeni, gerekse çiğneme ve yutma fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. Bu durumda; fizyoterapistle işbirliği yapılarak farklı mekanik yöntemlere ve düzenli egzersizlere, gerektiğinde özel apareylere başvurulması gerekmektedir (41, 44-47).

Radyoterapinin Diş Sert Dokuları Üzerine Etkisi

Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin, direkt etkilerinden biri de yaklaşık üç ay sonra dişlerin sert dokularında meydana gelen dekalsifikasyondur (40). Radyasyonun diş sert dokularına etkisinin büyüklüğü ve şiddeti, dişlerin mineral ve organik içeriğine bağlıdır (48). İyonize radyasyon, dişlerin organik bileşenlerine ve özellikle kolajen fibrillerine zarar vermekte, fosfat gruplarıyla kolajenler arasındaki bağlantıda kopmalar meydana getirerek hidroksiapatit kristallerde mikrokırılmalara yol açmaktadır (24). 30 gray'den düşük radyasyon dozları diş sert dokuları

üzerinde minimum etki gösterirken, 60 gray ve üzerindeki dozlar dişlerin kırılma riskini 10 kat artırmaktadır (13). Minenin prizmatik yapısının bozulmasıyla (sodyum, karbonat ve magnezyum gibi minerallerin çözünmesiyle) birlikte asit ataklarına karşı direnci azalmakta (49) ve demineralizasyon meydana gelmektedir (50). Odontogenezisin bozulması sonucunda; dişlerde gelişimin gecikmesi veya duraklaması, kuronlarda küçülme, köklerde kısılma, malokluzyon, yetersiz kalsifikasyon, taurodontizm ya da erken apeksifikasyon görülmektedir (51).

Dentinde görülen değişikliklerin kaynağı kollajen fibrillerde oluşan hasardır. Söz konusu değişikliklerle; mine-dentin bağlantısı bozulmakta, dentinin dayanıklılığında (49), dişin aşınma direnci ve sertliğinde azalma meydana gelmektedir (48). Kielbassa ve arkadaşları, radyoterapinin dentinin mikrosertliğinde azalmaya neden olduğunu açıklamıştır (52). Soares ve arkadaşları ise, 60 gray'lık radyasyon dozunun mine ve dentinin gerilme dayanımını azalttığını bildirmiştir (49).

Radyoterapi aynı zamanda, vital dişlerin pulpalarında vaskülarizasyon azalmasına ve dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. Vaskülarizasyonun azalmasıyla birlikte fibrozis, kalsifikasyon veya hiyalinizasyonlar görülmektedir. Odontoblast metabolizmasında meydana gelen değişimler, dentinin yapısını bozarak radyasyon çürüklerinin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (6, 49).

Radyasyon çürüğü

Radyoterapinin tamamlanmasını takiben geç dönemde (yaklaşık üç ay içerisinde) ortaya çıkan bu çürükler; radyasyonun direkt etkisinden daha çok, radyoterapiye bağlı tükürük akış miktarının ve tamponlama kapasitesinin azalması, tükürük kompozisyonundaki değişimler, ağız kuruluğu, ağız açmada yaşanan kısıtlamaya bağlı olarak ağız hijyeninin bozulması, asidojenik mikroorganizma sayısındaki artış ve yüksek oranda şeker tüketimine bağlı çürük florasının oluşumuyla ilişkilidir (25). Hızlı başlayıp, çabuk yayılan ve tedavisi oldukça güç olan radyasyon çürükleri, en fazla mandibular anterior dişlerin bukko-servikal bölgelerinde ve düz yüzeylerde etkili olmaktadır. İnsizal kenarlarda ve tüberkül tepelerinde de oluşabilmektedir. Radyasyon çürüklerinin rengi, kahverengiden siyaha kadar değişmektedir. Normal çürüklerden farkı, her tarafa yayılabilmesidir (13). Ağızdaki tüm dişlerin etkilenmesi, yaklaşık 3-5 yıl içinde gerçekleşmektedir (53). Pulpada kanlanmanın azalması ve atrofiye bağlı nedenlerle genellikle ağrısız seyretmeleri, bu çürükler tedavi edilemez hale gelene kadar hastaların diş hekimine başvurmalarının önündeki en büyük engeldir (13).

Baş-boyun bölgesindeki kanserlerin erken teşhisi, uygulanacak tedavinin başarısında oldukça önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte,

erken belirtilerinin farkedilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Ancak bu tür kanserler lokalizasyonları nedeniyle, belirtileri teşhis edecek seviyede eğitim alan diş hekimleri tarafından, iyi bir anamnez ve dikkatli bir muayene sonucunda tespit edilebilmektedir. Bu durum, düzenli diş hekimisi muayenesinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Radyoterapi uygulanan hastaların diş çekimine, periodontal enfeksiyonlara veya mekanik irritasyona maruz kalması sonucunda ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Tüm bu nedenlerle, radyoterapi başlamadan en az bir ay öncesinde diş hekimine başvurulması, diş ve dişetlerinin dikkatli muayenesinin yapılması, hastaya ağız hijyeninin önemini anlatılması, diş çekimi, diş taşı temizliği ve ileri periodontal işlemler başta olmak üzere tüm diş tedavilerinin en az en az iki hafta öncesinden tamamlanmış olması, çürük oluşumunu engellemek amacıyla dişlere flor uygulanması aynı derecede önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 55(2): 74-108.
2. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. (2001). Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 63(4): 202- 7.
3. Andrews, N. and C. Griffiths. (2001) Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Australian dental journal*, 46(2): 88-94.
4. Andrews N, Griffiths C. (2001) Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Australian dental journal.* 46(3): 174-82.
5. Gellrich NC, Suarez-Cunquero MM, Bremerich A, Schramm A. (2003) Characteristics of oral cancer in a central European population: defining the dentist's role. *J Am Dent Assoc.* 134: 307-14.
6. Springer IN, et al. (2005). Radiation caries--radiogenic destruction of dental collagen. *Oral Oncol.* 41(7): 723-8.
7. Yu T, Wood RE, Tenenbaum HC. (2008). Delay in diagnosis of head and neck cancers. *JCDA.* 74(1): 61-61c.
8. Baumann M, Gregoire V. (2009). Modified fractionation. In *Basic Clinical Radiobiology*. Edited by Joiner MC, van der Kogel A. Londo, Hodder Arnold. 135-140.
9. Akleyin, E., & Yavuz, Y. (2022). Evaluation of Radiation Exposure Due to Dental Radiographs Taken during Endodontic Treatment Sessions in Young Permanent Teeth. *Medicina*, 58(12), 1822.
10. Akleyin, E., & Eskibağlar, B. K. (2022). Reasons for requesting cone-beam computed tomography in children and adolescents: a 10-year study. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 36(1), 858-864.
11. Sciubba JJ, Goldenberg D. (2006) Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncology*.7: 175-83.
12. Beyzadeoglu, M, Dincoglan F, Sager O. (2015) Complications of head and neck radiotherapy and management. *Radiation Therapy for Head and Neck Cancers.* 221-32.
13. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. (2006) Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncology*.7(4): 326-35.
14. Rosenthal DI, Mendoza T, Cleeland C. (2009). Identifying head and neck cancer patients at risk for high symptom burden during treatment. *J Clin Oncol.* 27:15 suppl, 6066.
15. Hendry JH, Jeremic B, Zubizarreta EH. (2006). Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev Panam Salud Publica.* 20: 151-60.
16. Collins R, Flynn A, Melville A, Richardson R, Eastwood A. (2005). Effe-

- ctive healthcare: management of head and neck cancers. *Qual Saf Health Care*. 14: 144-8.
17. Kim E, et al. (2009). Changes in symptom clusters in patients undergoing radiation therapy. *Support Care Cancer*. 17: 1383-91.
 18. Babin E, Sigston E, Hitier M, Dehesdin D, Marie JP, Choussy O. (2008). Quality of life in head and neck cancers patients: predictive factors, functional and psychosocial outcome. *EurArchOtorhinolaryngol*. 265: 265-70.
 19. Özbek Ö, Özşenol F, Oysul K, Beyzadeoğlu M, Pak Y. (2003). Radyoterapi uygulanan hastaların psikososyal yönden değerlendirilmesi. *T Klin Tıp Bilimleri*. 23; 18-36.
 20. Aplak B, Malkoç M, Gelecek N, Şen M. (2007). Quality of life Turkish patients with head and neck cancer. *Turk J Cancer*. 37; 129-35.
 21. Haisfield-Wolfe ME, McGuire DB, Soeken K, Geiger-Brown J, De Forge B, Suntharalingam M. (2012). Prevalence and correlates of symptoms and uncertainty in illness among head and neck cancer patients receiving definitive radiation with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*. 20; 1885-93.
 22. Özşaran Z, Yalman D, Yıldırım G, Parvizi M, Esassolak M, Haydaroğlu A. (2003). Baş boyun kanseri tanısı ile radyoterapi gören olgularda yan etkilerin değerlendirilmesi. *T Klin J Med Sci*. 23: 195-9.
 23. Rogulj AA, Brzak BL, Boras VV, Brailo V, Milenović M. (2017). Oral complications of head and neck irradiation. *Libri Oncol*. 45(2-3): 89-93.
 24. Jham BC, Freire ARDS. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Bras J Otorhinolaryngol*. 72(5): 704-8.
 25. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. (2003). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews Oral Biologyand Medicine*. 14: 199-212.
 26. Cooper R, Şen M. (2001). Radyoterapi ilişkili yan etkilerin yönlendirilmesi. *Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2001; 3; 251-9.
 27. Akbulut S, Aksoy E, Öz F. (2012). Ses Kısıklığı. *Klinik Gelişim*. 25: 83-6.
 28. Peponi E, Glanzmann C, Willi B, Huber G, Studer G. (2011). Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol*. 6: 1.
 29. Lazarus C, et al. (2011). Effects of radiotherapy with or without chemotherapy on tongue strength and swallowing in patients with oral cancer. *Head Neck*. 29: 632-7.
 30. Kömürcü Ş. (2004). Baş boyun kanserli hastalarda beslenme problemi. *KBB ve BBC Dergisi*. 12: 101-8.
 31. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, DiPalma M. (2010). Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and

- performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer*. 18: 433-7.
32. Arslan D, Tatlı AM, Üyetürk Ü. (2013). Kansere bağlı ağrı ve tedavisi. *Abant Med J* 2013; 2: 256-60.
 33. Vayne-Bossert P, et al. (2010). Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy- induced mucositis: a randomized double- blinded study. *J Palliat Med*. 13(2): 125-8.
 34. Belfield PM, Dwyer AA. (2004). Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice. *European Journal of Cancer*. 40: 1035-41.
 35. Çakur B, Miloğlu Ö, Harorlı A. (2006). Radyoterapi ve kemoterapi gören hastalarda oral bakım. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg*. 16: 50-5.
 36. Çubukçu NÜ, Çınar S. (2012). Kemoterapi alan kanserli hastalarda oral mukozitler önlenbilir mi? *MÜSBED*. 2(4): 155-63.
 37. Azak A, Çınar S. (2005). Lenfomalı hastalarda (Hodgkin ve Non-Hodgkin) yorgunluk sendromu ve etkileyen faktörler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 15: 78-80.
 38. Garland SN, et al. (2014). Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 18(10): 1113-24.
 39. Llewellyn CD, McGurk M, Weinman J. (2005). Are psycho-social and behavioural factors related to health related-quality of life in patients with head and neck cancer? A systematic review. *Oral Oncol*. 41: 440-54.
 40. Keçeci AD, Özdemir F. (2005). Ağız kuruluşunun etiyolojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım. *S D Ü Tıp Fak Derg*. 12: 58-67.
 41. Otmani N. (2007). Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. *J Can Dent Assoc*. 73(3): 257-61.
 42. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. (2009). Taste and smell changes in patients receiving cancer chemotherapy: distress, impact on daily life, and self-care strategies. *Cancer Nurs*. 32: 45-54.
 43. Rehwaltd M, et al. (2009). Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 36: 47-56.
 44. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. (2004). Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol*. 40; 879-89.
 45. Özyar E, Karakaya E, Yıldız F ve Atahan L. (2006). Nazofarenks kanserli hastalarda geç yan etki olarak ortaya çıkan trismus gelişimine etkili faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi*. 21: 57-62.
 46. Bulut E. (2009). Baş boyun kanserli hastalarda trismus. *Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1;31-43.
 47. Kent ML, et al. (2008). Radiation-induced trismus in head and neck cancer

patients. Support Care Cancer. 16:305-9.

48. Naves LZ, Novais VR, Armstrong SR, Correr-Sobrinho L, Soares CJ. (2012). Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin. Support Care Cancer. 20: 2873-8.
49. Soares CJ, et al. (2010). Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. Journal of Dental Research. 89(2): 159-64.
50. Lieshout HF, Bots CP (2014). Theeffect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematicreview. Clinical Oral Investigation. 18: 17-24.
51. Kaste SC, et al. (2009). Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the childhood cancer survivor study. Cancer 2009; 115: 5817-27.
52. Kielbassa AM, Muntz I, Bruggmoser G, Schulte-Monting J. (2002). Effect of demineralization and remineralization on microhardness of irradiated dentin. The Journal of Clinical Dentistry.13: 104-10.
53. Specht L. (2002). Oral complications in the head and neck radiation patient. Supportive Care Cancer. 10(1): 36-9.