SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR

HAZİRAN 2022

EDİTÖRLER

PROF. DR. HÜLYA ÇİÇEK

PROF. DR. HASAN AKGÜL

SERÜVEN YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi
Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2022
ISBN • 978-625-7721-84-4

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.
The right to publish this book belongs to Serüven Publishing.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Yalı Mahallesi İstikbal Caddesi No:6
Güzelbahçe / İZMİR
Telefon / Phone: 05437675765
web: www.seruvenyayinevi.com
e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Teori ve Araştırmalar

Haziran 2022

Editörler
Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK
Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

HPV ELİMİNASYONUNDA AŞININ ROLÜ

Nükhet BALLIEL 1

Belkıs CAN 1

Bölüm 2

PREMATÜR EJAKÜLASYONDA CERRAHİ TEDAVİLERİN İNCELENMESİ

Çağrı DOĞAN 21

Bölüm 3

DİŞ HEKİMLİĞİNDE ADEZİV SİSTEMLER

Beyza ÇAKMAKÇI 33

Gül YILDIZ TELATAR 33

Bölüm 4

OSTEOMYELİT OLGULARINDA TANI VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Metin Berk KASAPOĞLU 47

Bölüm 5

EVCİL VE ÇİFTLİK HAYVANLARINDA KAN GAZLARININ ENDİKASYONU, KLİNİK ÖRNEKLER VE YORUMLANMASI

Alper ERTÜRK 65

Erdem GÜLERSOY 65

Bölüm 6

KUTANÖZ MELANOM

Didem TURCAN 85

Bölüm 7

FONKSİYONEL GIDALAR VE KORONER KALP HASTALIĞI

Zeynep ARSLAN 105

Hülya DEMİR 105

Bölüm 8

ÇÜRÜK TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Emel GÜRMAN 137

Gül YILDIZ TELATAR 137

Bölüm 9

ZİHİNSEL ENGELLİ ÇOCUĞA SAHİP AİLELERİN YAŞADIĞI SORUNLAR

Serpil ÖZBAŞ 149

Sıddıka ERSOY 149

Fatma Gül TURAN 149

Şükran ÖZKAHRAMAN 149

Bölüm 10

SAĞLIK TURİZMİNDE HİZMET KALİTESİ ÖLÇÜM MODELLERİ VE EVRİMİ

Kürşat YURDAKOŞ 167

Bölüm 11

ORTOGNATİK CERRAHİDE TEŞHİS PRENSİPLERİ

Mustafa Ayhan 187

Bölüm 12

DENTAL İMPLANTLAR VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Abdulsamet Kundakçıoğlu 201

Bölüm 13

KEDİLERDE KULLANILAN VE GELECEK VAADEDEN RENAL HASAR BİYOBELİRTEÇLERİ

Canberk BALIKÇI 229

Bölüm 14

ELAJİK ASİT KULLANIMININ KEMİK İYİLEŞMESİ VE DENTAL İMPLANTLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet GÜL 257

Bölüm 15

İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE BAŞARI VE BAŞARISIZLIK KRİTERLERİ

Ali Rıza Tunçdemir 277

Meryem Erdoğdu 277

Bölüm 16

SAĞLIK HİZMETLERİNDE RADYASYON YÖNETİMİ VE KBRN

Mucize SARIHAN 299

Bölüm 17

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARININ TEŞHİS VE TEDAVİSİ

Ali Rıza TUNÇDEMİR 323

Burcu KIZILIRMAK 323

Bölüm 18

LOKAL ANESTEZİKLERİN SİSTEMİK TOKSİSİTESİ (LAST)

Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT 337

Bölüm 19

SÜRDÜRÜLEBİLİR GIDA VE GELECEĞİN POTANSİYEL BESİNLERİ

Mehmet Ali TEMİZ 347

Emine OKUMUŞ 347

Bölüm 1

HPV ELİMİNASYONUNDA AŞININ ROLÜ

Nükhet BALLIEL[1]

Belkıs CAN[2]

1 Doçent Dr. Nükhet BALLIEL, ADÜ, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim dalı, E-mail: nukhetkirag@gmail.com

2 Hemşire, Belkıs CAN, ADÜ, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim dalı, E-mail: belkisscan@gmail.com

Human Papilloma Virüsü

Human papilloma virüsü (HPV) cinsel yolla bulaşan dünya genelinde en yaygın olan enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyon serviks kanserinin en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Servikal Kanser kadınlarda en sık görülen ilk üç kanser türünden biri olarak bilinmektedir. Küresel olarak, kanserlerin %4,5'u HPV'den kaynaklanmaktadır (**Roman ve Aragones 2021**). Rahim ağzı kanserinin sebebi olarak ilk ilişkide erken yaş ve birden fazla cinsel partnerin etkileri olduğu gösterilmiştir **(Zhang ve ark, 2020***).* Çok sayıda insanı etkileyen bu hastalık, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdeki insanları etkilemektedir. 2018 Yılında, dünya çapında 570 bin yeni serviks kanseri vakasının 290 bini (%51) düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan kadınlarda meydana gelmiştir (orta gelirli ülkeler dahil edildiğinde 500 bin vaka (%88) (**Bray ve ark 2018**). Bu hastalık yaşamın devamına dair pek çok olayı olumsuz etkilemektedir. Hem kadın hem de erkekte üreme ile ilgili organları olumsuz etkileyen bu hastalık, kaba doğurganlık hızı, organ kaybı, sağlıksız nesil oluşumu gibi yönleriyle bireysel ve toplumsal refahı tehlikeye atmaktadır ve bu yönüyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Bu virüsün bazı suşlarına karşı etkin aşılar geliştirilmiştir.

HPV Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

200'den fazla alt türe sahip olan HPV, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Bu alt türlerden yaklaşık beşte biri üreme organlarında enfeksiyon oluşturabilmektedir (**Cogliano ve ark 2005, Dede, 2010**). HPV suşlarının oluşturduğu enfeksiyonlar düşük riskli (HPV Tip 6, 11 vb.) anogenital kondiloma (Vakaların %90'ı) gibi hastalıklar oluştururken, yüksek riskli (HPV Tip 16,18) servikal kanser de (vakaların %99,7'si) oluşturabilmektedir (**Woodman ve ark 2007**). İlaveten HPV Tip 16 ve HPV Tip 18 servikal intraepitelyal neoplazilerin yarısının ve serviks kanserinin %77 sinin nedeni olarak bildirilmiştir (**Smith ve ark 2007**). Kazakistan'da yapılan bir araştırmada HPV prevalansının %43,8-55,8 arasında olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda son zamanlarda artan oral kanser artışlarına da dikkat çekilmiştir (**Aimagambetova ve ark 2018**). Dünya genelinde 1990'dan 2017'ye kadar gırtlak ve nazofarengeal kanser insidansı azalırken, orofarinks, hipofarengeal, dudak ve ağız boşluğu kanserleri artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde HPV'ye atfedilebilen orofaringeal kanserlerin sayısı, serviks kanserlerinin sayısını yakalamıştır (**Aupérin 2020**). Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 milyon insan HPV ile enfekte olmuş ve HPV orofaringeal kanser insidansı HPV rahim ağzı kanserini aşmıştır. En yüksek orofaringeal kanser yükü orta yaş ve üzerindeki beyaz erkeklerde görülmektedir (**Roman ve Aragones 2021**). Kansere bağlı hastalıklar, dünya çapında ikinci genel ölüm nedenini temsil etmektedir. İnsan papilloma virüsü (HPV), esas olarak cinsel yolla bulaşan ve hem erkeklerde hem de ka-

dınlarda HPV ile ilişkili kanserlere yol açabilen bulaşıcı bir ajandır. Hemen hemen tüm servikal kanserler HPV ile ilişkilidir. Ayrıca, vajinal, vulvar, penis ve anal kanserler dahil olmak üzere anogenital kanserler, ancak artan sayıda baş ve boyun kanseri (HNC'ler), özellikle orofaringeal kanser, HPV enfeksiyonu ile bağlantılı olabilir. HPV ile ilişkili rahim ağzı kanserinin test edilmesi ve önlenmesi son yıllarda önemli ölçüde iyileşmiştir **(Szymonowicz ve ark, 2020).** HPV Kanser öncesi ve kanserli servikal lezyonların birincil nedeni, yüksek riskli veya onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyondur. Rahim ağzı kanseri vakalarının çoğu, HPV16 ve 18 ile enfeksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yüksek riskli tiplerin, özellikle HPV16'nın insan popülasyonlarında oldukça yaygın olduğu bulunmuştur **(Cohen ve ark, 2019)**. Enfeksiyon genellikle cinsel temas yoluyla bulaşır ve skuamöz intraepitelyal lezyonlara neden olur. Çoğu lezyon, immünolojik müdahale nedeniyle 6−12 ay sonra kaybolur. Bununla birlikte, bu lezyonların küçük bir yüzdesi kalır ve kansere neden olabilir. Bir meta-analizin sonuçları, HPV'nin en yüksek prevalansının, cinsel davranıştaki değişikliklerle ilişkili olarak 25 yaş civarlarında meydana geldiğini göstermiştir (**Crosbie ve ark, 2013)**. Bu durumu erişkin yaşta bir plato izlemekte ve bunun yaşı ise 45 yaş civarı olduğu bilinmektedir (**Bruni ve ark, 2010**). Zaman içinde yüksek riskli HPV tiplerinden biriyle kalıcı enfeksiyonun oluşması ile şekillenen bir dizi immünolojik durumun neticesinde servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişir (Mittal **ve ark, 2017**). CIN sınıflandırması şu şekildedir: CIN 1: hafif displazi; CIN 2: orta ila belirgin displazi ve CIN 3: Şiddetli displazi. CIN lezyonunun çoğu kendiliğinden gerilerken bazılarında birkaç yıl içinde serviksteki lezyonlar yavaş yavaş kanserli hale gelmesi mümkündür **(Kalof ve ark, 2007; Mello ve ark, 2019)**. CIN tanısında bazı algoritmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla doğru değerlendirilmesi önemlidir. Tanının temeli nükleer atipi varlığına ve normal skuamöz olgunlaşma (polarite) kaybına dayanır. Düşük dereceli (CIN 1) ve yüksek dereceli lezyonlar (CIN 2 ve CIN 3) 29 için tedavi ve klinik takip algoritmaları çok farklı olduğundan, CIN lezyonlarının doğru derecelendirilmesi esastır. Artan servikal intraepitelyal neoplazi derecesi ile ilerleme olasılığı açıkça artmasına rağmen, yüksek dereceli lezyonların bir kısmı hala gerileyebilmektedir. Yüksek riskli HPV alt tipleri ile enfeksiyonun, kalıcı ve/veya ilerleyici servikal displazi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HPV DNA'sının konak DNA'sına entegrasyonunun servikal karsinogenezde kritik olduğu öne sürülmüştür **(Adams ve ark 2011; Jeon ve ark 1995; Peitsaro ve ark 2002)**

HPV ve AŞI

HPV'nin kanserler ile gösterdiği korelasyonun nedensellikle sonuçlanmasından sonra etkin aşı ve tarama programları geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak çok sayıda önleme-tarama çalışmasına rağmen HPV insidan-

sı düşmemiştir. Bu nedenle aşı ile korunmanın daha faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine Bivalan ve quadrivalan aşılar geliştirilmiştir. Aşı ile ilgili yapılan randomize kontrol klinik çalışmalar, kadınlarda kalıcı enfeksiyona ve servikal prekanseröz lezyonlara karşı oldukça güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (aşı etkinliği ≥%93) (**Garland ve ark 2007, Paavonen ve ark 2009**). Dolayısıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2009 yılından itibaren HPV aşılamasını önermeye başlamıştır (**WHO, 2009**). Sonrasında 33 ülke farklı zamanlarda HPV aşı programı uygulanmaya başlamıştır. HPV aşı programı uygulanmaya başlanan ülkelerin çoğu gelişmiş ülkelerdir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde kanser insidansı yüksek olmasına rağmen aşılama düşük kalmıştır ve aşılama programları çeşitli nedenlerle uygulanamamıştır (**Lancet Editöryal, 2011**). Aşılama ve aşılama programlarının uygulanamayışının bir nedeni olarak, o ülkenin gelişmişlik seviyesi gösterilmektedir ve aralarında kuvvetli korelasyon mevcuttur. Toplam vakanın %86'sı ve vakalara bağlı olarak ölümlerin %88'i düşük ve orta gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerde olduğu bilinmektedir **(LaMontagne ve ark 2011).** Örneğin gelişmiş bir ülke olarak kabul edilen Avustralya, 2007 yılında devlet destekli ulusal HPV aşısı programını uygulamaya koyan ilk ülke olarak bilinmektedir (**Flagg ve ark 2013**). Bu ülkede yapılan aşılama programı ile birlikte genital siğil insidansında %83 düşüş gösterilmiştir **(Ali H ve ark 2013)**. Daha sonraları yapılan araştırmada ise aşı öncesi HPV prevalansı %28,7'den %6,7'ye gerilemiştir **(Tabrizi SN ve ark 2012).** Bulgaristan, Estonya, Finlandiya, Slovakya, Polonya, Malta ve Çek Cumhuriyeti'nde HPV aşısı tavsiye edilmemektedir (**Dorleans ve ark, 2010)** Çoğu devlet aşı programlarını ücretsiz karşılarken Belçika ve Fransa gibi bazı ülkelerde aşı ücretinin belli bir yüzdesi ödenmekte, Avusturya gibi bazı ülkelerde ise tamamını kişi kendi ödemektedir (**CDC, 2013**). Amerikan Pediatri Akademisi (APA), erkek çocuklarına da HPV aşısının rutin olarak uygulanmasını önerilmektedir (**CID, 2012**). Kadınlarda ve erkeklerde farklı doz programlarının ve farklı HPV aşılarının etkinliğini, Orleans ve zararlarını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada insan papilloma virüsü (HPV) aşısının alımının, birçok ülkede düşük kaldığı görülmüştür. Üç dozluk bir program olarak verilen babalan ve dörtlü HPV aşıları, kadınlarda servisin kanser öncesi lezyonlarının önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür **(Berkman ve ark, 2019)**. Küresel Aşı ve Bağışıklama İş birliği etkin bir şekilde uygulanacak olan HPV aşılama programları ile serviks kanser ilişkili ölümlerde %76 oranlarına varan azalma sağlanabileceği öngörülmektedir **(Kohl M ve ark, 2007).** Etkin bir aşılama programının uygulanması üzerine yapılan bir tahmin araştırmasında sadece kızlara yönelik HPV aşılamasının düşük ve orta gelirli ülkelerde rahim ağzı kanseri insi dansını 100 bin kadın yılında %19,8'den (%95 CI: 19.4-19.8) %2,1'e (%95 CI: 2.0-2.6) düşüreceği hesaplanmıştır. Bu çalışmanın tahminine göre azalma %89,4 (%95 CI: 86.2-90.1) olarak

bulunmuş ve yaklaşık 61 milyon (%95 CI: 60.5-63) vakayı önleyeceği tahmin edilmiştir (**Brizsen ve ark, 2020**). Aşı, hastalık tablosunun maliyetiyle karşılaştırıldığında maliyet olarak oldukça uygun görünmektedir. Yapılan bir araştırma, sadece kadınların aşılamasının anlamlı olmadığı, erkeklerinde bu aşıyı olması gerektiği yönündedir. Ayrıca her iki cinste aşıya olan talep arttıkça maliyetlerin de düşeceği düşünülmüştür (**Data ve ark, 2019**). GAVI, aşı maliyetini düşürerek sahra altı Afrika ülkelerinden başlamak kaydıyla 30 milyondan fazla kız çocuğunu aşılamayı planlamaktadır (**GAVI**). Yapılan bir araştırmada ise tüm ülkelerin sadece kız çocuklarına aşılama ile rahim ağzı kanseri eliminasyonunu sağlayabileceği bölgelerde, eşiğe ve bölgeye bağlı olarak 2059 ile 2102 arasında eliminasyon gerçekleşebileceği öngörülmüştür. İki kez ömür boyu taramanın uygulanmasının ise eliminasyonu hızlandırdığı tahmin edilmiştir. Ayrıca eliminasyon için uzun süreli etkinliğini koruyan aşının muhakkak olması gerektiği şeklinde koruması gerekli olduğu iddia edilmiştir (**Brisson ve ark 2021**). Birçok ülkede kullanımı onaylanan HPV 16 ve 18'e karşı koruma sağlayan aşılar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tavsiye edilmektedir. 9-26 yaş arasındaki kadın ve erkeklerde HPV aşısı uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda 11-12 yaşlarında verildiğinde daha etkili olduğu görülmüştür. HPV aşısı, 9-14 yaş arası kadın ve erkeklere iki doz şeklinde yapılır. Tam bağışıklık için, 15 yaşından 45 yaşına kadar, üç doz uygulaması gereklidir. Bu aşı ile çoğu servikal, anal, vajinal, HPV ile ilişkili genital siğilleri önlemek mümkündür. Ayrıca aşı sayesinde HPV ile ilişkili boğaz ve penis kanserleri riski de azalmaktadır (**DSÖ, 2017**).

HPV Aşılama Stratejilerinin Maliyet Etkinliğinin Değerlendirilmesi

HPV aşısı sadece kadınlara uygulandığında; düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşa göre standartlaştırılmış rahim ağzı kanseri insidansını gelecek yüzyılda 100.000 kadın yılında %19,8(%95 GA:19.4-19.8)'den %2,1(%95 GA:2.0-2.6) düşürebileceği (%89,4 [86.2-90.1] azalma) gösterilmiştir, bu dönemde 61 milyon (%95 GA: 60.5-63) vakayı önleyebileceği tahmin edilmiştir. Yaşam boyu HPV'ye karşı iki taramanın eklenmesi, insidansı 100.000 kadın yılında %0,7 (%95 GA: 0.6-1.6) vakaya düşürebileceği (Azalma: %96,7(91.3-96.7)) ve fazladan 12,1 milyon (9.5-13.7) vakayı önleyebileceği ölçülmüştür. Düşük ve orta gelirli ülkelerde aşının sadece kadınlara uygulanmasının 100.000 kadın yılında dört veya daha az vaka ile %60(%95 GA: 58-65), 100.000 kadın yılında on veya daha az vaka eşiğine dayanan ülkelerde %99 (%95 GA:89-100) eliminasyonla sonuçlanacağı tahmin edilmiştir. Bu duruma iki kez ömür boyu tarama eklendiğinde ise %100'ü (71-100) her üç eşikte de eliminasyona ulaştığı hesaplanmıştır. Eldeki bu veriler yorumlandığında (eşiğe ve bölgeye bağlı olarak) 2059 ile 2102 arasında eliminasyon gerçekleşebileceği tahmin edilmiştir. İki kez

ömür boyu taramanın uygulanması ise 11-31 yıl aralığında eliminasyonu hızlandıracağı düşünülmüştür. Bu duruma ilaveten eliminasyon için uzun süreli aşı etkinliğinin önemli olduğu vurgusu yapılmıştır. HPV aşısı alımı 2009'da %72,5'ten 2014'te %87,3'e yükseldi. Tüm ülke arka plan kategorilerinde kızlar için aşılama arttı. En yüksek aşı alımı Doğu-/Güney-Doğu Asya kökenli kızlarda gözlendi, toplam nüfusta %88,9'a karşı %82,5. Artan ebeveyn eğitimi ile aşı alımı biraz azaldı, en düşük eğitim düzeyine kıyasla en yüksek için RD =- %1,6 (%95 GA: - %2,3 ila- %0,8). Buna karşılık, artan hane geliri ile alım arttı, en düşük beşte birlik dilime kıyasla en yüksek için RD = %4,9 (%95 GA, %4,3 ila %5,5). Ebeveyn eğitimi, Asya kökenli kızlarda en büyük etkiye sahipti, yüksek ve düşük eğitim için RD =- %8,1 (%95 GA- %10,5 ila- %5,6). Hane halkı gelirinin en büyük etkisi, Orta Doğu/Afrika, RD kökenli kızlarda 200.000 Okluk bir gelir artışı için %2,1 olmuştur (%95 CI 1.2 ila %3,0) **(Bjerke ve ark, 2021).** 2010'dan 2019'a kadar HPV aşı kapsamına ilişkin WHO/UNICEF tahminleri, bir halk sağlığı sorunu olarak rahim ağzı kanserinin ortadan kaldırılmasına yönelik yakın zamanda onaylanan küresel stratejide belirlenen 2030 yılına kadar HPV aşısı için %90'lık kapsama hedefinin arka planına karşı analiz edilmektedir. Haziran 2020 itibariyle, 194 DSÖ Üye Devletinin 107'si (%55) HPV aşısını uygulamaya koymuştur. Amerika ve Avrupa, açık ara en fazla tanıtıma sahip DSÖ bölgeleridir ve ülkelerinin sırasıyla %85 ve %77'si halihazırda tanıtmıştır. 2019 yılında, çoğu erişimin sınırlı olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde (LMIC) olmak üzere rekor sayıda tanıtım gözlemlendi. Programlar, HPV'nin ilk dozu için yaklaşık %67 ve son doz için yaklaşık %53'lük bir ortalama performans kapsamına sahipti. LMIC'ler, ilk doz için yüksek gelirli ülkelerden ortalama olarak daha iyi performans gösterdi, ancak daha yüksek bırakma nedeniyle son doz için daha kötü performans gösterdi. Sadece 5 (%6) ülke, %90'dan fazla nihai doz ile kapsama elde etti, 22 ülke (%21) %75 veya daha yüksek kapsama elde etti, 35 (%40) ise %50 veya daha az bir nihai doz kapsamına sahipti. Dünya nüfus kapsamı olarak ifade edildiğinde (yani nüfus büyüklüğüne göre ağırlıklandırıldığında), 2019 için nihai HPV dozunun küresel kapsamının %15 olduğu tahmin edilmektedir. %90'lık 2030 eliminasyon hedefine ulaşmak için daha gidilecek uzun bir yol var. COVID sonrası dönemde, tanıtımların hızının korunmasına, özellikle en kalabalık ülkelerin tanıtımının sağlanmasına ve küresel olarak program performansının daha da iyileştirilmesine dikkat edilmelidir (**Bruni ve ark 2021)**. HIV'li kadınlarda yüksek riskli HPV tiplerinden enfeksiyon geliştirme riski daha yüksektir **(Stelzle ve ark, 2021)**. HIV ve rahim ağzı kanseri arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların sonuçları, çoklu onkogen virüsleri ile daha yüksek kalıcı HPV enfeksiyonu oranı oluşabileceği, ilaveten HIV'li kişilerde daha yüksek CIN ve invaziv serviks karsinomu insidansının olabileceği gösterilmiştir **(Yuan ve ark, 2021)** HIV ile enfekte olan kadınlar, er-

ken yaşta (13-18 yaş) HPV enfeksiyonu riski altındadır ve yüksek serviks kanseri riski altındadır. Enfekte olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, HIV pozitif serviks kanserli hastalar daha erken yaşta (15-49 yaş) teşhis edilir. Aşıya uygun kadınlarda yüksek dereceli servikal hastalık ve genital siğillerde önemli düşüşler gözlemlendi. Benzer yaştaki heteroseksüel erkekler arasında genital siğil insidansında ve HPV prevalansında azalmalar, erkek aşılama programının uygulamaya konulmasından önce gözlemlenmiş olup, önemli bir sürü etkisine işaret etmektedir. 9vHPV aşısının servikal kanserlerin %90'ını ve anal kanserlerin %96'sını önlemesi bekleniyor. 2012 yılında tahminen 1.544 HPV ile ilişkili kanserden 1.242'si 4v HPV aşısı ile önlenebilirdi ve ek olarak 187 anogenital kanser 9v HPV aşısı ile önlenebilirdi **(Patel ve ark, 2018).** Hem erkekler hem de kadınlar arasında uygulanmaya devam eden 4v HPV aşısı ve 9vHPV aşısı ile aşılamanın Avustralya'da HPV ile ilişkili hastalık üzerinde kanıtlanabilir büyük bir etkisi olduğu ve kanser yükünü daha da azaltabildiği görülmüştür. Bu şekilde HPV hastalığının ortadan kaldırılmasının mümkün olabileceği görünüyor. **(Patel ve ark, 2018).** Kanserin çok sayıda risk faktörleri olmasına rağmen bakteri, virüs, parazit enfeksiyonları ya da enfestasyonları da kanser için risk faktörleri arasındadır. Dünyada kansere neden olan en önemli patojenler *Helicobacter pylori* (%36,3) ve HPV (%31,1), Hepatit B (%16,3) ve C (%7,1)'nin yanı sıra, Epstein-Barr virüsü (EBV), Herpes, HTLV-1 de kansere neden olabilir. Ayrıca Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis ve Schistosoma haematobium gibi parazitler patojen kaynaklı kanserlerin yaklaşık %10'unun nedeni arasında sayılmaktadır **(Plummer ve ark, 2016)**. Ciltten cilde temas yoluyla bulaşabilen HPV ile ilişkili kanserlerin çoğuna ve rahim ağzı kanserlerinin ve kanser öncesi rahim ağzı lezyonlarının yaklaşık %70'ine neden olur (**CCI-NCI**). Özellikle hem erkek hem de kadınların yaklaşık %80'i hayatlarının bir noktasında HPV enfeksiyonuna yakalanacağı öngörülmektedir. Cinsel olarak aktif olan kişiler, genellikle cinsel aktivitenin başlamasından kısa bir süre sonra düşük veya yüksek riskli HPV ile enfekte olabilir. Çoğu zaman bağışıklık sistemi virüsü temizlemektedir, ancak bazıları için enfeksiyon devam eder ve kanser öncesi değişikliklere yol açabilir. Daha ayrıntılı olarak, yüksek riskli HPV ile enfekte olmuş hücreler çoğalma hızlarını arttırır ve zamanla, bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilmezse kanser öncesi değişiklikler veya bir tümör oluşturabilirler. Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı, birçok hamilelik ve sigara kullanımı, zayıf bir bağışıklık sistemi ve cinsel yolla bulaşan başka bir hastalık ile koenfeksiyon ve ayrıca HPV tipi (yüksek risk) gibi faktörler kansere yol açan prekanseröz servikal hücre riskini artırabilir. Genel olarak, HPV'nin anal ve servikal kanserlerin %90'ından, vajinal ve vulvar kanserlerin yaklaşık %70'inden ve penis kanserlerinin %60'ından fazlasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, orofaringeal kanserlere geleneksel olarak tütün ve alkol neden olmuştur,

ancak son araştırmalar orofarenks kanserlerinin yaklaşık %70'inin HPV ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Orofarenks kanserlerinin çoğuna tütün, alkol ve HPV enfeksiyonunun bir kombinasyonu neden olabilir (**Jatinger, 2004**). Önemli olarak, kadınlarda HPV ile ilişkili kanserlerin yaklaşık %50'si serviks kanserleridir, oysa erkeklerde orofaringeal kanser çoğunlukla HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (**IARC, 2020**). Erkeklerde, bir HPV ile enfekte olmanın en yüksek prevalansı, diğer erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkeklerde gözlenmiştir **(Smith ve ark 2011, Schim ve ark 2014).** Heteroseksüel erkekler arasında, en yüksek enfeksiyon riski, en az üç kadın cinsel partneri olan Afrikalı erkeklerde bulunmuştur **(Vardas ve ark, 2011).** Ek olarak, herhangi bir HPV tipi ile enfeksiyonun ortalama prevalansı HIV pozitif ve HIV negatif erkeklerde sırasıyla %78,2'ye karşı %49,4 ile anlamlı derecede daha yüksekti (**Olesen ve ark, 2014).**

Önleme ve Taramalar

HPV enfeksiyonunun rahim ağzı kanserinin ana nedeni olduğu bilgisi, HPV enfeksiyonunu önlemek için profilaktik aşıların ve virüsün nükleik asitlerini saptayan HPV tahlillerinin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. DSÖ, 21. yüzyılda bir halk sağlığı sorunu olarak rahim ağzı kanserini ortadan kaldırmak için önleyici, tarama ve tedavi müdahalelerini yaygınlaştırmak için bir Küresel Girişim başlatmıştır. Servikal kanser yükünü değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada Dünya çapındaki analiz için, Global Cancer Observatory 2018 veri tabanından 185 ülkeden kanser tahminlerinin verilerini kullanılmıştır. Rahim ağzı kanseri insidansını tahmin etmek için popülasyona dayalı kanser kayıtlarından alınan kaynak bilgilerin mevcudiyetine ve kalitesine bağlı bir yöntemler hiyerarşisi kullanılmıştır. Rahim ağzı kanseri mortalitesinin tahmini için WHO mortalite veritabanını kullanılmıştır. Ülkeler 21 alt kıtada gruplandırılmış ve ayrıca İnsani Gelişme Endekslerine göre yüksek kaynaklı veya düşük kaynaklı ülkeler olarak sınıflandırılmıştır. Belirli bir ülkedeki rahim ağzı kanseri vakalarının ve ölümlerinin sayısını, doğrudan yaşa göre standardize edilmiş rahim ağzı kanseri insidansı ve ölüm oranını, dolaylı olarak standardize edilmiş insidans oranını ve ölüm oranını, kümülatif insidans ve ölüm oranını ve tanı anındaki ortalama yaşı hesaplanmıştır. 2018 yılında yaklaşık 570 bin serviks kanseri vakası ve 311 bin hastalıktan ölüm meydana gelmiş olup rahim ağzı kanseri, kadınlarda meme kanseri (2,1 milyon vaka), kolorektal kanser (0,8 milyon) ve kolorektal kanserden sonra en sık görülen dördüncü kanser oldu. Akciğer kanseri (0,7 milyon). Tahmini yaşa göre standardize edilmiş serviks kanseri insidansı, dünya çapında 100.000 kadında 13,1'dir ve oranlar 100.000 kadında 2 ila 75'ten az olmak üzere ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Doğu, batı, orta ve Güney Afrika'da kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni rahim ağzı kanseriydi. En yüksek insidans, 75 yaşından önce kadınların yaklaşık %6,5'inde rahim

ağzı kanseri geliştirmesiyle Eswatini'de tahmin edilmiştir. Çin ve Hindistan birlikte küresel servikal yükün üçte birinden fazlasına katkıda bulundu. Çin'de 106.000 vaka ve Hindistan'da 97.000 vaka ve Çin'de 48.000 ölüm ve Hindistan'da 60.000 ölüm ile. Küresel olarak, rahim ağzı kanseri tanısında ortalama yaş 53 idi ve 44 yıl (Vanuatu) ile 68 yıl (Singapur) arasında değişiyordu. Rahim ağzı kanserinden ölümde küresel ortalama yaş, 45 yıl (Vanuatu) ile 76 yıl (Martinique) arasında değişen 59 yıldı. Rahim ağzı kanseri, değerlendirilen 185 ülkenin 146'sında (%79) 45 yaşından küçük kadınları etkileyen ilk üç kanser arasında yer aldı. Rahim ağzı kanseri, özellikle kaynakları daha az olan ülkelerde orta yaşlı kadınları etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. HPV aşısının küresel ölçekte büyütülmesi ve kendi kendine örnekleme de dahil olmak üzere HPV tabanlı taramanın gelecek yıllarda rahim ağzı kanserini nadir görülen bir hastalık haline getirme potansiyeli var (**Arbyn ve ark 2018).** HPV'nin riskli cinsel davranışlara bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Ayrıca çok sayıda faktör de bu durum üzerine etki etmektedir. Bu nedenle toplum temelli koruyucu ve kontrol önlemleri, tarama faaliyetleri ve aşı önerilmektedir. Rahim ağzı kanseri tarama yöntemleri smear testlerinden HPV DNA gibi moleküler testlere doğru evrilmiştir. Bu moleküler yöntemler ucuz, hızlı ve kullanımı kolay yöntemlerdir. Yapay zeka veya görüntüleme teknolojilerinin de bu duruma eklenmesiyle rahim ağzı kanseri erken tanı ve taramasında daha umut verici olduğu düşünülmektedir. Oluşan bu umut "*insan tarafından yok edilebilecek ilk kanser türü"* olabilir seviyesine kadar yükselebilmektedir **(Zhang ve ark, 2020***).* HPV aşısı virüs benzeri partiküller içeren rekombinant proteinlerden oluşmaktadır. Viral DNA'yı içermedikleri için aktif değildirler ve hücreleri enfekte edemezler. Üç aşı, Gardasil 4v, 9v (Merck) ve Cervarix 2v (GlaxoSmithKline) en çok bilinen HPV aşılarıdır (**DSÖ 2017**). Gardasil rekombinant olarak üretildiği için farklı HPV tiplerine karşı koruma sağlayabilmektedir. Cervarix'in üretiminde rekombinant bakulovirüs ekspresyon sistemi_ uygulanmakta ve HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı ek koruma sağladığı bilinmektedir. Yapılan bilimsel araştırmalar her üç aşınının da güvenli olduğunu göstermektedir. Nadiren yan etki oluşturmaktadır **(DSÖ, 2017; McNail ve ark 2016; Palmieri ve ark 2017; Cervantes ve ark 2018)**. Ayrıca, HPV aşısından sonra görülen çok nadir ölüm vakalarının adjuvanla mı yoksa aşının kendisiyle mi bağlantılı olabileceği ise tartışmalı bir konudur (**Palmieri ve ark 2017; Cervantes ve ark 2018)**. Gebelere ise klinik çalışmalardan elde edilen bilimsel kanıt eksikliği nedeniyle HPV aşısı önerilmemektedir. Bununla birlikte, hamile kadınlar da dahil olmak üzere önceki klinik deneyler, hamile olmayan kadınlara kıyasla spontan düşüklerde herhangi bir artış göstermediği de bildirilmiştir. **(DSÖ, 2012).** Taramada ise 21-29 yaş arası kadınların 3 senede bir pap smear testi yaptırmaları tavsiye edilir. 30 ila 65 yaş arasındaki kadınlar için ise her 5 senede bir ek HPV DNA testi veya

HPV/Pap testi önerilmektedir. Sık sık test edilen ve negatif sonuç alan 65 yaşından büyük kadınlara artık taraması yapılmaması önerilebilir. Ancak, son testler anormal ise taramaya devam edilmesi önerilir. Burada pap smear testleri rahim ağzındaki kanser öncesi ve kanserli süreçleri tararken, HPV testleri dokuda HPV'nin oluşumunu kontrol eder. Yıllarca negatif testten sonra pozitif bir testin mutlaka yeni bir enfeksiyondan kaynaklanmadığını, ancak yıllar sonra virüsün yeniden etkinleştirilmesinin bir sonucu olabileceğini düşünmek önemlidir. Şu anda, yeni bir enfeksiyon ile viral reaktivasyon arasında ayrım yapmak mümkün değildir. Rahim ağzı kanseri için farklı bir test yaklaşımı, HPV DNA ve HPV E6/E7 mRNA analizi için kendi kendine toplanan menstrüel kanın kullanılmasını öneren bir klinik araştırma kapsamında şu anda araştırılmaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından HPV ile ilişkili diğer kanser türleri için onaylanmış testler henüz mevcut olmadığından, tarama şu anda yalnızca servikal dokuda gerçekleştirilebilmektedir. Bununla birlikte, devam eden bir çalışma, anal kanser için uygun bir test yöntemi bulmak için çalışma yürütülmektedir. Ayrıca yakın zamanda rahim ağzı kanseri teşhisi konmuş hastalardan alınan kan örneklerindeki HPV DNA miktarını ölçerek, HPV'nin DNA miktarını hastalığın evresi veya uygulanan tedavi ile ilişkilendirmeye çalışan bazı araştırmalar da mevcuttur (**Szymonowicz ve Chen 2020**). HPV pozitif hastaların demografisi çeşitlilik göstermektedir. Önceden çok sayıda cinsel partneri olan, genç, beyaz, sigara içmeyen kişilerde görüldüğü bilinmekteydi **(D'Souza G ve ark 2007; Ang KK ve ark 2010)**

Çalışmaların farklı sosyodemografilere yayılması ile birlikte yaşlı ve beyaz olmayan insanlar arasındaki insidansın da arttığını göstermiştir (**Zumsteg ve ark 2016; D'souza ve ark 2017**). Yakın zamanda yapılan kapsamlı bir çalışmada genç ve HPV pozitif orofarenks kanserli hastaların yaşlı hastalara kıyaslandığı bir araştırmada genç bireylerin tamamı yaşlı hastalara kıyasla %76 oranında HPV pozitifti. Araştırmacılar, orofarenks kanserindeki HPV pozitifliğinin, yaşlı hastalarda daha düşük olmasının nedeninin cinsel maruziyetin azlığına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Baş ve boyun kanserleri (HNC) de HPV ile ilişkili olabilmektedir. Günümüzde alkol ve/veya tütün kullanımının azalması nedeniyle HNC vakalarının sayısı azalırken, HPV enfeksiyonuna bağlı insidansın artması buna işaret etmektedir. Enfeksiyon farklı yerlerde farklı belirti ve bulgular verdiği için, HPV enfeksiyonunu doğrulamada Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, p16 protein ekspresyonunun HPV durumu ile yüksek oranda ilişkili ve immünohistokimya (IHC) ile p16 ekspresyonunun değerlendirilmesi veya in situ hibridizasyon yoluyla tümör hücre çekirdeklerinde HPV DNA'nın saptanması önerilmektedir (**NCI, 2022**).

Tedavi ve Etkinliği

HPV ye karşı geliştirilen pap smear, HPV DNA gibi testlerin yanında HPV aşısına erişim rahim ağzı kanseri vakalarında düşüşe katkıda bulunmuştur ve ölüm oranlarının düşük olmasına neden olmuştur. Serviks kanseri için 5 yıllık genel sağkalım nispeten yüksektir. Ancak HPV ile ilişkili kanser öncesi hücresel değişimler ve kanserler için tedaviler mevcuttur. Prekanseröz lezyonları olan çoğu kadında loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) uygulanmaktadır. Ayrıca lazer tedavisi, kriyoterapi ve soğuk bıçak konizasyonu kanser öncesi lezyonların tedavi seçenekleri arasındadır. HPV enfeksiyonunun neden olduğu dış genital siğiller de benzer yöntemlerle tedavi edilebilir. HPV ile ilişkili HNC'lerde ise HNC'nin tipine ve konumuna bağlı olduğundan, tedavi de tüm HNC'ler için aynı değildir. Ancak tedavi; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi veya bunların bir kombinasyonunu içerebilir. Yeni bir cerrahi türü olan transoral robotik cerrahi, ulaşılması zor yerlerdeki tümörlerin alınmasına yardımcı olan üç boyutlu (3D) görüntüleme ile desteklenmektedir. Stereotaktik vücut radyasyonu, hastayı her seansta aynı şekilde konumlandırarak tümöre yüksek dozda radyasyon uygulayarak çevredeki sağlıklı dokuya zarar verme şansını azaltır (**NCI, 2022**). Yoğunluk modülasyonlu radyasyon tedavisi (IMRT), tümörü hassas bir şekilde ışınlamak için 3D görüntülemeyi kullanır ve bu da sağlıklı dokuya verilen hasarı azaltır. Orofaringeal kanser için, tümör hücresi proliferasyonunu durduran epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) için monoklonal bir antikor olan setuksimab da tedavi seçenekleri arasındadır. FDA onaylı bir anti-PD-1 antikoru olan pembrolizumab, HPV pozitif ve negatif HNC dahil olmak üzere tüm PD-L1 eksprese eden tümörler için birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir **(Fazer C ve ark 2020; Cohen ve ark 2020).** Günümüzde kanser hastaları için immünoterapi, bir tedavi seçeneği olmakla birlikte hastanın bağışıklık sistemini tetiklemek için kontrol noktası inhibitörleri veya aşılar şeklinde bir güçlendirici olarak kullanılabilmektedir. Pek çok kinaz inhibitörü de kanser tedavisine girmiştir. HPV'ye özgü T hücrelerini içeren yeni bir tedavi, şu anda tekrarlayan HPV ile ilişkili kanserleri olan hastaları içeren bir klinik çalışmada araştırılmaktadır. Toplamda, farklı yönleri ve tedavi yöntemlerini ele alan HPV ile ilişkili kanserler üzerine devam eden birçok klinik çalışma bulunmaktadır, ancak bu denemeler temel olarak aşılama için benzersiz HPV antijenlerinin yanı sıra bağışıklık kontrol noktası ajanları ile kombinasyona odaklanmaktadır (**Szymonowicz ve Chen 2020**).

Hemşirenin Rolü

HPV ve serviks kanserlerinden korunmada insanların bilgi düzeyleri kanserle ilgili tutum ve davranışları önemlidir. Taramanın benimsendiği toplumlarda, HPV ve serviks kanseri sıklığında kayda değer düşüşler ol-

duğu görülmektedir. Serviks kanseri tanısı alanların %50'den fazlası daha önce hiç tarama yapılmamış ya da yetersiz tarama yapılmış hasta grubundan oluşmaktadır **(ACOG, 2016).** Kadınların kanser taramalarına katılmalarını ve erken tanı yöntemlerinin uygulanmasını etkileyen en önemli faktörlerden biri kadınların HPV ve serviks kanserleri hakkındaki bilgi düzeyleridir. Çalışmalar ülkemizdeki kadınların erken tanı yöntemleri ve tarama testleri hakkında bilgi düzeylerinin ve uygulamaların yetersiz olduğunu göstermektedir **(Kolutek ve ark, 2015; Gültekin ve ark, 2011; Nazlıcan ve ark, 2010; Bal 2014).**

Bireylerin korunma ve erken tanı yöntemleri konusunda bilinçlendirilmesi gerekir. Sağlık personeline ve özellikle hemşirelere bu konuda önemli görevler düşmektedir **(Özdemir ve ark, 2010; Koruk ve ark, 2015)**. Bu anlamda hemşireler bakım sağlayıcı rollerinin dışında sağlık araştırmalarının ve sağlık eğitim programlarının da öznesi konumundadır. Hemşireler serviks kanseri ve HPV'den korunma konusunda, eğitici ve danışmanlık rollerini en iyi şekilde yerine getirebilmek için yeterli bilgi birikimine sahip olmalı, güncel gelişmeleri takip etmeli ayrıca bireylerin serviks kanseri ve HPV açısından risk faktörlerini değerlendirebilmelidir **(Özdemir ve ark, 2010).** Dolayısıyla sağlık sektöründe hizmet içi eğitimler ve özellikle hemşirelik öğreniminde konu ile ilgili müfredatın bulunması bu açıdan önem arz etmektedir **(Kaya, 2009; Rogers, 2009**). Gelişmiş ülkelerde halk sağlığı hemşireleri toplumda sağlık eğitimi, erken tanı ve taramalarda kilit rol üstlenmektedirler. Hemşireler toplumdaki riskli aileleri taramaya teşvik edip onları bu konuda cesaretlendirme ve tarama testlerini uygulama gibi sorumlulukları bulunmaktadır. Hemşire bireylerin kültürel ve psikosoyal açıdan değerlendirerek uygun bir iletişim kurması önemlidir (**Rogers, 2009).**

Hemşirenin serviks kanser ve HPV için görevlerini primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere sıralayabiliriz:

Birincil korunma; bireylere sağlık eğitimi verilerek karsinojenler ve risk faktörlerinden uzak durması konusunda ve aşılama hakkında bilgilendirilme sağlanmaktadır. Hemşireler toplumdaki bireyler ile sürekli iletişimde bulunduğu için bu konuda sağlık danışmanlığı yaparak tek eşli cinsel yaşam, hijyen kuralları, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma, aile planlama yöntemlerinin kullanımı vb. hakkında ve uygun veri toplayarak bireyleri doğru sağlık alışkanlıkları konusunda bilgilendirmelidir **(Kanbur ve ark,2011).**

Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında HPV enfeksiyonu ve HPV aşılanması hakkında okullarda, gençlik merkezlerinde, iş yeri ve evlerde gençlere ve ailelerine bilgilendirme yapılması ve farkındalık oluşturulması önem teşkil etmektedir. İlaveten bireylere düzenli bir şekilde

sağlık taramalarının ve erken tanının hastalığın prognozunu etkilemesi açısından önemini de anlatılmaktadır. Hemşirenin HPV ve serviks kanseri ile ilgili risk belirleme ve genetik yatkınlık konularında analiz-sentez yaparak bireylere özel danışmanlık yapması beklenmektedir **(Eroğlu ve ark,2014).** Serviks kanseri kadınlarda tarama ile önlenebilecek kanserlerin başında gelmektedir.

İkincil korunmada; hemşire tarama planı oluşturularak, kadınların düzenli bir şekilde taramalara katılmasını sağlar. Testlerinin yapılması ve bunların rapor edilmesinde de hemşire görev almaktadır. Böylece kanser erken evrede teşhis edilebilir olur **(Kanbur ve ark,2011).**

Üçüncül korunma; kanserinin klinik bulguları mevcut olduğu zaman yapılacakları kapsar. Üçüncül korumada hemşireler hastaları düzenli izleyerek ve eğitim vererek komplikasyonları önleyebilirler. İlaveten semptomları takip ve kontrol ederek komplikasyonlar ile ilgili girişimlerde bulunurlar **(Kanbur ve ark,2011).**

Sonuç olarak serviks kanseri önlenebilir kanser türüdür. Özellikle bireyler erken tanı, tarama ve HPV aşısı konusunda bilgilendirilmelidir. Devletler aşı programında HPV ye yer vermeli bireyler aşı olmaları konusunda bilinçlendirilmeli ve desteklenmelidir. Hemşireler HPV ve serviks kanserlerinin önlenmesinde, erken tanı açısından toplumun eğitiminde önemli bir rol üstlenmektedirler.

KAYNAKLAR

Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers.* 2014; 6:1793–820.

Aimagambetova G, Azizan A. Epidemiology of HPV Infection and HPV-Related Cancers in Kazakhstan: a Review. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(5):1175-1180. Published 2018 May 26.

Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program.BMC Infect Dis 2013;18(13):140.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 157. Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol 2016;127(1).

Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tân, P. F., Westra, W. H., Chung, C. H., Jordan, R. C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C. C., Redmond, K. P., & Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*, *363*(1), 24–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217

Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. The Lancet. Global health, 8(2), e191–e203.

Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. Curr Opin Oncol. 2020;32(3):178-186.

Bal MD. Kadınların pap smear testi yaptırma durumlarının sağlık inanç modeli ölçeği ile değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2014;4(3): 133-8.

Bergman, H., Buckley, B. S., Villanueva, G., Petkovic, J., Garritty, C., Lutje, V., Riveros-Balta, A. X., Low, N., & Henschke, N. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. The Cochrane database of systematic reviews, 2019(11), CD013479.

Bjerke, R. D., Laake, I., Feiring, B., Aamodt, G., & Trogstad, L. (2021). Time trends in HPV vaccination according to country background: a nationwide register-based study among girls in Norway. BMC public health, 21(1), 854.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020;395(10224):575-590.

Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The Journal of infectious diseases*, *202*(12), 1789–1799. https://doi.org/10.1086/657321

Bruni, L., Saura-Lázaro, A., Montoliu, A., Brotons, M., Alemany, L., Diallo, M. S., Afsar, O. Z., LaMontagne, D. S., Mosina, L., Contreras, M., Velandia-González, M., Pastore, R., Gacic-Dobo, M., & Bloem, P. (2021). HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. Preventive medicine, 144, 106399.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 -United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62(29):591-5.

Cervantes, J. L., & Doan, A. H. (2018). Discrepancies in the evaluation of the safety of the human papillomavirus vaccine. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, *113*(8), e180063. https://doi.org/10.1590/0074-02760180063

Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol. 2005;6(4):204.

Cohen AC, Roane BM, Leath CA. Novel therapeutics for recurrent cervical cancer: moving towards personalized therapy. *Drugs.* 2020; 80:217–27.

Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *Lancet (London, England)*, *393*(10167), 169–182. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X

Committee on Infectious Diseases. HPV vaccine recommendations. Pediatrics 2012;129(3):602-5.

Comprehensive Cancer Information – National Cancer Institute. https://www.cancer.gov/ Erişim Tarihi: 09.03.2022).

Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet (London, England)*, *382*(9895), 889–899. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356:1944–56.

D'Souza G, Westra WH, Wang SJ, Van Zante A, Wentz A, Kluz N, et al. Differences in the prevalence of human papillomavirus (HPV) in head and

neck squamous cell cancers by sex, race, anatomic tumor site, and HPV detection method. JAMA Oncol. 2017; 3:169–77.

Datta S, Pink J, Medley GF, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. BMC Infect Dis. 2019;19(1):552. Published 2019 Jun 24.

Dede, M. (2010). Profilaktik HPV aşıları: güncel yaklaşımlar. Gülhane Tıp Dergisi, 52(2), 148-156.

Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, et al; VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE-2 2010 survey. Euro Surveill 2010;15(47). pii: 19730.

Dünya Sağlık Örgütü. *Bilgi Sayfası: Gözlemlenen aşı reaksiyonları oranı İnsan Papilloma Virüsü Aşısı.* 2012.

Dünya Sağlık Örgütü. *HPV aşılarının WHO Güvenlik güncellemesi.* Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2017. 7-8 Haziran 2017 tarihli GACVS toplantısından rapor.

Eroğlu K, Koç G. Jinekolojik Kanser Kontrolü ve Hemşirelik. Hacettepe Üniversitesi

Fazer C, Price KA. Management of immune-related dermatitis and mucositis associated with pembrolizumab in metastatic human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:20s–4s.

Financing HPV vaccination in developing countries. Lancet 2011;377:1544.

Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. Am J Public Health 2013;103(8):1428-35.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356(19):1928-1943.

GAVI.http://www.gavialliance.org/support/nvs/human-papillomavirusvaccine-support 3). Erişim Tarihi: 09.03.2022

Gültekin M, Özgül N, Olcayto E, Tuncer M. Kanser ve kanser risk faktörleri hakkında türk halkının bilgi düzeyinin ölçülmesi ve araştırılması. J Turk Soc Obstet Gynecol 2011;8:57- 61.

Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2014;1(2):77-90.

International Agency for Research on Cancer. *Cancers Attributable to Infections.* International Agency for Research on Cancer; 2020.

Jatinder S. Olabode Reference Centers for Disease Control and Prevention. Indian J Pharmacol. 2004;36:268–9.

Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol.* 1995;69:2989–97.

Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 2007;60:449–55.

Kanbur A, Çapık C. Servikal kanserden korunma, erken tanı-tarama yöntemleri ve ebe/ hemşirenin rolü. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2011;(18.1):61- 72.

Kaya M. Serviks kanseri tarama programları. Akın A, editör. Halk Sağlığı Yaklaşımı İle Servikal Kanser. Ankara: Hüksam Yayınları; 2009. p.6-87.

Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, et al. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. Br J Cancer 2007;96(1):143-50.

Kolutek R, Avcı İA. Eğitim ve evde izlemin, evli kadınların meme ve serviks kanseri ile ilgili bilgi düzeylerine ve uygulamalarına etkisi. J Breast Health 2015;11:155-62.

Koruk İ, Gözükara F, Yiğitbay E, Keklik AZ. Şanlıurfa'da birinci basamak sağlık hizmetleri çalışanlarının ulusal kanser tarama standartları ile ilgili bilgi düzeyi. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2015;13(2):127-36.

LaMontagne DS, Barge S, Le NT, Mugisha E, Penny ME, Gandhi S, et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. Bull World Health Organ 2011;89(11):821-30.

Lancet Editorial. Financing HPV vaccination in developing countries. Lancet. 2011;377(9777):1544.

McNeil, M. M., Weintraub, E. S., Duffy, J., Sukumaran, L., Jacobsen, S. J., Klein, N. P., Hambidge, S. J., Lee, G. M., Jackson, L. A., Irving, S. A., King, J. P., Kharbanda, E. O., Bednarczyk, R. A., & DeStefano, F. (2016). Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *137*(3), 868–878. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048

Mello V, Sundstrom RK. *Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2019.

Mittal, S., & Banks, L. (2017). Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutation research. Reviews in mutation research*, *772*, 23–35. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.001

National Cancer Institute (NCI) https://www.cancer.gov/ Erişim Tarihi: 09.03.2022.

Nazlıcan E, Akbaba M, Koyuncu H, Savaş N, Karaca B. Hatay ili Kisecik bölgesinde 35-40 yaş arası kadınlarda serviks kanseri taraması. TAF Preventive Medicine Bulletin 2010;9:471-4.

Olesen TB, Munk C, Christensen J, Andersen KK, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2014;90:455–62.

Özdemir Ö, Bilgili N. Bir eğitim hastanesinde çalışan hemşirelerin meme ve serviks kanserlerinin erken tanısındaki bilgi ve uygulamaları. TAF Preventive Medicine Bulletin 2010;9(6): 605-12.

Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women [published correction appears in Lancet. 2010 Sep 25;376(9746):1054]. Lancet. 2009;374(9686):301-314.

Palmieri B, Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, Carnovale C, Clementi E. HPV aşılamasından sonra şiddetli somatoform ve dysautonomik sendromlar: vaka serileri ve literatürün gözden geçirilmesi. *İmmünol Res.* 2017; 65 :106–16.

Patel, C., Brotherton, J. M., Pillsbury, A., Jayasinghe, S., Donovan, B., Macartney, K., & Marshall, H. (2018). The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 23(41), 1700737.

Peitsaro P, Johansson B, Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol.* 2002;40:886–91.

Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e609–16.

Rogers NM, Adelita GC. The nurse's role in the prevention of cervical cancer among underserved and minority populations. Journal of Community Health 2009;34(2):135- 43.

Roman BR, Aragones A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. J Surg Oncol. 2021;124(6):920-922.

Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJC, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:250–62.

Singh Jatinder, Olabode Reference Centers for Disease Control and Prevention. Indian J Pharmacol. 2004;36:268–9.

Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health.* 2011;48:540–52.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human Papillomavirus type distrubution in invasive cervical cancer and highgrade cervical lesions: a meta–analysis update. Int J Cancer 2007; 3: 621-632.

Stelzle, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A., McAllister, D. A., Gottlieb, S. L., Klug, S. J., Winkler, A. S., Bray, F., Baggaley, R., Clifford, G. M., Broutet, N., & Dalal, S. (2021). Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet. Global health*, *9*(2), e161–e169.

Szymonowicz, K. A., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. Cancer biology & medicine, 17(4), 864–878.

Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis 2012;206(11):1645-51.

Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira ED, Penny ME, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis.* 2011;203:58–65.

Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer. 2007;7(1):11-22.

World Health Organization. WHO position on HPV vaccines. Vaccine. 2009;27(52):7236-7237.

Yuan, Y., Cai, X., Shen, F., & Ma, F. (2021). HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. *Cancer letters*, *497*, 243–254.

Zhang, S., Xu, H., Zhang, L., & Qiao, Y. (2020). Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu, 32(6), 720–728. https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05

Zumsteg ZS, Cook-Wiens G, Yoshida E, Shiao SL, Lee NY, Mita A, et al. Incidence of oropharyngeal cancer among elderly patients in the United States.

Bölüm 2

PREMATÜR EJAKÜLASYONDA CERRAHİ TEDAVİLERİN İNCELENMESİ

Çağrı DOĞAN[1]

1 Dr. Öğr.Üyesi Çağrı DOĞAN, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı/Tekirdağ/Türkiye, ORCID ID 0000-0001-9681-2473

Giriş

Prematür ejakülasyon (PE) cinsel işlev bozuklukları arasında en sık görülen hastalıklardan biridir. Yaşam boyu görülme sıklığı yapılan çalışmalar sonucunda %5-%30 arasında değişiklik gösterdiği gözlemlenmiştir. (1,2) Waldinger ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı PE sınıflamasına göre; PE 4 ana kategoride sınıflandırılmıştır. (3,4) Yaşam boyu PE; ilk cinsel deneyimden itibaren görülen ve çoğunlukla cinsel birleşme sonrasında ilk 1dakika içeresinde ejakülasyonun gerçekleşmesinin engellenememesi olarak tanımlanmaktadır. Kazanılmış PE ise; Hastanın PE yakınması başlamadan önce intra vajinal latens süresi (İVLS) normal sınırlarda olmasına rağmen şikayetlerle birlikte genellikle ilk 3 dakika içerisinde olan ejakülasyon durumu olarak tanımlanmaktadır. Diğer PE alt tipleri; hastanın ejakülasyon süresi her cinsel birleşme esnasında kısa değildir ancak bazı durumlarda kısa İVLS' ye sahip olabilmektedirler. (Değişken PE) Sübjektif PE ise; hastanın İVLS 5 dakika üzerinde olmasına rağmen hastanın ejakülasyon süresinden memnun olmaması durumudur.

PE tedavisinde oral farmokoterapiler özellikle seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI), fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, lokal anestetikler, psikoterapi ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Güncel Avrupa ve Amerika kılavuzlarına göre PE tedavisinde altın standart tedavi olarak SSRI' lar ve glans duyarlılığını azaltan lokal tedavi seçenekleri (prilokain, lidokain sprey ve kremleri) kabul görmektedirler. (5) Literatürde SSRI' ların ve lokal tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen cerrahi tedavilerin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır. (6,7) Hazırlanan bu derlemede PE tedavisinde cerrahi tedavi seçenekleri araştırılması planlanmıştır

Güncel Kılavuzların Prematüre Ejakülasyonda Cerrahi Tedavi Seçeneklerine Yaklaşımı

Avrupa Üroloji Derneği Reprodüktif ve Seksüel Üreme Kılavuzları 2022, ISSM (Inernational Society for Sexual Medicine) 2022 kılavuzlarına göre PE tedavisi; davranış tedavileri, psikoterapiler, topikal ajanların uygulanması ve SSRI kullanımı olarak belirtilmiştir. Cerrahi tedaviler etkinliğinin ve güvenilirliğinin yeterli düzeyde değerlendirilememesinden dolayı tedavi algoritması içerisinde yer almamaktadır. Ancak yapılan çalışmaların sonuçlarının birbiri ile tutarlı olmadığı gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda girişimsel yöntemlerin etkinliğinin ve güvenilirliğin yüksek olduğu belirtilimlerken bazı çalışmalarda ciddi komplikasyonlarının olabileceği etkinliğinin ise mevcut tedavilerden daha iyi olmadığını belirten paylaşımlar mevcuttur.

Materyal Metot

Bu derleme için MEDLINE, Pubmed, Google Scholar veri tabanları kullanılmıştır. "PE tedavisinde cerrahi yaklaşım, PE botoks tedavisi, PE RFA, PE norömodülasyon, PE SDN, PE cerrahi tedavi, PE GA ve PE hyaluronik asit tedavisi" veri tabanlarında İngilizce olarak aratılmış ve sadece İngilizce olan makaleler değerlendirmeye alınmıştır.

Penis Dorsal Nöromodülasyon

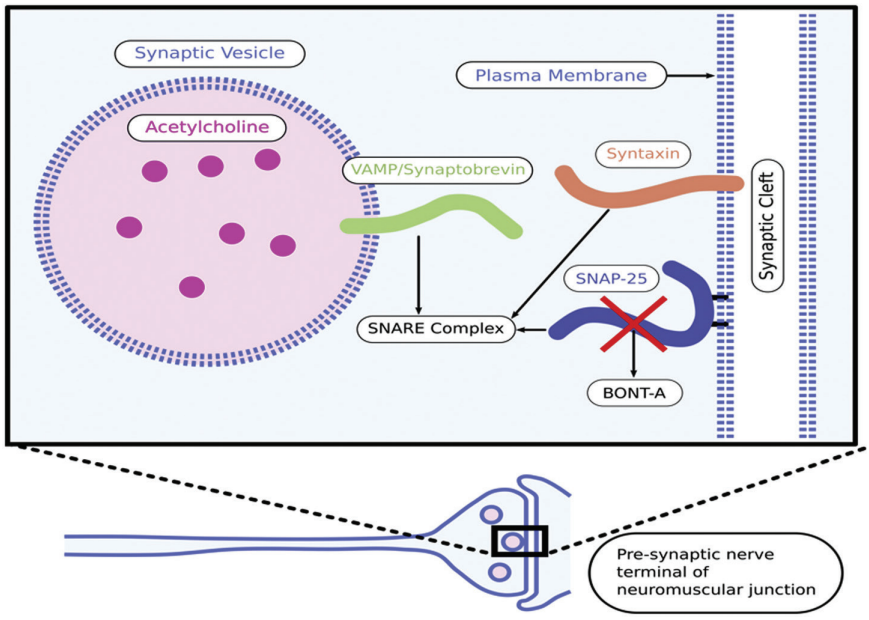
Penis dorsal sinirine radyo frekans ablasyon (RFA) ile ilgili literatürde su anki bilgimize göre ilk kez Basal ve ark. tarafından yapılmıştır. (8) Bu çalışmada 22 Gauge RFA iğnesi saat 11 hizasından penis dorsal yüzünden subkutanöz olarak yerleştirildikten sonra uygulanan enerji miktarı 180 saniye boyunca 42 C olacak şekilde düzenlenerek uygulanmıştır. İşlem sonrasında saat 1 hizasından aynı işlem tekrarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 15 PE hastasına işlem öncesi İVLS 18,5 saniyeden 139,9 saniyeye yükseldiği saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde ciddi bir yan etki olmadığı gözlemlenmiştir. Prologo ve ark. yaptığı bilgisayarlı tomografi eşliğinde dorsal sinire radyo frekans ablasyon uygulaması sonrasında sonuçları değerlendirilmiştir. (9) Çalışmada pudental sinirin penisin derin dorsal dalı hedeflenmiştir. Öncesinde kadavra çalışmalarında gösterildiği gibi BT görüntülerinde sulcus penis dorsal sinir hedeflenerek bu bölgeye kriyoterapi uygulanmıştır. (10) Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın İVLS süresinin 54,7 saniyeden 256 saniyeye yükseldiği belirtilmiştir. Toplam 4 hastada erektil disfonksiyon, 3 hastada işlem sonrasında uyuşukluk hissi, 1 hastada ise penil ödem gözlemlenmiştir. Literatürde bu çalışmalar dışında pre-klinik ya da klinik bir çalışmaya su anki bilgilerimize göre rastlanmamıştır. Penil dorsal sinirine RFA konusunda sınırlı sayıda çalışma olmasından dolayı yapılacak çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şekil-1 Penil dorsal sinire radyo frekans norömodülasyon (8)

Şekil-2 Bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda penil dorsal sinire radyo frekans norömodülasyon (9)

Botilinum Norötoksin Enjeksiyonu

Botilinum norötoksin; (BoNT) ilk kez 1897 Dr Emile Pierre Marie Van Ermengen tarafından sosis tüketimi sonrasında gastroenterit olan hastalardan izole edilerek keşfedilmiş ve bilim dünyası ile bu toksinin fizyolojisi paylaşılmıştır. (11,12) Clostridia (aneaerop, gram pozitif, sporlu) bakteri ailesinden elde edilen BONT'un bilinen 7 alt tipi mevcuttur. (A B, C, D, E, F, ve G). BoNT-A medikal tedavi amacıyla kullanılan en sık alt gruptur. (13-15). BONT-A birbirlerine disülfid bağı ile bağlanmış ağır (100kD) ve hafif (50 kD) zincirden oluşmuştur. Ağır zincir presinaptik kolinerjik sinir uçlarındaki glikoproteine bağlanarak endositoz yoluyla hücre içine alınır. (16-18) Hücre içine alındıktan sonra disülfid bağlarının çözünmesinin ardından hafif zincirin endopeptidaz aktivitesi olması yardımıyla soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) kompleksinin hedeflenmesiyle norötransmitterlerin ekzositozla salınımı engellenir. SNARE kompleksi 3 protein yapısından oluşmaktadır. Sinaptobrevin (vezikül ilişkili membran proteini) sinaptik vezikül membran üzerinde bulunurken sinaptozom ilişkili protein (SINAP-25) ve Sintaksin -1 presinaptik sinir ucunda plazma keseciğinde bulunmaktadır. Sonuç olarak, her BONT suşu SNARE kompleksinin başka bir bölgesini hedefleyerek nörotransmitter salınımını engeller, BONT-A ise SNAP-25 proteinine bağlanarak SNARE kompleksinin ayrılmasına yol açar. (19-20) Şekil-3 de etki mekanizması özetlenmiştir. (21)



Şekil-3 Botilinum norötoksinin etki mekanizması (21)

BONT-A kullanımı ürolojide birçok hastalıkta; aşırı aktif mesane, detrüsor sfinter dissinerjisi, mesane ağrı sendromu vb. güvenle kullanılmaktadır. (22-27) Prematüre ejakülasyonda BONT-A kullanımı özellikle spinal kord düzeyinde refleks ereksiyon ve ejakülasyon fizyolojisinde bulbospongiyoz kasın ritmik kasılmalarının önemini gösterildikten sonra gündeme gelmiştir. Ege can ve ark. bu hipotezi doğrulamak amacıyla erkek sıçanlarda bulbospongiyoz kasa yapılan BONT-A enjeksiyonu sonrasında İVLS yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak belirgin arttığı gösterilmiştir. (28,29) Bu konuda hayvan deneylerinin yanı sıra Li ve ark. yaptığı klinik çalışmada 69 PE hastası ve 35 kontrol hastasına yapılan BONT-A enjeksiyonu sonrasında hasta grubunda İELT sürelerinin istatiksel olarak anlamlı bir şekilde uzamış olduğu belirtilmiştir. Yapılan enjeksiyonlar sonrasında ciddi bir komplikasyon gözlemlenmemiş olup 4 hastada penil ereksiyonu sürdürmede zorluk 2 hastada ise miksiyon sonrasında rezidü hissi saptanmış olup ek bir girişim yapılmadan hastaların şikayetlerinin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. Literatürde PE tedavisinde BONT-A enjeksiyonu kullanımı ile ilgili kısıtlı veri olduğu belirlenmiştir. Etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirebilecek prospektif, çift kör, randomize-plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

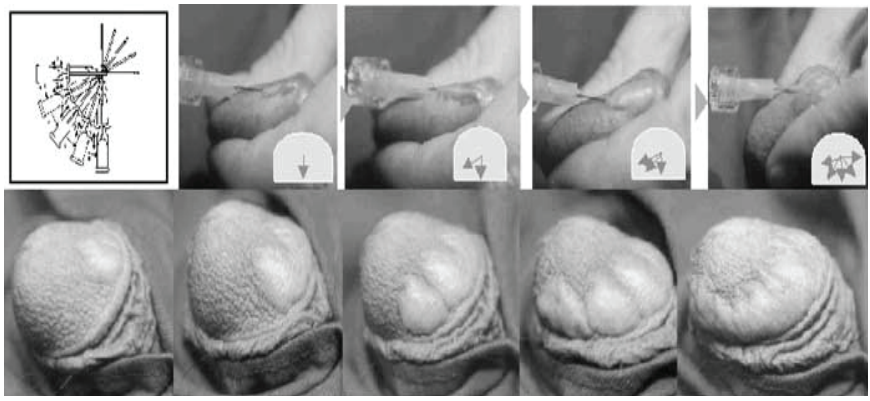
Dorsal Noröktemi

Penil dorsal siniri; sakral 2-3-4'den köken alan pudental sinirin 3 dalından biridir. Ereksiyon ve ejakülasyonun oluşmasında önemli fonksiyonlara sahiptir. Selektif dorsal noröktemi (SDN) penil dorsal sinir liflerini keserek glans peniste duyarlılığını azaltarak İVLS uzatmayı amaçlamıştır. Ancak bu işlem sonrasında sinir liflerinin fazla miktarda kesilmesi erektil disfonksiyona ve glans peniste duyu kaybına yol açabilmektedir. Bu yüzden kesilecek olan sinir liflerinin sayısı hayati öneme sahiptir. Bu konuda bilimsel anlamda kesin sağlanmış bir görüş birliği yoktur. Selektif dorsal noröktemi (SDN) ilk kez 1994 yılında Tullii ve ark. tarafından medikal tedaviye cevap vermeyen 15 PE hastası üzerinde tanımlanmıştır. (30) Peniste hissizlik, ağrı, erektil disfonksiyon gibi yan etkileri görülmesine rağmen SDN Kore'de uygulanmaya devam edilmiştir. (31-33) You ve ark. yaptığı 145 hastalık SDN serisinde yöntem olarak penis lateral yüzünden bilateral penil dorsal sinirin 2-3 dalı eksize edilmesi tercih edilmiştir. Hastaların memnuniyet oranı %81,8 olarak belirtilmiştir. Cerrahi sonrasında total komplikasyon oranı %11,8 olarak belirtilirken, en sık görülen komplikasyonlar penil ağrı ve ödem olduğu gözlemlenmiştir. Daha az sıklıkla ise insizyon bölgesinde açılma ve gecikmiş ejakülasyon olarak raporlanmıştır.

Kim ve ark. yaptığı yine Kore merkezli çalışmada; cerrahi prosedürde ventral, lateral ve dorsal yüzde sinir rezeksiyonu sonrasında Cerrahi sonrasında İVLS'nin 3 kat uzadığı ve sadece %8,1 hastada penil uyuşukluk bulguları olduğu gözlemlenmiştir. SDN sonrasında hasta memnuniyet oranı bu çalışmada %70 olarak belirlenmiştir. (32) Yine de Kore'de seksüel tıp ve antoloji derneğinin yaptığı 527 üroloğun katıldığı toplam 4400 PE vakanın değerlendirildiği bir çalışmada; çoklu seçeneklerin olduğu ankette ilk tedavi seçeneği olarak SSRI %91,5 oranında tercih edilirken, 2.en sık tercih edilen tedavi yöntemi %54,3 ile SDN olmuştur. Bu çalışmaya katılan ürologların 384 'ünün (%72,4) daha önce SDN deneyimin olduğu ve bu tedavi yöntemini seçen ürologların sadece %3,4'ünün bu tedavi yönteminden memnun olmadığı belirlenmiştir. SDN sonrasında saptanan en sık komplikasyon PE rekürrensi olarak belirtilmişken, bunu sırasıyla peniste hissizlik, uyuşukluk ve ödem izlemiştir. Yine bu çalışmada SDN'nin PE tedavisinde sıklıkla özel klinikte çalışan ürologlar tarafından tercih edildiği 3.basamak hastanede çalışan ürologların bu yöntemi daha az tercih edildiği gözlemlenmiştir. (34) Yapılmış olan çalışmalarda etkin ve güvenilir bir yöntem olarak bahsedilmesine karşın güncel kılavuzlarda önerilmeyen bir prosedürdür. Bu yüzden çok merkezli, geniş katılımlı ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hyaluronik Asit Enjeksiyonu ile Glans Augmentasyonu

İlk kez Kore'den Kim ve ark. tarafından glans penise hacim kazandırma amacıyla hyaluronik asit (HA) enjeksiyonu 2003 yılında gerçekleştirilmiştir. (35) 1 yıl sonra yine Kim ve ark. hyaluronik asit yardımıyla GA PE tedavisinde ilk kez denenmiştir. Cerrahi işlem lokal anestetik uygulanmasının ardından 2ml HA'nın glans peniste derin dermise enjeksiyonu FAN tekniği ile uygulanmıştır. (Figur-4) (32) Hastaların 6.ay kontrolünde hasta memnuniyeti %75 olarak İVLS 'nin 2,92 kat arttığı gözlemlenmiştir. Yine Kore'den Kwak ve ark. yaptığı PE tedavisi için glans penise HA enjeksiyonu sonrasında İVLS'nin 4,46 kat arttığı ve toplam hasta memnuniyetinin %76 olduğu belirlenmiştir. (36) Bu çalışmalarda prosedür sonrasında ciddi bir yan etkiden bahsedilmemiştir. Prematüre ejakülasyon tedavisinde glans augmentasyonu için HA kullanılan Abdallah ve ark., Alahwany ve ark. ve Littara ve ark yürüttüğü çalışmalarda İVLS'nin sırasıyla 3,58; 2,43 ve 3,32 kat yükseldiği tespit edilmiştir. (37-39)



Şekil- 4 Glans augmentasyonu hyaluronik asit enjeksiyonu yardımıyla (32)

Dapoksetin ile yapılan Pe çalışmalarında ortalama 2,5-3 kat İVLS arttığı gözlenmiştir. (40) Hyaluronik asit ile GA sonucunda İVLS'nin ise 2,43-4,46 kat arası arttığı gözlemlenmiştir. (32,35,36) Yapılan bu çalışmalar sonucunda PE için HA ile glans augmentasyonu etkili ve güvenilir bir tedavi olarak umut vaat ettiği görülmektedir. PE tedavisinde sistemik tedavilerin yol açabileceği libido azalması, erektil disfonksiyon gibi diğer sistemik yan etkilerinin görülmemesi hyaluronik asit yardımlı GA'nın olumlu yönlerindendir. PE için yapılan bu tedavinin aynı zamanda glans çapının da artmasının cinsel tatmin ve hastaların özgüveninin de de iyileşme sağlaması yine de diğer olumlu faktörlerinden biridir. Güncel ISSM kılavuzlarında hala PE tedavisinde bir seçenek olarak sunulmamasına rağmen 2003 yılından beri PE tedavisinde kullanılan etkili ve güvenilir

bir yöntem olarak bilim dünyası ile sonuçları paylaşılmıştır. Ancak yine de yan etkilerin ve etkinliğinin değerlendirilebilmesi amacıyla çok merkezli, plasebo kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Uzman Görüşü

PE tedavisinde SSRI ve lokal tedaviler etkinliğini ve güvenilirliğini ispat etmiş çalışmalardır. Bu tedavi seçenekleri dışında harici bir yöntem PE tedavisinde önerilmemektedir. Ancak biliyoruz ki, bilimsel gerçeklik dinamik bir yapı sergilemektedir, bu değişkenlikte yapılacak olan çok merkezli, geniş katılımlı, prospektif, çift-kör çalışmalar PE tedavisinde cerrahi yaklaşımı farklı bir yere taşıyabilir.

KAYNAKÇA

1. Kirby M. Premature ejaculation: definition, epidemiology and treatment. Trends Urol Men Health. 2014;5:23–8.

2. Saitz TR, Serefoglu EC. The epidemiology of premature ejaculation. Transl Androl Urol. 2016;5:409–15.

3. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from anvhistorical DSM-III and DSM-IV view towards an evidence basedvdefinition of premature ejaculation. Part I: validity of DSM-IVTR.vJ Sex Med. 2006;3:682–92.

4. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from anvhistorical DSM-III and DSM-IV view towards an evidence basedvdefinition of premature ejaculation. Part II: proposals for DSM-V and ICD-11. J Sex Med. 2006;3:693–705.

5.European Association of Urology. Non–Oncology Guidelines. Sexual and Reproductive Health. Available at: https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#9/ Accessed April 2022.

6.Sathianathen, N. J., Hwang, E. C., Mian, R., Bodie, J. A., Soubra, A., Lyon, J. A., ... & Dahm, P. (2021). Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors for Premature Ejaculation in Adult Men: A Cochrane Systematic Review. The World Journal of Men's Health, 40.

7.Porst, H., & Burri, A. (2019). Novel treatment for premature ejaculation in the light of currently used therapies: a review. Sexual medicine reviews, 7(1), 129-140.

8.Basal, S., Goktas, S., Ergin, A., Yildirim, I., Atim, A., Tahmaz, L., & Dayanc, M. (2010). A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. Journal of andrology, 31(2), 126-130.

9.Prologo, J. D., Snyder, L. L., Cherullo, E., Passalacqua, M., Pirasteh, A., & Corn, D. (2013). Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 24(2), 214-219.

10. Sedy J, Nanka O, Belisova M, Walro JM, Jarolim L. Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: anatomic structure and clinical significance. Eur Urol 2006; 50:1079–1085.

11. van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in Zeitschrift Fur Hygiene und Infektionskrankheiten 26: 1-56, 1897. Rev Infect Dis 1979;1:701-719.

12. Kerner J. Vergiftung durch verdorbene Würste. Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde 1817; 3:25.

13. Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1986;26:427-453.

14. Stupak HD, Maas CS. New procedures in facial plastic surgery using botulinum toxin A. Facial Plast Surg Clin North Am 2003;11:515-520.

15 Dutta SR, Passi D, Singh M, et al. Botulinum toxin the poison that heals: a brief review. Natl J Maxill Surg 2016;7:10-16.

16. Dolly JO. Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. Eur J Neurol 1997;4:S5-S9.

17. Montecucco C, Schiavo G. Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. Mol Microbiol 1994;13:1-8.

18. Dressler D, Adib Saberi F. Botulinum toxin: mechanisms of action. Eur Neurol 2005;53:3-9.

19. Hayashi T, McMahon H, Yamasaki S, et al. Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly. EMBO J 1994;13:5051-5061.

20. Südhof TC, Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis. Cold Spring Harbor Perspect Biol 2011;3.

21. Reddy, A. G., Dick, B. P., Natale, C., Akula, K. P., Yousif, A., & Hellstrom, W. J. (2021). Application of Botulinum Neurotoxin in Male Sexual Dysfunction: Where Are We Now?. Sexual Medicine Reviews, 9(2), 320-330.

22.Mangera A, Andersson K-E, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox (onabotulinumtoxinA) and Dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol 2011;60:784-95

23. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al. A comparison between the response of

patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor

overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. J Urol 2005;174:984-

24.Dysktra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 1988;139(5):919-22

25. Kuo HC. Therapeutic outcome and quality of life between urethral and detrusor botulinum toxin treatment for patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia. Int J Clin Pract 2013;67(10):1044-9

26.Pinto R, Lopes T, Costa D, et al. Ulcerative and nonulcerative forms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis do not differ in symptom intensity or response to onabotulinumtoxin A. Urology 2014;83(5):1030-4

27. Kuo HC. Repeated intravesical onabotulinumtoxinA injections are effective in treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Int J Clin Pract 2013;67(5):427-34.

28. Serefoglu EC, Silay MS. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation. Med Hypotheses 2010;74:83-84.

29. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, et al. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. J Sex Med 2014;11:1657-1663.

30.Tullii RE, Guillaux CH, Vaccari R, et al. Premature ejaculation-selective neurectomy: a new therapeutic technique-base, indications and results. Int J Impot Res 1994;6:109-13.

31 Yang DY, Ko K, Lee WK, et al. Urologist's Practice Patterns Including Surgical Treatment in the Management of Premature Ejaculation: A Korean Nationwide Survey. World J Mens Health 2013;31:226-31.

32. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, et al. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for prematüre ejaculation. Int J Impot Res 2004;16:547-51.

33. You HS. The partial neurectomy of the dorsal nerve of the penis for patient with premature ejaculation. Korean J Androl 2000;18:143-8.

34.Yang, D. Y., Ko, K., Lee, W. K., Park, H. J., Lee, S. W., Moon, K. H., ... & Park, K. (2013). Urologist's practice patterns including surgical treatment in the management of premature ejaculation: a Korean nationwide survey. The world journal of men's health, 31(3), 226-231.

35.Kim, J. J., Kwak, T. I., Jeon, B. G., Cheon, J., & Moon, D. G. (2003). Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel. International journal of impotence research, 15(6), 439-443.

36. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, et al. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res 2008;20:425-8.

37.Littara A, Palmieri B, Rottigni V, et al. A clinical study to assess the effectiveness of a hyaluronic acid-based procedure for treatment of premature ejaculation. Int J Impot Res 2013;25:117-20.

38. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, et al. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. Andrologia 2012;44 Suppl 1:6503.

39. Alahwany A, Ragab MW, Zaghloul A, et al. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. Int J Impot Res 2019;31:348-55.

40.Liu, G., Yin, Y., Zhang, L., He, D., & Yang, L. (2022). Efficacy of Dapoxetine in the Treatment of Patients With Lifelong Premature Ejaculation as an Alternative to Sertraline Therapy. Sexual Medicine, 10(1), 100473.

Bölüm 3

DİŞ HEKİMLİĞİNDE ADEZİV SİSTEMLER

Beyza ÇAKMAKÇI[1]
Gül YILDIZ TELATAR[2]

1 Araştırma görevlisi, Recep Tayyip Erdoğan Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD, beyza.cakmakci@erdogan.edu.tr , ORCID ID: 0000-0001-5959-9132
2 Doçent Dr., Recep Tayyip Erdoğan Diş Hekimliği Fakültesi, , Restoratif Diş Tedavisi AD, gul.yildiz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5137-9282

1.Giriş

Dişte sert doku madde kaybı ile karakterize multifaktöriyel ve bulaşıcı bir hastalık olan diş çürüğünün tedavisinde diş sert dokuda oluşan yıkımın tamiri için enfekte çürük dokusunun uzaklaştırılması ve restoratif materyal ile yeniden form kazandırılması gerekmektedir. Enfekte dokunun uzaklaştırılması yani kavitenin hazırlanmasında uygulanan "korumak için genişlet" prensibi terk edilmiş, onun yerine sadece çürük dokunun kaldırılıp restore edildiği "minimal invaziv tedavi" prensibi benimsenmeye başlanılmıştır.(Dallı et al., 2012)

Zamanla artan estetik kaygılarla beraber kullanılan restoratif materyaller ve uygulama teknikleri üzerinde yapılan çalışmalarda da artış gözlenilmektedir. Kompozit rezin materyaller sunduğu renk seçenekleri ile diş rengine uyumlu olup, restoratif diş hekimliğinde rutin kullanılan materyallerdir. Rezin materyallerin dişe bağlanmasında adeziv sistemler kilit rol oynamaktadır. İdeal adeziv sistemin kullanılması; sonrasında meydana gelebilecek yetersiz kenar uyumu, mikrosızıntı, sekonder çürük oluşumu, renklenme ve retansiyon kaybı gibi başarısızlıkların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.(Tuncer et al., 2014)

2.Adezyon kavramı

Farklı materyallerin birbirine bağlanması olarak tanımlanan adezyon, adeziv sistemlerin temelini oluşturmaktadır. Restoratif diş hekimliğinde adezyon, diş dokusu ve kullanılan dolgu materyali arasında meydana gelir. Bu iki yüzeyin birbirine bağlanması ve daha iyi teması için adeziv sistemlerin kullanılması gerekmektedir.(Jensen, 2015) Diş hekimliğinde adezyon; diş yüzeyinde rezintag oluşumu ile mekanik olarak, inorganik yapı (hidroksiapatit) veya organik yapıya (temel olarak tip I kollajen) kimyasal bağlanma ile ve rezin monomerlerin kimyasal veya mekanik olarak diş yüzeylerine çökelmesi ile gerçekleşebilmektedir.

2.1.Mine adezyonu

Minenin inorganik içeriği dentine göre daha fazladır. Bu nedenle asit uygulamasına daha dirençli olup daha uzun süre asitleme yapılması önerilmektedir. Asit uygulanan minenin yüzey enerjisi ve adeziv sistemin penetrasyonu artar. Yapılan çalışmalarda minenin selektif olarak asitlenmesinin self etch sistemlerin kullanılmasından daha avantajlı olduğu izlenmiş, marjinal defekt ve renklemelerde azalma olduğu görülmüştür. (Szesz et al., 2016)

2.2.Dentin adezyonu

Dentinin mineral içeriğinin mineye oranla daha az olması, önemli miktarda su ve tip I kollajen içermesi, dinamik yapıda olması, smear

tabakası oluşumu ve yapı olarak kanallardan oluşması gibi nedenlerden dolayı dentinde adezyon daha zor olmaktadır.(Takamizawa et al., 2019) Bağlanma derin dentinde yüzeyel dentine oranla daha az olur.(Pegado et al., 2010) Dentinin sklerotik yapıda olması da bağlantıyı azaltan faktörlerden biridir. Bu tarz vakalarda yüzeyel sklerotik dentinin kaldırılması veya daha kuvvetli asit kullanımı ve total etch tekniği kullanılması adezyonu güçlendirir.(Kwong et al., 2002)

Farklı dentin yapılarında dikkate alınması gereken konu dentinin ıslanabilirliğidir. Kullanılan adeziv sistemin dentin yüzeyine iyi yayılabilmesi ve dentinin ıslanabilmesi gerekmektedir.(Peumans et al., 2005) Hidrofobik yapıda olan bonding ajanlarının nemli bağlanabilmesi için adeziv sistemlere ethanol ve aseton gibi çözücü maddeler eklenerek hidrofilik yapı kazandırılır. Böylece adezyonun güçlendirilmesi amaçlanmıştır.(Skupien et al., 2009) Asitlenmiş dentine uygulanan hidrofilik özellik kazanan primerler, dentindeki kollajen ağındaki su ile yer değiştirerek monomer infiltrasyonunu arttırır. (Pashley et al., 2011)

3.İdeal bir adeziv sistemde olması gereken özellikler

a) Biyouyumlu olmalıdır.

b) Pulpada toksik veya irritan etkiye neden olmamalıdır.

c) Mine, dentin, porselen gibi farklı yüzeyler ile universal bağlanma sağlayabilmelidir.

d) Uzun raf ömrüne sahip olmalıdır.

e) Nemli ve kuru yüzeylerde bağlanma sağlayabilmelidir.

f) Pratik olmalıdır, kolayca uygulanabilmelidir.

g) Polimerizasyon sırasında oluşan kuvvetlere karşı koyabilmek için dişe ortalama 17-24 MPa'lık kuvvetle bağlanabilmelidir.(Ritter et al., 2018)

4.Adeziv sistemlerin avantajları

a) Kavite preperasyonu sırasında dişte fazla madde kaybı oluşmasının önüne geçerek yeterli stabilite ve retansiyonu sağlar.

b) Diş ile restorasyon arasındaki mikrosızıntıyı azaltır. Böylece mikrosızıntıya bağlı oluşabilecek sekonder çürük, renklenme, post operatif hassasiyet gibi problemler önlenmiş olur.

c) Zayıflamış diş yapısını güçlendirir, fonksiyon sırasında oluşan stresleri yayılmasını sağlar.

d) Dolgu yenileme işleminde kolaylık sağlar.

e) Özellikle estetik uygulamalarda kritik öneme sahiptir.(Ritter et al., 2018)

5.Adeziv sistemlerin endikasyonları

a) Pit ve fissür örtücü tedavisinde kullanılır.

b) Braket yapıştırılma işlemlerinde kullanılır.

c) Kanal tedavisi görmüş dişlerin post-core restorasyonlarında kullanılır.

d) Anterior dişlerde meydana gelen form ve renk bozukluklarında kullanılır.

e) Restorasyon tamirinde kullanılır. (kompozit, amalgam, seramik vs.)

f) Kırık dişlerin yapıştırılmasında, özellikle anterior dişlerde kullanılır.

g) Splint tedavisinde yapıştırıcı olarak görev alır.

h) Hassasiyet tedavisinde kullanılır.

i) Class I, II, III, IV, V ve VI kavitelerinin restorasyonunda kullanılır.

j) Erozyon, abrazyon gibi vakalardaki defektlerin tedavisinde kullanılır.(Ritter et al., 2018)

6. Adeziv sistemlerin sınıflandırılması

Geçmişten günümüze birçok adeziv sistem geliştirilmiş ve faklı özelliklerine göre değişik sınıflandırmalar yapılmıştır.

6.1. Uygulama aşamasına göre sınıflandırma

a. Tek aşamalı adeziv sistemler

b. İki aşamalı adeziv sistemler

c. Üç aşamalı adeziv sistemler

6.2. Uygulama yöntemlerine göre sınıflandırma

a. Smear tabakasının üzerine uygulanan adeziv sistemler

1. ve 2. nesil adeziv sistemlerdir. Direkt olarak smear tabakası üzerine uygulanarak bağlanma sağlanır. Yeterli dayanım gücüne sahip olmadığı için klinik kullanımı terk edilmiştir.

Smear tabakasının mikroorganizma ve toksinlerin geçişinde bariyer özelliği sağladığı düşünülmüştür.Böylece dentin tabakasının geçirgenliğinin azaldığı savunulmuş ve smear tabakası kaldırılmadan adeziv sistem

uygulanmak istense de başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

b.Smear tabakasını ortadan kaldıran adeziv sistemler

4. ve 5. nesil adeziv sistemlerdir. Etch and rinse adeziv sistemler olarak da bilinmektedirler.Smear tabakasının tamamen kaldırılması dentinde hassasiyete neden olabilir ve açılan dentin kanallarından bakteri geçişi artabilir. Yüksek Ph değerine sahip asitlerin dikkatsiz kullanımı sonucu pulpada sitotoksik etkiler meydana gelebilir.(van Meerbeek et al., 2005)

c.Smear tabakasını modifiye eden adeziv sistemler

6., 7. Ve 8. Nesil adeziv sistemlerdir. Zayıf asidik özelliğe sahiptirler, kısmi demineralizasyona sebep olurlar. Böylece geride kalan smear tabakasını da hibrit tabakaya dahil ederek bağlanmayı sağlarlar.

6.3. Klinik uygulamada mine ve dentin yüzeyine uygulanmasına göre sınıflandırma

a.Etch and Rinse adeziv sistemler

Etch and Rinse sistemler, üç aşamalı (4. nesil) ve iki aşamalı (5. nesil) adeziv sistemler olarak iki ana başlıkta incelenebilir. Etch and rinse sistemler mine yüzeyine en etkili bağlanmayı sağlayan yöntemdir. Bu yöntemde mine ve dentinde %30-40 'lık fosforik asitle pürüzlendirme yapılır.(Torney, 1978) Yapılan asitle pürüzlendirme sonucunda diş yüzeyinde mikromekanik tutunma alanları oluşur, yüzey alanı ve yüzey enerjisi artar. Kullanılan asitlerin solüsyon,jel ve semijel formları bulunmaktadır. Semijel formu mineyi daha çok ıslatır ve içeriğindeki benzalkonyum klorid antimikrobiyal etki gösterir.(Erickson et al., 2009)

Üç aşamalı etch and rinse sistemlerde asit uygulama, primer uygulama ve adezivin uygulanması ayrı aşamalarda gerçekleştirilir. İlk aşamada yüzey asit ile pürüzlendirilerek smear tabakası tamamen kaldırılır ve yüzeydeki asit su ile uzaklaştırılır. İkinci aşamada HEMA, NTG-GMA veya PENTA gibi içeriklere sahip primer diş yüzeyine uygulanır. Primer, yapısındaki çözücünün uçması ile ince bir tabaka şeklinde dentine bağlanır. Üçüncü aşamada ise adeziv rezin uygulanır.

İki aşamalı etch and rinse sistemlerde ise primer ve adeziv rezin tek aşamada beraber uygulanmaktadır.Hidrofobik yapıdaki bonding ajanı ile hidrofilik yapıda ve çözücü içeren primerin birleştiği bu sistem "one bottle" olarak da adlandırılmaktadır.(Reis et al., 2008; Song et al., 2015)

b.Self Etch adeziv sistemler

Self etch adeziv sistemlerde primer ve asit tek şişede birleşmiştir. Böylece asitleme ve yıkama aşamaları elimine edilerek mine ve dentin eş zamanlı olarak demineralize edilir.(Giannini et al., 2015) Self etch sistem-

ler 2 aşamalı(6.nesil) ve 1 aşamalı(7.nesil) sistemler olarak ikiye ayrılır.

İki aşamalı self etch sistemlerde asit ve primer tek solüsyonda uygulanırken, ikinci aşamada bonding ajan uygulaması yapılır. Asidik primer ve bonding uygulaması yapıldıktan sonra iki tabaka birlikte ışıkla polimerize edilir. Bu sistemlere eklenen 4-META, Phenyl-P, MDP gibi fonksiyonel asidik monomerler diş yüzeyinde açığa çıkan hidroksiapatit kristalleri ile sistemin içerdiği kalsiyum arasında elektrostatik etkileşim oluşturmaktadır.(Giannini et al., 2015; Hayakawa et al., 2005; Yoshida et al., 2012)

Tek aşamalı self etch sistemler ise "All in One" olarak adlandırılan asitleme, primer ve bonding ajanının tek basamakta uygulandığı güncel sistemlerdir.Bu adeziv sistemler smear tabakasının çözülebilmesi ve dentin tabakasının demineralizasyonu için daha yüksek oranda su içermektedir.(Reis et al., 2009) Işıkla polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısı suyun rezin tabakaya kanallar şeklinde yayılmasına sebep olarak zamanla hidrolitik yıkımın başlangıç noktası olduğu düşünülen "Su ağaçları" görüntüsünü oluşturmaktadır.(Chen et al., 2015)

c.Universal adezivler

Self etch adezivlerin dezavantajlarını ortadan kaldırmak amacıyla " multimode" olarak da adlandırılan universal sistemler geliştirilmiştir. Geleneksel self etch sistemler ile benzer içeriğe sahiptir. Günümüzde üretilen universal adezivler kopolimer, doldurucu ve silan molekülleri de içerebilir.(Ekambaram et al., 2015) Universal adezivlerin içeriğindeki fosfat ve karboksilat monomerleri diş yapısındaki hidroksiapatit içerisinde bulunan kalsiyuma bağlanırlar. Ek olarak bulunan metakriolololoksidesil dihidrojen fosfat (10-MDP) monomeri sayesinde mine ve dentin yüzeyine hem kimyasal hem de mikromekanik olarak bağlanılabilmektedir.(Perdigão & Swift, 2015) Bunun yanı sıra 10-MDP monomerinin bulunması metal, zirkonya, seramik gibi materyallere bağlanmada da kullanılabilir.(Alex, 2015) Universal adeziv sistemlerin de diğer tek aşamalı self etch adeziv sistemler gibi su içermesinden dolayı hidrolitik yıkım meydana gelmektedir. Suyun varlığı tüm tek aşamalı adezivler için problem oluşturduğundan dolayı çözücü olarak etanol kullanılmasının karşılaştırılması adına çalışılmalar sürdürülmektedir. (Chen et al., 2015; Hanabusa et al., 2012)

d.Cam iyonomer adeziv sistemler

Yapısında polialkenoik kopolimer, doldurucu cam partikülleri ve su bulunur.Yüzeyde herhangi bir hazırlık istemeden diş dokusuna tutunabilir. Ancak %20'lik polialkenoik ile yüzeyin pürüzlendirilmesinin bağlanmayı arttırdığı gözlenmiştir.(Inoue et al., 2001)

6.4. Tarihsel gelişimlerine göre sınıflandırma

1. ve 2. Nesil adeziv sistemler, smear tabakası üzerine direkt uygulanan sistemlerdir.İstenilen bağlanma düzeyine ulaşılamadığı için klinik kullanımı terk edilmiştir.

3. Nesil adeziv sistemler, smear tabakasını modifiye eden sistemlerdir. Hem hidrofilik hem de hidrofobik olan 4-META (4-metakriloksietil trimellitat anhidrit) içermektedir.(Swift, 1998)

4. Nesil adeziv sistemler, smear tabakasını tamamen uzaklaştırmayı amaçlayan ve etch and rinse tekniğinin kullanıldığı üç aşamalı sistemlerdir. Asitlemeden sonra yapılan kurutma işleminde kollajen yıkımını önlemek amacıyla yüzeyin nemli bırakılması önerilir.(Kiremitçi & Hürmüzlü, 2001)

5. Nesil adeziv sistemler, smear tabakasını tamamen uzaklaştırmayı amaçlayan ve etch and rinse tekniğinin kullanıldığı iki aşamalı sistemlerdir.Primer ve adezivin tek şişede birleştirildiği "one bottle" sistem olarak da adlandırılırlar.Bağlanma dayanımı 4. Nesil sistem ile benzerdir.(Kiremitçi & Hürmüzlü, 2001),(Gupta et al., 2015)

6. Nesil adeziv sistemler, smear tabakasını tamamen kaldırmadan sadece çözmeyi hedefleyen sistemlerdir. Asitle pürüzlendirme, yıkama ve kurutma aşamaları elimine edilmiştir.Asidik primer ve adeziv rezin uygulamasının yapıldığı iki aşamalı sistemlerdir.Bağlanma özellikleri dentinde yeterli bulunsa da minede zayıf olduğu belirtilmiştir. (Tyas & Burrow, 2004)

7. Nesil adeziv sistemler, smear tabakasını çözmeyi hedefleyen tek aşamalı adeziv sistemlerdir. Asidik monomer, primer ve bonding ajanı tek şişede birleştirip "All in one" sistem olarak adlandırılır. Bağlanma dayanımı 6. Nesil adeziv sistemlere benzerdir.(Hanabusa et al., 2012)

8.nesil adeziv sistemler, 2010 Yılında Futurabond DC ile tanıtılmıştır. Nano boyutta doldurucu partiküller içermektedir. İçerdiği 12nm boyutundaki partiküller sayesinde hibrit tabakanın kalınlığında ve rezin monomerlerin penetrasyonunda artmaya neden olarak adezyonun mekanik bağlanmasına fayda sağlamaktadır. Stres absorbsiyonu ve klinik ömrü daha uzundur. İçerdiği nano partiküllerin yaptığı çapraz bağlanma sayesinde boyutsal stabiliteyi iyileştirir. (Baaran et al., 2009; Kasraei et al., 2009)

7. Çalışmalar

Adeziv ajanlar daha konservatif bir restoratif yaklaşıma izin verse de, zorlu oral ortamda adeziv-dentin ara yüzünün bozulması nedeniyle bağlanım kuvvetinin azalması endişe konusudur. Endojen kollajenolitik enzimler, matris metalloproteinazlar ve sistein katepsinler; hibrit tabaka

kollajeninin zamana bağlı bozunmasına neden olur. Aynı zamanda bakteriyel enzimler, metabolitler ve oral sıvılar, adeziv-dentin arayüzüne nüfuz ederek hibrit tabakanın bozulmasına neden olabilir. Matris metaloproteinaz inhibitörlerinin, antibakteriyel içeriklerin ve remineralize edici maddelerin adeziv sistemlere dahil edilmesi ile mekanik ve kimyasal özellikleri geliştirilmiş, belirli işlevlere sahip adeziv sistemlerin üretilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Yapılan modifikasyonlardan biri adeziv sistemlere kuaterner amonyum tuzları (QAS) eklenmesidir. Kuaterner amonyum tuzlarının düşük toksisitesi ve antimikrobiyal aktiviteleri bulunmaktadır. Hem primer hem de bonding rezinine eklenmesi ile, dental tübüllerde kalan veya mikrosızıntı nedeniyle restorasyonların kenarlarına nüfuz eden bakterilere karşı gelişmiş antimikrobiyal aktivitesi olduğu görülmüştür.(Cheng et al., 2012)

Adeziv sistemlere klorheksidinin eklendiği bir çalışmada dentin numuneleri, rezin ile bağlanmadan önce %2 klorheksidin içeren %37 fosforik asit jel ile aşındırılmış ve iki yıl yaşlandırmanın ardından bağlanma gücü ve mikrosızıntı test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda aşındırma ajanına klorheksidin eklenmesinin dentin ile rezin bağının bozulmasını yavaşlattığı gözlenmiştir.(Stanislawczuk et al., 2011)

%0.1 chitosan solüsyonunun ek primer olarak kullanılmasının dentin üzerindeki mekanik dayanıklılık ve enzimatik aktivite üzerindeki etkisini (MMPs enzimi inhibisyonu) total etch (E&R) adeziv ve evrensel self-etch kullanarak değerlendirildiği bir çalışmada, rezin- dentin bağlanmasında zaman içinde azalmaya sebep olmadığı ve bağlanma gücünü etkilemediği görülmüştür. Chitosanın, dentin ile çapraz bağlanmaı sonucu mmp inhibisyonu izlenmiştir.(Baena et al., 2020)

Karyojenik bakterilere karşı potansiyel bir antibakteriyel ajan olan trans, trans -farnesolün (tt -farnesol, 3, 7, 11 – trymethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol) kullanıldığı bir araştırmada, tt- farnesol içeren adezivlerin antimikrobiyal etki özelliği açısından kayda değer bir başarı gösterdiği görülmüştür.(Leyva del Rio et al., 2020)

Metaloproteinazlar (MMP) deaktivasyonu ve remineralizasyonu sunmak için bakır katkılı biyoaktif cam nanopartiküllerin (CuBGn) adeziv sistemlere dahil edildiği bir çalışmada, CuBGn-DA'nın (%2) adeziv rezin-dentin arayüzünde remineralizasyonu indükleyen ve demineralize dentinde bağlanmayı etkilemeden MMP-degradasyon aktivitesini azaltan Ca, Si ve Cu iyonlarını salabildiği görülmüştür.(Jun et al., 2018)

8. Sonuç

Restoratif diş tedavisinde estetik tedavilere yönelik artan taleplerle birlikte, adeziv materyallerin geliştirilmesi ve özellikle ön dişlerde doğal

diş görünümünü elde etmeyi amaçlayan çalışmalar ve araştırmalar yapılmaktadır. Bu materyallerin evrimi ve içeriğinin iyileştirilmesiyle konservatif diş hekimliğindeki tedavilerin prognozu önemli derecede artış göstermiştir. Adeziv materyaller yapılan restorasyonda daha iyi bir renk uyumunun elde edilmesi ve optik özelliklerinin korunmasına olanak sağlar.

Üreticiler, klinik uygulamayı kolaylaştırmak ve restorasyonların başarısı arttırmak amacıyla yaptıkları çalışmalar ile yeni adeziv sistemlerin gelişmesinde süregelen ilerleme kaydetmişlerdir. Geliştirilen yeni adeziv sistemlerde stabilitenin yanı sıra, postoperatif hassasiyeti azaltma veya ortadan kaldırmada, marjinal sızdırmazlığın iyileştirilmesi, mikrosızıntıyı azaltma ve restoratif materyalin kaviteye adaptasyonunun arttırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca kompozit restorasyonun uzun vadeli başarısının değerlendirilmesi de yapılmaktadır.

Adeziv sistemlerin diş hekimliğindeki avantajları ve özelliklerine bakıldığında, restorasyonun başarısında direkt rol oynayan adeziv sistemler, eklenebilecek içerikler ile birlikte yeniliğe açık bir konudur. Hem tedavi hem de koruyucu diş hekimliği açısından kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

Alex, G. (2015). Universal Adhesives: The Next Evolution in Adhesive Dentistry? *Compendium*, *36*.

Baaran, G., Özer, T., & Deveciolu Kama, J. (2009). Comparison of a recently developed nanofiller self-etching primer adhesive with other self-etching primers and conventional acid etching. *European Journal of Orthodontics*, *31*(3), 271–275. https://doi.org/10.1093/EJO/CJN103

Baena, E., Cunha, S. R., Maravić, T., Comba, A., Paganelli, F., Alessandri-Bonetti, G., … Mazzoni, A. (2020). Effect of Chitosan as a Cross-Linker on Matrix Metalloproteinase Activity and Bond Stability with Different Adhesive Systems. *Marine Drugs 2020, Vol. 18, Page 263*, *18*(5), 263. https://doi.org/10.3390/MD18050263

Chen, C., Niu, L. N., Xie, H., Zhang, Z. Y., Zhou, L. Q., Jiao, K., … Tay, F. R. (2015). Bonding of universal adhesives to dentine--Old wine in new bottles? *Journal of Dentistry*, *43*(5), 525–536. https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2015.03.004

Cheng, L., Zhang, K., Melo, M. A. S., Weir, M. D., Zhou, X., & Xu, H. H. K. (2012). Anti-biofilm dentin primer with quaternary ammonium and silver nanoparticles. *Journal of Dental Research*, *91*(6), 598–604. https://doi.org/10.1177/0022034512444128

Dallı, M., Olak, H. C. ¸, & Hamidi, & M. M. (2015). *Minimal intervention concept: a new paradigm for operative dentistry*. https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2012.00117.x

Ekambaram, M., Yiu, C. K. Y., & Matinlinna, J. P. (2015). An overview of solvents in resin–dentin bonding. *Undefined*, *57*, 22–33. https://doi.org/10.1016/J.IJADHADH.2014.09.007

Erickson, R. L., Barkmeier, W. W., & Latta, M. A. (2009). The role of etching in bonding to enamel: a comparison of self-etching and etch-and-rinse adhesive systems. *Dental Materials : Official Publication of the Academy of Dental Materials*, *25*(11), 1459–1467. https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2009.07.002

Giannini, M., Makishi, P., Ayres, A. P. A., Vermelho, P. M., Fronza, B. M., Nikaido, T., & Tagami, J. (2015). Self-etch adhesive systems: a literature review. *Brazilian Dental Journal*, *26*(1), 3–10. https://doi.org/10.1590/0103-6440201302442

Gupta, N., Tripathi, A. M., Saha, S., Dhinsa, K., & Garg, A. (2015). Effect of Saliva on the Tensile Bond Strength of Different Generation Adhesive Systems: An In-Vitro Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, *9*(7), ZC91. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13801.6251

Hanabusa, M., Mine, A., Kuboki, T., Momoi, Y., van Ende, A., van Meerbeek, B., & de Munck, J. (2012). Bonding effectiveness of a new “multi-mode”

adhesive to enamel and dentine. *Journal of Dentistry*, *40*(6), 475–484. https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2012.02.012

Hayakawa, T., Kikutake-Sugiyama, K., & Nemoto, K. (2005). Efficacy of water-soluble photoinitiator on the adhesion of composite resin to bovine teeth in all-in-one bonding system. *Dental Materials Journal*, *24*(2), 213–218. https://doi.org/10.4012/DMJ.24.213

Inoue, S., van Meerbeek, B., Abe, Y., Yoshida, Y., Lambrechts, P., Vanherle, G., & Sano, H. (2001). Effect of remaining dentin thickness and the use of conditioner on micro-tensile bond strength of a glass-ionomer adhesive. *Dental Materials*, *17*(5), 445–455. https://doi.org/10.1016/S0109-5641(01)00003-3

Jensen, M. E. (2015). Dentin bonding agents. *Esthetic Dentistry: A Clinical Approach to Techniques and Materials, Third Edition*, 55–68. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-09176-3.00012-7

Jun, S. K., Yang, S. A., Kim, Y. J., El-Fiqi, A., Mandakhbayar, N., Kim, D. S., … Lee, H. H. (2018). Multi-functional nano-adhesive releasing therapeutic ions for MMP-deactivation and remineralization. *Scientific Reports*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/S41598-018-23939-6

Kasraei, SH., Atai, M., Khamverdi, Z., & Nejad, S. K. (2009). The effect of nanofiller addition to an experimental dentin adhesive on microtensile bond strength to human dentin. *Frontiers in Dentistry*, *6*(2), 36–41. Retrieved from https://fid.tums.ac.ir/index.php/fid/article/view/184

Kiremitçi A. & Hürmüzlü F. (2001). İki farklı dentin adezivin kompozitleri dentine bağlama dayanıklılığının karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *2001*(2). Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunidfd/issue/2509/32081

Kwong, S. M., Cheung, G. S. P., Kei, L. H., Itthagarun, A., Smales, R. J., Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2002). Micro-tensile bond strengths to sclerotic dentin using a self-etching and a total-etching technique. *Dental Materials*, *18*(5), 359–369. https://doi.org/10.1016/S0109-5641(01)00051-3

Leyva del Rio, D., Sartori, N., Tomblin, N. B., Phark, J. H., Pardi, V., Murata, R. M., & Duarte, S. (2020). Bioactive Dental Adhesive System With tt-Farnesol: Effects on Dental Biofilm and Bonding Properties. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *8*, 865. https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00865/BIBTEX

Pashley, D. H., Tay, F. R., Breschi, L., Tjäderhane, L., Carvalho, R. M., Carrilho, M., & Tezvergil-Mutluay, A. (2011). State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental Materials*, *27*(1), 1–16. https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2010.10.016

Pegado, R. E. F., Amaral, F. L. B. do, Flório, F. M., & Basting, R. T. (2010). Effect of Different Bonding Strategies on Adhesion to Deep and Superficial

Permanent Dentin. *European Journal of Dentistry*, *4*(2), 110. https://doi.org/10.1055/s-0039-1697818

Perdigão, J., & Swift, E. J. (2015). Universal Adhesives. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, *27*(6), 331–334. https://doi.org/10.1111/JERD.12185

Peumans, M., de Munck, J., Landuyt, K. van, Lambrechts, P., & Meerbeek, B. van. (2005). Three-year clinical effectiveness of a two-step self-etch adhesive in cervical lesions. In *Eur J Oral Sci* (Vol. 113).

Reis, A., de Carvalho Cardoso, P., Vieira, L. C. C., Baratieri, L. N., Grande, R. H. M., & Loguercio, A. D. (2008). Effect of prolonged application times on the durability of resin-dentin bonds. *Dental Materials : Official Publication of the Academy of Dental Materials*, *24*(5), 639–644. https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2007.06.027

Reis, A., Moura, S. K., Pellizzaro, A., Dal-Bianco, K., de Andrade, A. M., Grande, R. H. M., & Loguercio, A. D. (2009). Durability of enamel bonding using one-step self-etch systems on ground and unground enamel. *Operative Dentistry*, *34*(2), 181–191. https://doi.org/10.2341/08-58

Ritter, A. v., Walter, R., & Boushell, L. W. (2018). Sturdevant's art and science of operative dentistry. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry*, 1–530. https://doi.org/10.1016/C2015-0-05603-9

Skupien, J., Lenzi, T., MF, B., JC, M., Rocha, R., AH, S., … Krejci, I. (2009). Adhesive systems: Considerations about solvents. *Int J Odontostomat*, *2*, 119–124.

Song, M., Shin, Y., Park, J.-W., & Roh, B.-D. (2015). A study on the compatibility between one-bottle dentin adhesives and composite resins using micro-shear bond strength. *Restorative Dentistry & Endodontics*, *40*(1), 30. https://doi.org/10.5395/RDE.2015.40.1.30

Stanislawczuk, R., Reis, A., & Loguercio, A. D. (2011). A 2-year in vitro evaluation of a chlorhexidine-containing acid on the durability of resin-dentin interfaces. *Journal of Dentistry*, *39*(1), 40–47. https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2010.10.001

Swift, E. J. (1998). Bonding systems for restorative materials-a comprehensive review. *Pediatric Dentistry*, *20*(2), 80–84.

Szesz, A., Parreiras, S., Reis, A., & Loguercio, A. (2016). Selective enamel etching in cervical lesions for self-etch adhesives: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, *53*, 1–11. https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2016.05.009

Takamizawa, T., Imai, A., Hirokane, E., Tsujimoto, A., Barkmeier, W. W., Erickson, R. L., … Miyazaki, M. (2019). SEM observation of novel characteristic of the dentin bond interfaces of universal adhesives. *Dental Materials*, *35*(12), 1791–1804. https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2019.10.006

Torney, D. L. (1978). The retentive ability of acid-etched dentin. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *39*(2), 169–172. https://doi.org/10.1016/S0022-3913(78)80016-X

Tuncer, D., Çelik, Ç., Çehreli, S. B., & Arhun, N. (2014). Comparison of microleakage of a multi-mode adhesive system with contemporary adhesives in class II resin restorations. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/01694243.2014.900908*, *28*(13), 1288–1297. https://doi.org/10.1080/01694243.2014.900908

Tyas, M. J., & Burrow, M. F. (2004). Adhesive restorative materials: a review. *Australian Dental Journal*, *49*(3), 112–121. https://doi.org/10.1111/J.1834-7819.2004.TB00059.X

van Meerbeek, B., van Landuyt, K., de Munck, J., Hashimoto, M., Peumans, M., Lambrechts, P., … Suzuki, K. (2005). Technique-sensitivity of contemporary adhesives. *Dental Materials Journal*, *24*(1), 1–13. https://doi.org/10.4012/DMJ.24.1

Yoshida, Y., Yoshihara 3#, K., Nagaoka, N., Hayakawa, S., Torii, Y., Ogawa, T., … van Meerbeek, B. (2012). (No Title). *J Dent Res*, *91*(4), 376–381. https://doi.org/10.1177/0022034512437375

Bölüm 4

OSTEOMYELİT OLGULARINDA TANI VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Metin Berk KASAPOĞLU[1]

1 Metin Berk KASAPOĞLU PhD, Araştırma Görevlisi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD
ORCID iD: 0000-0003-3325-523X

GİRİŞ

Osteomiyelit, kemiğin korteks ve periostunu içeren, kemikleşmeyle birlikte ilerleyici inflamatuar osteoklazi ile karakterize intraosseöz inflamatuar bir süreçtir. Osteomiyelit insanlarda femur, humerus veya çene dahil iskelet sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. En tipik patogenez; Staphylococcus aureus veya Mycobacteria gibi bakterilerle enfeksiyondur, ancak travma, radyasyon veya spesifik ilaçlar tarafından da indüklenebilir.

Günümüzde, osteomiyelit tanısı öncelikle panoramik radyografi ve klinik muayene yoluyla yapılmaktadır. Dijital panoramik radyografi, maksiller ve mandibular kemiğin yapısını değerlendirmek ve genel muayene için etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Geleneksel radyografi teknikleri arasında panoramik radyografi, maksilla ve mandibula hakkında aynı anda bilgi almanın tek yoludur. Bu nedenle osteomiyelit teşhisinde önemli bir rol oynar. Panoramik radyografide gözlenebilen osteomiyelit bulguları arasında; lamina dura kalınlığında artış, mandibular kanal çevresinde sklerotik varyasyon, ve kemik paterninin değişiklikleri yer alır.

Çenelerde görülen osteomiyelit, diş hekimliği alanındaki teknik inovasyonlara ve antibiyotiklerin gelişimine rağmen ağız, diş ve çene cerrahına başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturur. Yine de bilimsel çalışmalar ve artan ağız hijyeni farkındalığı son birkaç yılda çene osteomiyelit prevalansının azaltılmasına katkıda bulunmuştur.

Osteomyelit günümüzde halen tam olarak çözümlenebilmiş değildir. Bu yazının amacı osteomyelitin kronik ve akut şekillerini anlatmak ve tanı, ayırıcı tanı, teşhis yolunda hekimlere ışık tutmaktır.

1. Tanım ve Tarihçe

Yunanca'da 'osteon' kelimesi kemik anlamına gelir. 'Muelinos' kelimesi ise kemik iliği anlamına gelmektedir. Osteomiyelit, genel olarak kemiğin medulla ve Havers sisteminde başlayıp oradan kortikal bölge ve periostuna yayılan enfeksiyöz hastalık olarak tariff edilebilir. Osteomiyelit tarihin eski çağlarından beri bilinen bir hastalık olup, Antik Mısır, Hint ve Yunan kaynaklarında osteomiyelitin kliniğinden bahsedilmiştir. M.Ö 5. Yüzyılda Hipokrat osteomiyelitten ve sökestr formasyonundan bahsetmektedir (Baltensperger M 2009).

2. Sınıflama

1985 yılında George Cierny ve Jon T. Mader isimli iki bilim adamı, hasta değerlendirmesinin standardizasyonu ve tedavide kullanılacak ilkelerin belirlenmesi açısından bir sınıflandırma yapmışlardır (Cierny G 2003). Bu sınıflandırma hastalığın kemikteki tutulumunu ve hastanın fizyolojik durumunu (konak defans kapasitesini) inceleyerek bir klinik dereceleme

[1]yapmaktadır.Osteomiyelitin kemikteki tutulumu anatomik 4 evrede sınıflandırılmıştır.

Evre 1: meduller osteomiyelit, evre 2: yüzeyel osteomiyelit, evre 3: lokalize osteomiyelit, evre 4: yaygın osteomiyelit.

Hastanın fizyolojik durumunun değerlendirilmesinde ise üçlü bir sınıflandırma yapılmıştır: A Host: normal sağlıklı hasta, B Host: sistemik ve lokal olarak problemleri olan hasta, C Host ise tedavinin hastalıktan daha fazla zarar vereceğinin düşünüldüğü hasta grubudur.Cierny- Mader sınıflamasında hastalığın klinik evrelemesi anatomik ve fizyolojik durum dikkate alınarak yapılır. Örnek olarak evre 4B osteomiyelit, diffüz tipte ve sistemik veya lokal açıdan immun defansı olumsuz etkileyen bir patolojik durumun söz konusu olduğu hastaları ifade eder. Cierny ve Mader bu sınıflama bağlamında tedavi seçeneklerini değerlendirmişlerdir (Cierny G 1987, Cierny G 2003).

Osteomiyelit için bir diğer yaygın kullanılan sınıflama da 1970 yılında Hugo Obwegeser ve arkadaşları tarafından öne sürülen Zurich sınıflamasıdır (Obwegeser HL 1978). Zurich sınıflaması çene osteomiyelitlerinin klinik özelliklerini ve radyolojik görünümünü esas alır. Buna göre osteomiyelitler klinik olarak; akut, sekonder kronik ve primer kronik osteomiyelit olarak üçe ayrılır. Akut osteomiyelitte hastalığın akut belirtileri (ateş, ağrı, şişlik, halsizlik gibi) gözlenirken enfeksiyon etkeni genellikle travma, odontojen veya yabancı cisim kaynaklıdır. Akut osteomiyelit bir aydan uzun süre devam ederse sekonder kronik osteomiyelit adını alır (Resim 2). Sekonder kronik osteomiyelit en sık rastlanan osteomiyelit tipi olup, eksuda, fistül ve sökestır formasyonu gözlenebilir ve kronik süpüratif osteomiyelit olarak da isimlendirilir (Baltensperger M 2009). Primer kronik osteomiyelit ise alt veya üst çenede bilinmeyen bir nedene bağlı olarak nadir görülen, akut faz yaşanmadan nonsüpüratif kronik enflamasyondur. Genellikle hayatın erken dönemlerinde gözlenir, Juvenile osteomiyelit olarak da bilinir ve sendromlarla ilişkili olarak başka kemikleri de tutabilir (Baltensperger M 2004, Eyrich GK 2003,) (Resim 3).

3. Etiyoloji

Akut ve sekonder kronik osteomiyelitin oluşmasında genellikle ağız içindeki enfekte pulpa, periodontitis, perikoronitis, periimplantitis gibi bir enfeksiyon kaynağı rol oynar. Özellikle kompound kırıklara yol açan ve doğru tedavi edilmeyen travma sonucu osteomiyelit gelişebileceği gibi, kemikte her türlü girişimsel cerrahi işlemi esnasında asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına dikkat edilmediği durumlarda medullar kaviteye bakteri invazyonu sebebiyle de osteomiyelit gelişebilir. Hastanın sistemik durumu ve çeşitli kemik patolojileri enfeksiyona yatkınlığı artırır ve de-

1

fans kapasitesini düşürür. Uzun kemiklerin osteomiyelitlerinde, özellikçe çocuk ve genç hastalarda hematojen yolla yayılım görece sık görülmesine rağmen, çene osteomiyelitlerinde hematojen kaynaklı enfeksiyon çok nadir görülmektedir (Baltensperger M 2004, Eyrich GK 2003).

Çene osteomiyelitleri daha çok mandibulada gözlenir. Maksillada kanlanma mandibulaya göre çok daha iyi olduğu için osteomiyelit nadir olarak gözlenir. Ancak bu durumda kortikal kısım çok ince olduğu için oluşan enfeksiyon ve eksuda formasyonu hızlı bir şekilde ortayüz bölgesi yumuşak dokularına ve paranasal sinüslere yayılabilir. Buna karşın mandibula daha kalın ve yoğun bir kortikal tabakaya sahip olduğu için enfeksiyonun yayılımı nispeten daha güçtür. Ayrıca mandibula osteomiyelitlerinde enfeksiyon sonucu oluşan eksuda ve ödem nörovasküler kanala bası yaparak iskemi ve his kaybına (Vincent bulgusu) neden olmaktadır (Hudson JW 1993).

Osteomiyelitin etiyolojisinde vücudun patojenlere karşı savunma sistemini olumsuz etkileyen bazı sistemik ve lokal faktörlerden bahsedilebilir. Kemik dokusunun beslenmesinin zarar gördüğü ve kemik iliğinin fibrotikleştiği kronik durumlar enfeksiyona yatkınlığı artırır. Bu durumlar arasında kontrolsüz diyabet, fibröz displazi, baş boyun bölgesinden radyoterapi almak, osteopetrozis, osteoporoz, Paget hastalığı ve çeşitli kemik tümörleri yer almaktadır. Ayrıca AIDS, malnutrisyon ve uzun süreli steroid kullanımı yara iyileşmesini geciktirip hastanın immün sistemini baskılayacağı için enfeksiyonla mücadeleyi ciddi olarak güçleştirir (Hogan A 2013, Kuriyama T 2010).

4. Patogenez

Hastalığın patolojisinde vücudun enfeksiyona karşı verdiği enflamatuar cevap ve mikroorganizmalar tarafından üretilen eksuda formasyonu rol oynar. Enfeksiyona karşı oluşan enflamatuar cevap ve eksuda formasyonu, meduller kavite ve Havers sisteminde basınç oluşturarak dokunun kanlanmasını olumsuz etkiler. Gittikçe avasküler hale gelen kemik dokusu nekroze olur ve sökestr meydana gelir (Beck-Broichsitter BE 2015).

Diğer yandan son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu, osteomiyelit oluşturan bakterilerin ilgili bölgeye penetre olup prolifere olduktan sonra ‘biofilm’ tabakası meydana getirdikleri, bu sayede antibiyotiklere karşı daha dirençli oldukları ve uzun süre mutant halde hayatta kalabildikleri ortaya çıkmıştır. Bakteriler tarafından üretilen biofilm tabakası, bir yandan enflamatuar cevabı uyararak TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi lokal sitokinlerin bölgede sentezinin artmasına ve osteoklastogenezisin aktivasyonuna yol açarken, diğer yandan da osteoblast hücreleri ile doğrudan kontak kurarak bu hücrelerinin proliferasyon ve diferansiasyonunu olumsuz yönde etkiler. Bahsi geçen biofilm tabakası zamanla planktonlar oluşturarak kemik doku-

su içinde kanser hücreleri gibi yayılırlar. Planktonik safhaya geçildiğinde antibiyotiklerin etkisi son derece azaldığı için hastalığın tedavisinde ana unsur olarak cerrahi müdahale ön plana çıkmaktadır (Beck-Broichsitter BE 2015, Topazian RG 2002, Andre CV 2017).

5. Mikrobiyoloji

Osteomiyelitte en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, viridans streptekoklar ve *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* ve *Prevotella* gibi anaerobik suşlardır. *Actinomyces* türleri ve *Eikenella corrodens* gibi daha inatçı patojenlerin varlığında antibiyotik tedavisi 6 aya kadar uzatılmalıdır (Hudson JW 1993, Topazian RG 2002). Dental implantların yol açtığı enfeksiyonlarda ise *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negative stafilokoklar dikkate alınmalıdır (Zimmerli W 1998, Trampuz A 2008, Schlund M 2017). Ayrıca kemik dokudan numune alınması için özel tekniklere ihtiyaç duyulmakta olup, bu süreçte mikrobiyoloji laboratuvarı ile yakın temasta kalmak oldukça önemlidir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, *Staphylococcus aureus* tarafından üretilen protein A (SpA) isimli proteinin patojenin viridansında önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmaya göre SpA, osteoblast hücrelerine bağlanarak alkalaen fosfataz, tip I kolajen, osteocalsin, osteopontin gibi proteinlerin sentezini inhibe etmekte ve yeni kemik oluşumunu enfeksiyonun başlagıcından sonra 21 gün süreyle engellemektedir (Widaa A 2012).

6. Klinik

Osteomiyelitin klinik özellikleri patojen mikroorganizmaların viridans kapasitesine ve hastanın defans mekanizmasına göre çeşitli varyasyonlar gösterir. Genel olarak akut ve subakut ostemiyelitte şiddetli enflamasyon tablosu görülür. Hasta ağrıyı 'derin, keskin veya yoğun bir ağrı' olarak tanımlar. Apse formasyonuna bağlı olarak selülit formunda diffüz şişlik ve ödem, ve buna bağlı olarak da trismus ya da ağız açıklığında azalma görülür. Şişlik palpasyonda ciddi ağrılıdır, hasta genellikle hassasiyete bağlı olarak yüzüne dokunulmasını istemez. Dişler perküsyona aşırı duyarlıdır. Hastada 39-40 derecelere varan ateş, lokal lenfadenopati, titreme, iştahsızlık ve bitkinlik izlenebilir. Bazı olgularda mandibular sinirin tutulumuna bağlı olarak anestezi veya parestezi (Vincent bulgusu) görülür. Ağız içine fistül formasyonu ve püğ akışı görülebilir. Subakut formda ise klinik belirtiler daha hafif gözlenir. Bu durum erken tanıyı güçleştirir (Hogan A 2013, Kuriyama T 2010).

Sekonder kronik osteomiyelitin de klinik tablosu hastanın defans kapasitesine ve patojenin şiddetine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Genel olarak ağrının şiddeti ve şişliğin boyutu akut osteomiyelite göre daha hafif seyred-

er, ateş normale düşmüştür. Akut formda gözlenen yoğun ve derin ağrı, kronik formda daha donuklaşmış karakterdedir. Şişlik daha lokalize olmuş, periost reaksiyonuna bağlı olarak sertleşmiş ve palpasyona daha az duyarlı hale gelmiştir. Sökestır ve ekstraoral fistül formasyonu hastalığın şiddetine bağlı olarak klinik tabloda daha belirgin hale gelir. Bazı durumlarda kemik içi basınca bağlı olarak dişte yükselme ve oklüzyonda bozukluk gözlenebilir. Enfeksiyonun kemikte oluşturduğu yıkıma bağlı olarak patolojik fraktür meydana gelebilir (Simpson AH 2001, Julien Saint Amand M 2017, Baltensperger M 2004).

Florada Actinomyces varlığında hastanın cildinde sıkı, sert, morumsu yumuşak doku kitleleri gözlenir ki bu kitlelerden içinde sülfür granülleri olan seröz drenajlar spontan gelişebilir. Eksuda gazlı tampon ile toplanıp incelendiğinde actinomyces kolonilerini ihtiva eden granüller gözle görülebilir. Actinomyces osteomiyelitleri nadir olarak gözlenirler, tedavileri ise diğer osteomiyelitlere göre daha fazla zaman alır (Smego RA Jr 1998).

SAPHO SENDROMU: Bu terim, deri, kemikler ve eklemleri tutan kronik bir hastalığı tarif eder. SAPHO; synovitis, akne, pustulosis, hyperostosis ve osteitis kelimelerinin akronimidir. Bu sendrom üç diagnostik kriter ile karakterizedir.

1. Multifocal osteomiyelit (cilt belirtileri gözlenebilir)
2. Steril akut yada kronik enflamatuar eklem rahatsızlığı
3. Cilt belirtileri ile birlikte gözlenen steril osteitis.

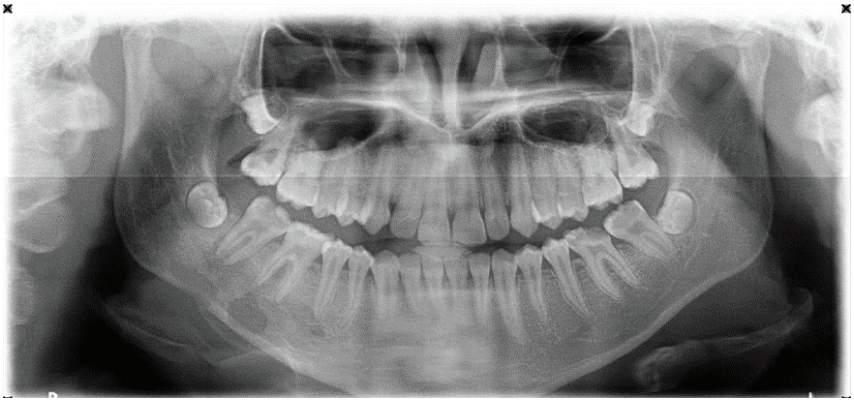
SAPHO ilk defa 1986 yılında Chamot ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Geçtiğimiz 30 yılda bu sendrom ile primer kronik osteomiyelit arasında bir ilişki olduğunu belirten birçok araştırma yayınlanmıştır. Yukarıda belirtilen krtiterlerden birinin veya birkaçının hastada bulunması halinde SAPHO teşhisi konulabilmektedir. Hastada primer kronik osteomiyelitin teşhis edilmesi durumunda klinisyen, SAPHO sendromu şüphesi ile vücutttaki tüm kemik ve eklemlerin incelenmesi gerektiğini dikkate almalıdır. Kemik sintigrafleri bu tür incelemeler için son derece elverişlidir (Baltensperger M 2009).

7. Diagnoz

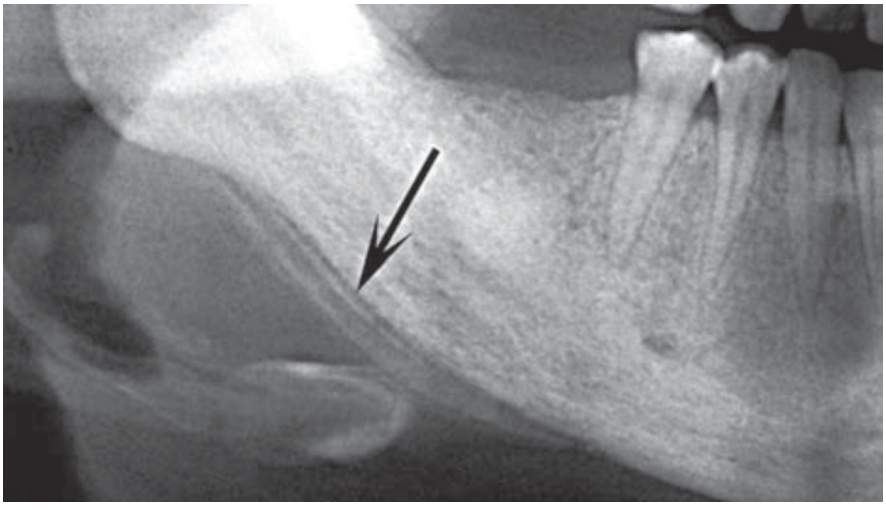
Fibröz displazi, Paget hastalığı, baş boyun bölgesinden son 6 ayda radyoterapi almak, osteoporoz, osteopetrozis, immunsupresyon ve çeşitli kemik tümörleri osteomiyelit için prodispozan faktörlerdir. Akut osteomiyelitin tanısı genel olarak, anamnez ve hastanın kliniğinin değerlendirilmesi ve kan tahlili ile konulabilir. Kronik osteomiyelitte ise kemikteki yıkım standart panormik radyografilerde bile gözlenebilir. Ancak tanı hastanın genel durumu, anamnezi, kliniği, kan değerleri ve radyografileri birlikte

değerlendirilerek konulmalıdır (Koorbusch GF 2011).

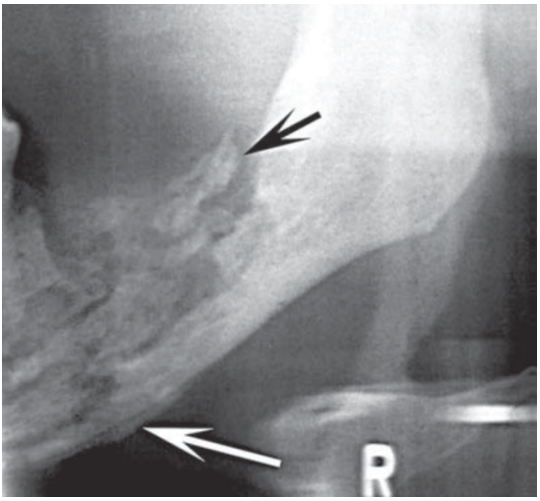
Panoramik Grafiler: Kemikte tutulum gözlenen alandaki kalsifiye materyalin yaklaşık %30-%50 arasında kaybı gerçekleştiğinde standart radyografilerde osteomiyelit görüntü verir. Bu durum ise yaklaşık olarak bir ila üç haftalık bir dönemi kapsamaktadır. Dolayısıyla akut osteomiyelitlerin ilk günlerinde panoramik radyografide herhangi bir anormallik gözlenmez. Sekonder kronik osteomiyelit tablosunda ise enfekte alanda artan radyolusensi, trabeküler yapıda ve mandibular kanal konturunda kayıp, kortikal kemikte erozyon, kemikte fare yeniği görüntüsü, 3-4 hafta sora sökestr formasyonu, periostal reaksiyon ve minor skleroze alanlar gözlenebilir (Şekil 1,2,3) (Bires AM 2015, Pineda C 2009, Tehranzadeh J 2001, Orpe EC 1996).



Şekil 1: *Sekonder kronik osteomiyelitis hastasından alınan panoramik grafide mandibular sağ korpus bölgesinde 5,6,7 nolu dişlerin apikalinde gözlenen düzensiz sınırlı osteolitik yıkım alanları gözlenmektedir.*

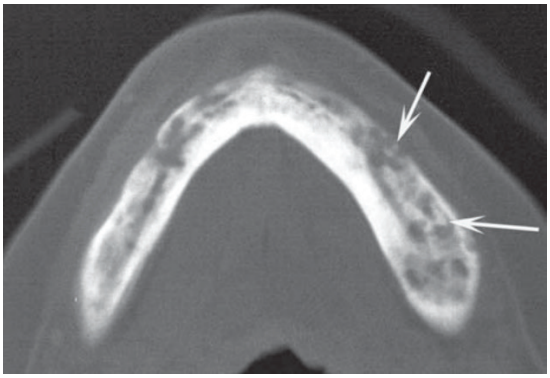


Şekil 2: *Panoramik grafide gözlenen sekonder kronik osteomiyelite bağlı periost reaksiyonu.*

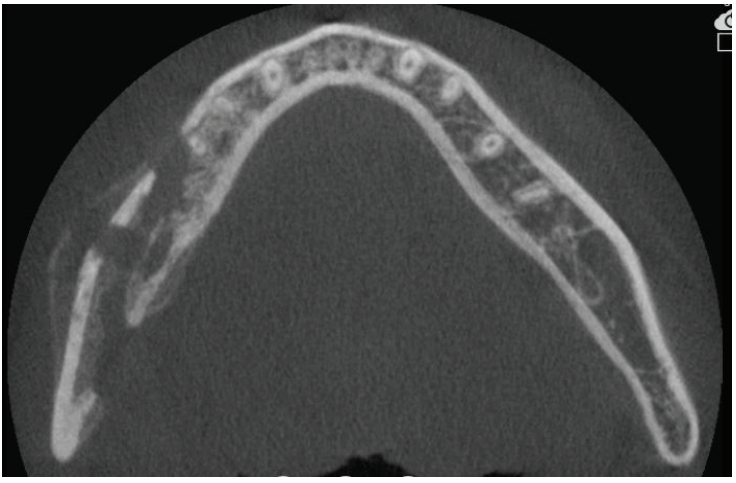


Şekil 3: *Oklüzal ve panoramik filmlerde gözlenen osteolitik yıkım alanları, sökestr oluşumu ve periost reaksiyonu (sağ tarafta beyaz ok).*

CT: Bilgisayarlı tomografiler (CT) kronik osteomiyelitlerde periost reaksiyonunu göstermesi açısından altın standarttır. Konvansiyonel radyografilerle mukayese edildiğinde, osteomiyelitin erken dönemindeki değişiklikleri göstermede daha hassastırlar. CT'de kortikal kemik tutulumunu, mandibular kanaldaki erozyonu ve trabeküler yapıdaki seyrelmeyi panoramik radyografilere nazaran daha erken dönemde görmek mümkündür. Bilgisayarlı tomografiler ayrıca flegmon, apse ve ödem formasyonunu, lokal lenfadenopatileri ve çevre yumuşak dokulardaki değişimleri inceleme imkanı da tanırlar. Ayrıca CT'de kronik osteomiyelitte gözlenen medullar sklerozu, periostal kemik yapımını, sökestır formasyonunu ve sökestır etrafında sağlam kemikte oluşan demarkasyon hattını görmek mümkündür. Ancak ağız içindeki amalgam vb malzemelerden yapılan dolgu veya metal protezler artifakt oluşturarak yumuşak dokuların görüntü kalitesini düşürebilirler, bu tür artifaktlara ragmen kemik dokunun görüntü kalitesinde ciddi bir değişiklik olmaz. Bilgisayarlı tomografiler, tedavi planlaması yapılırken enfeksiyonun gerçek boyutlarını incelemek açısından da altın standart kabul edilir. Tedaviden sonraki ilk 6 ay kontrolde yine CT'den yararlanılır (Şekil 4,5) (Hariya Y 2003, Pineda C 2009, Schulze D 2006 Tehranzadeh J 2001).



Şekil 4: *CT görüntülerinde sekestr oluşumu.*



Şekil 5: *Sekonder kronik osteomiyelit hastasına ait CT kesitlerinde kortikal kemikte perforasyon, meduller kavitede osteolitik yıkım alanları ve periost reaksiyonu gözlenmektedir.*

MR: Magnetik Rezonans görüntüleme, intrameduller enflamasyonu göstermede yüksek derecede hassas olduğu için akut osteomiyelitin erken teşhisinde CT'den daha üstündür ve en efektif görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Osteomiyetin erken dönemlerinde, konvansiyonel grafilerde ve CT de patognomatik bir bulguya rastlanamazken, MR görüntülerinde T2 sekansında ilgili tarafta lenfadenopati izlenebilir. Ayrıca enfeksiyonun kansellöz kemikteki yayılımını ve non-kalsifiye periost reaksiyonunu göstermede CT den daha sensitiftir. Kortikal kemikdeki değişimleri incelemede ise CT, MR görüntülemeden daha üstündür. Akut osteomiyelititte, T1 sekansında kemik iliğinde azalmış sinyal (hipodens/koyu), T2 sekansında ise artmış sinyal (hiperdens/parlak) gözlenir. Kontrast madde olarak MR görüntülemede Godmiyum (Gd) kullanılır. T1 sekansında post-Gd MRI incelemesinde kemik iliği ve çevre dokularda kontrast madde artışı gözlenir. T2 sekansında incelemeler için kontrast madde kullanılmaz

(Lee K 2003, Pineda C 2009, Seabold JE 1995, Tehranzadeh J 2001).

MR, hastalığın tedavisinin planlanmasında gerçekten daha fazla alanda tutulum gösterdiği için tek başına kullanılmamalı, mutlaka CT ile desteklenmelidir. Ayrıca kemik iliğinden gelen sinyallerdeki değişikliğin MR'da görülebilmesi için tedaviden sonra en az 6 ay beklemek gerekir, dolayısıyla tedaviye erken dönemdeki yanıtı incelemek için MR tercih edilmemelidir. Ancak 6 aydan sonraki kontrollerde kemik iliğindeki değişimleri erken dönemde göstermedeki üstünlüğü sebebiyle, hastanın uzun dönem takiplerinde mutlaka MR kullanılmalıdır (Pineda C 2009, Seabold JE 1995, Tehranzadeh J 2001, Lee K 2003)

Nükleer Tip Görüntüleme (Sintigrafi, PET):

Yukarıda ele alınan görüntüleme yöntemleri lezyonun boyutlarını ve lokasyonunu gösterdiği için anatomik görüntüleme teknikleri olarak da değerlendirilebilirler. Nükleer tıp görüntüleme teknikleri ise lezyonun boyutlarından ve lokasyonundan ziyade lezyon içindeki metabolik aktiviteyi gösterirler ve bu yönüyle fonksiyonel görüntüleme olarak adlandırılırlar. Çeşitli sintigrafi ve PET görüntüleme teknikleri nükleer görüntülemelerdir. Bu yöntemlerde görüntü hastaya radyoaktif bir izotop ekspoze edilerek elde edildiği için bunlar ancak önemli bir diagnostik faydanın beklendiği durumlarda, kar-zarar dengesi ve işlemin maliyeti de gözetilerek tercih edilmelidir.

Nükleer tıp görüntüleme tekniklerinde en sık Tc99m methylene diphosphonate (Tc99m-MDP) ve hydroxyethylene diphosphonate (Tc99m-HMDP) izotopları kullanılır. Bu bileşiklerin kemikte hızla akümüle olma özellikleri vardır bu sebeple enjeksiyondan 2-6 saat sonra enjekte edilen dozun yaklaşık %50'si iskelet sistemine yerleşir.

Osteomiyelit, kemik sintigrafisinde ilgili bölgede fokal hiperperfüzyon, fokal hiperemi ve fokal artmış radyoaktivite tutulumu olarak görülür. Ancak, radyonüklidin kemik sintigrafisindeki anormal tutulumu genellikle artmış kemik mineral turnover'ını yansıttığından enfeksiyona spesifik değildir. Kemik mineral turnover'ını arttıran diğer durumlar da (tümörler, fraktürler, eklem hastalıkları) sintigrafide osteomiyelit gibi görüntü verebileceklerinden mutlaka ayırıcı tanıya gidilmelidir.

Bu sebeblerden kemik sintigrafisinin spesifitesi düşüktür. Spesifiteyi arttırmak için çeşitli tamamlayıcı radyonüklid tetkikler de kullanılmaktadır. Bunlar arasında, In111 ile işaretli lökositler ile yapılan görüntüleme (lökosit işaretli sintigrafi), osteomiyelit ile reaktif kemik arasındaki farkı göstermede anlamlı olmakla birlikte osteomiyelitin teşhisinin konulmasında halen altın standart olarak kabul edilmektedir (Pineda C 2009, Rohlin M 1993, Seabold JE 1995, Govaert GA 2016).

Fluorine-18-fluoro-D-deoxyglucose (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisinde (PET), inflamatuar hücrelerde (makrofajlar ve lökositler)

ajanın tutulumuna bağlı olarak görüntüleme sağlanır. BT ile birleştirilen FDG PET, hem anatomik yapı hem de metabolik aktivite hakkında bilgi sağlarken lezyonların erken dönemde saptanmasında ümit verici sonuçlar vermektedir.

Laboratuar Bulguları:

Osteomiyelitten şüphelenilen vakalarda Beyaz küre (WBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum reaktif protein (CRP) seviyelerine mutlaka bakılmalıdır. Akut osteomiyelit tablosunda genellikle bu değerler yükselmiştir ve ani değişimler gözlenebilir. Akut tabloda, ESH genellikle ilk 2 günden sonra yükselir, beyaz küre artışına lökositler hakimdir ve CRP 20 mg/dl'nin üzerindedir. Bu testler arasında akut dönemde en güvenilir değer CRP olarak kabul edilir. Iyileşme sürecinde de en erken normale dönen değer yine CRP dir. Sekonder kronik osteomiyelitte ise laboratuar bulguları daha az diagnostiktir, bulguların çoğu normal değerler gösterir.

Kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfat seviyelerinin osteomiyelitte, bazı metastatik veya metabolik kemik hastalıklarının aksine normal düzeylerde seyretmesi ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (Baltensperger M 2009).

Tetrasiklin İle İşaretleme: Bu teknik diagnostik amaçla kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmayıp, cerrahi debritman esnasında enfeksiyonun gerçek sınırlarını görmek amacı ile uygulanır. Dekortikasyon veya rezeksiyon planlanan sekonder kronik osteomiyelit vakalarında, hastaya işlemden birkaç ay önce (3-6 ay) başlanarak oral yolla tetrasiklin verilir. Canlı kemik dokusunda biriken tetrasiklin, operasyon esnasında ultraviole ışık kaynağı ile ekpozisyon sonucu sağlıklı kemiğin parlak sarı renkte görünmesini sağlarken; nekrotik saha ise tetrasiklin içermeyeceğinden soluk beyaz renkte gözlenir. Bu fenomen sayesinde operasyon esnasında osteotomi sınırları daha güvenle çizilebilmektedir. Operasyon esnasında kültür alınması planlanıyorsa, işlemden bir hafta önce tetrasiklinin kesilmesi yeterli olacaktır (Yoshiga D 2015, Dahners LE 2002)

Ayırıcı tanı

Akut, subakut ve sekonder kronik ostemiyelit tablolarına genellikle hastalığın kliniği, radyografik görüntüleme tetkikleri ve laboratuar testleri ile tanı konulabilse de bazı durumlarda kesin tanıya varmak oldukça güç olabilir. Akut ve sekonder kronik osteomiyelit bazı durumlarda kemik patolojilerini ve kemik tümörlerini maskeleyebilir. Hastalığın tedavi planlamasını yapmadan önce kesin tanı için mutlaka bölgeden biyopsi almak gerekir.

Florid osseous displazi radyografide skleroze, opak ve yoğun kitleler halinde gözükür ve genellikle primer kronik osteomiyelit ile karışabilir.

Osteom, ossifying fibrom, osteokondrom, ve diğer benign kemik tümörleri genellikle belirgin sklerotik kitleler oluştururlar ve radyolojik olarak primer kronik osteomiyelitten kolaylıkla ayırt edilebilirler. Ancak, bazı sınırlı durumlarda bahsi geçen patolojiler kemik sınırında tutulum gösterip periost reaksiyonu ile karışabilirler.

Osteosarkom, kemiğin malign tümörü olup çene kemiklerini de tutabilir ve şiddetli ve yoğun bir ağrıya sebep olabilir. Palpasyonda tutuluma bağlı olarak çiğneme kaslarında ağrı mevcut olup, radyografide soğan zarına benzer görüntü verir. Primer kronik osteomiyelitin özellikle erken döneminde şiddetli periost reaksiyonuna bağlı olarak radyografide soğan zarı görüntüsüne rastlanılabilmektedir. Bu durum osteosarkom ile karıştırılabilir, kesin tanı ancak histopatolojik inceleme ile konulabilir.

Osteopetrosis kemik dokusunun herediter bir hastalığı olup neredeyse tüm iskeleti tutan çok geniş skleroze alanlarla karakterizedir. Osteoklast hücrelerinin fonksiyonlarındaki hasar sonucu kemik fizyolojisinin bozulduğu bu hastalıkta, kemik rezorpsiyon mekanizması düzgün çalışamaz ve kemikler gittikçe daha sklerotik hale gelerek enfeksiyona ve spontan kırıklara yatkınlık görülür. Osteopetrozise bağlı sekonder enfeksiyonlar da primer ve sekonder kronik osteomiyelit tablosu ile karıştırılabilirler. Tüm kemiklerde fizyolojik olarak osteoklast fonksiyonları bozulduğu için osteopetrozis aynı anda mandibula ve maksillayı tutabilmekte iken, primer ve sekonder kronik osteomiyelit tablosu genellikle tek çenede ve daha çok mandibulada gözlenir.

Paget hastalığı da kemik metabolizmasındaki bozulma sonucu meydana gelen ve sebebi bilinmeyen metabolik bir hastalıktır. Daha çok ileri yaşlarda gözlenen bu hastalıkta omurilik, pelvis ve kafa tası kemikleri tutulumuna rastlanabilir. Uzun kemikler ve yüz kemikleri tutulumu ise nadirdir. Çene kemikleri tutulumu çok daha nadir olmakla birlikte, maksiller tutulum mandibuladan daha sık gözlenir. Radyografisi primer ve sekonder kronik osteomiyelit ile bazen karışabilir.

8. Diğer osteomiyelit türleri

Kronik Diffüz Skleroze Osteomiyelit

Kronik diffüz skleroze osteomiyelit, non-süpüratif bir osteomiyelit olup, sinsi başlayan ve dönem dönem tekrarlayan ağrı ve şişlik ile karakterizedir. Genellikle mandibulada gözlenir, apse formasyonu göstermez. Radyografisinde belli belirsiz sınırlara sahip kemik depozisyonu ve diffüz skleroze alanlar ile karışmış şekilde yer yer osteolitik bölgeler ve solid periostal reaksiyon gözlenir. Uzun süre devam eden olgularda osteosklero-

tik bölgeler giderek artar. Hastalık sinsi başlar ve oldukça inatçıdır. Etiyolojisi ve patogenezi halen tartışmalıdır. Endojenik enfeksiyon, hiperaktif immunolojik reaksiyon, ve masseter ve/veya digastrik kasların hiperaktivitesi (kronik tendoperiostitis) gibi faktörlerin hastalığın etiyolojisinde etkin oldukları yönünde görüşler vardır.

Kronik diffüz skleroze osteomiyelit hastalarının anamnezinde aralıklarla devam eden ağrı, trismus, şişlik, parestezi ve basınç hissi önemli diagnostik belirtilerdendir (Montonen M 2003).

Genel olarak teşhiste kullanılmak üzere bu hastalığa özgü bir laboratuar testi bulunmamaktadır, ancak hastalığın alevlenme döneminde eritrosit sedimentasyon hızı hafif yükselebilir. Tanıda, süpürativ form osteomiyelitte olduğu gibi, panoramic grafiler, CT, MR ve radyonükleotit görüntüleme tekniklerinden yararlanılır. Enfekte alanın boyutlarını ve cerrahi planlamayı değerlendirmek için özellikle CT ve MR dan yararlanılır.

Hastalığı tamamen yenmek bazı olgularda oldukça güç olabilmektedir.

Kronik diffüz skleroze osteomiyelitin tedavisi için henüz bir konsensüs oluşmamıştır. Hastalık antimikrabiyal tedaviye olumlu yanıt vermeyebilir ve debritman ve dekortikasyon gibi cerrahilerin de tedavide başarı oranı düşüktür, bazı inatçı enfeksiyonlar rezeksiyona kadar da gidebilmektedir (Rustemeyer J 2018) . Bunun yanısıra, roksitiromisin (300 mg/gün) grubu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımının başarılı sonuçlar verdiğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır. Tedavi genellikle semptomatik yapılır. Non steroid anti-enflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler ve HBO tedavisi gibi tercihler semptomları azaltmakta kullanılır. Özellikle HBO'nun adjuan terapi olarak faydalı olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (van de Meent MM 2017). Ayrıca son yıllarda bisfosfanat grubu ilaçların (disodium klodranat) anti-osteolitik özellikleri sebebi ile kronik diffüz skleroze osteomiyelitin tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği ve özellikle ağrıyı ciddi oranda azalttığı belirtilmektedir (Montonen M 2001, Sugata T 2003). Tedavi süreci uzun ve zahmetli olup, dekortikasyon, uzun süre antibiyotik kullanımı, HBOT, bisfosfanat kullanımı gibi tercihler ve tekrarlayan cerrahi girişimler kombine edilebilir ancak, klinik ve radyolojik olarak enfeksiyonun tamamen ekarte edilmesi oldukça güçtür. Hastaları mutlaka uzun süre takip etmek gerekir.

Garre Osteomiyeliti

Non-süpüratif tipte diğer bir osteomiyelit de Garre osteomiyelitidir. Ismini ilk kez 1893 yılında ilk kez hastalığı raporlamış olan İsviçreli cerrah Carl Garre'den alır. Hastalık aktif periost proliferasyonu ve subperiostal kemik formasyonu ile karakterize olup pürülan eksuda oluşumu yada

apse formasyonu gözlenmez. Garre osteomiyelti periostun overiflamatuar reaksiyonu olarak değerlendilir ve hastalık genellikle periostal osteoblastic aktivitenin en hızlı olduğu dönemlerde çocuklarda yada gençlerde gözlenir. Mandibulanın lateral yüzünde sık rastlanır. Etiyolojisinde periapical apseler yada çekim sonrası gelişen enfeksiyonlar yer alır (Wood RE 1988, Kuriyama T 2010).

Kliniğinde genellikle, lokalize, tek taraflı, sert mandibular şişlik mevcut olup palpasyonda hassasiyet düşüktür. Şişlik yüzde asimetri yapacak kadar büyük olabilirken ağrılar genellikle periyodik seyreder ve ateş, lenfadenopati yada lökositozis gibi sistemik bulgular tabloya eşlik etmez. Radyografisinde periostal reksiyona bağlı olarak soğan kabuğu görünümü tipiktir. Ayırıcı tanıda mutlaka Ewing sarkom, osteosarkom, fibröz displazi ve şerubizm ekarte edilmelidir.

Tedavisinde genellikle etken dişin çekimi yada kanal tedavisi gibi enfeksiyon kaynağını ortadan caldera olumlu sonuçlar verir. Antibiyotik tedavisi çoğunlukla gerekmezken şişlikte spontan regresyon olmayan vakalarda kontur düzeltme düşünülebilir (Wood RE 1988 Kuriyama T 2010, Nortjé CJ 1988).

SONUÇ

Çene osteomyelitis çok değişken klinik semptomlar ve radyografik bulgular ile kendini gösterebilir. Bunun sonucu olarak diş hekimleri ve çene cerrahları tanı koymada zorlanabilmektedir. Etkilenen bölgenin lokalizasyonu, anatomik tutulumu ve hastanın tıbbi anamnezi tanıda yardımcı olur.

KAYNAKÇA

Andre CV, Khonsari RH, Ernenwein D, Goudot P, Ruhin B. Osteomyelitis of the jaws: A retrospective series of 40 patients. J Stomatol Oral Maxillofac Surg.2017 Oct; 118(5):261-264.

Baltensperger M, Eyrich G. Osteomyelitis of the jaws: Definition and Classification. In: Baltensperger M, Eyrich G (eds) Osteomyelitis of the jaws. Springer, Berlin Heidelberg, 2009, pp 5-56.

Beck-Broichsitter BE, Smeets R, Heiland M. Current concepts in pathogenesis of acute and chronic osteomyelitis. Curr Opin Infect Dis. 2015 Jun; 28(3):240-5.

Bires AM, Kerr B, George L. Osteomyelitis: an overview of imaging modalities. Crit Care Nurs Q. 2015 Apr-Jun; 38(2):154-64.

Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A Clinical Staging System For Adult Osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res. 2003 Sep; (414):7-24.

Cierny G 3rd, Mader JT. Approach to adult osteomyelitis. Orthop Rev. 1987 Apr; 16(4):259-70.

Dahners LE, Bos GD. Fluorescent tetracycline labeling as an aid to debridement of necrotic bone in the treatment of chronic osteomyelitis. J Orthop Trauma. 2002 May; 16(5):345-6.

Eyrich GK, Baltensperger MM, Bruder E, Graetz KW. Primary chronic osteomyelitis in childhood and adolescence: a retrospective analysis of 11 cases and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 2003 May; 61(5):561-73.

Govaert GA, Glaudemans AW. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016 Aug; 42(4):397-410.

Hariya Y, Yuasa K, Nakayama E, Kawazu T, Okamura K, Kanda S. Value of computed tomography findings in differentiating between intraosseous malignant tumors and osteomyelitis of the mandible affecting the masticator space. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Apr; 95(4):503-9.

Hogan A, Heppert VG, Suda AJ. Osteomyelitis. Arch Orthop Trauma Surg. 2013 Sep; 133(9):1183-96.

Hudson JW. Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. J Oral Maxillofac Surg. 1993 Dec; 51(12):1294-301.

Julien Saint Amand M, Sigaux N, Gleizal A, Bouletreau P, Breton P. Chronic osteomyelitis of the mandible: A comparative study of 10 cases with primary chronic osteomyelitis and 12 cases with secondary chronic osteomyelitis. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017 Dec; 118(6):342-348.

Koorbusch GF, Deatherage JR, Curé JK. How can we diagnose and treat osteomyelitis of the jaws as early as possible? Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2011 Nov; 23(4):557-67.

Kuriyama T, Lewis MAO, Williams DW. Infections of the Oral and Maxillofacial Region. In: Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA (eds) Oral and Maxillofacial Surgery, Wiley-Blackwell, Oxford, 2010, pp 519-526.

Lee K, Kaneda T, Mori S, Minami M, Motohashi J, Yamashiro M. Magnetic resonance imaging of normal and osteomyelitis in the mandible: assessment of short inversion time inversion recovery sequence. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Oct; 96(4):499-50

Montonen M, Iizuka T, Hallikainen D, Lindqvist C. Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Retrospective analysis of 41 cases between 1969 and 1990. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 Jan; 75(1):5-11.

Nortjé CJ, Wood RE, Grotepass F. Periostitis ossificans versus Garrè's osteomyelitis. Part II: Radiologic analysis of 93 cases in the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988 Aug; 66(2):249-60.

Obwegeser HL, Sailer HF. Experiences with intra-oral partial resection and simultaneous reconstruction in cases of mandibular osteomyelitis. J Maxillofac Surg. 1978 Feb; 6(1):34-40.

Orpe EC, Lee L, Pharoah MJ. A radiological analysis of chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible. Dentomaxillofac Radiol. 1996 Jun; 25(3):125-9.

Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. Semin Plast Surg. 2009 May; 23(2):80-9.

Rohlin M. Diagnostic value of bone scintigraphy in osteomyelitis of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 May; 75(5):650-7.

Schlund M, Raoul G, Ferri J, Nicot R. Mandibular Osteomyelitis Following Implant Placement. J Oral Maxillofac Surg. 2017 Dec; 75(12):2560.

Seabold JE, Simonson TM, Weber PC, Thompson BH, Harris KG, Rezai K, Madsen MT, Hoffman HT. Cranial osteomyelitis: diagnosis and follow-up with In-111 white blood cell and Tc-99m methylene diphosphonate bone SPECT, CT, and MR imaging. Radiology. 1995 Sep; 196(3):779-88.

Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival. J Bone Joint Surg Br. 2001 Apr; 83(3):403-7.

Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. Clin Infect Dis. 1998 Jun; 26(6):1255-61.

Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. Radiol Clin North Am. 2001 Mar; 39(2):223-50.

Topazian RG. Osteomyelitis of the jaws. In: Topazian RG, Goldberg MH, Hupp JR (eds) Oral and maxillofacial infections. Saunders, Philadelphia, 2002, pp 214-242.

Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. Curr Infect Dis Rep. 2008 Sep; 10(5):394-403.

Widaa A, Claro T, Foster TJ, O'Brien FJ, Kerrigan SW. Staphylococcus aureus protein A plays a critical role in mediating bone destruction and bone loss in osteomyelitis. PLoS One. 2012; 7(7):e40586.

Wood RE, Nortjé CJ, Grotepass F, Schmidt S, Harris AM. Periostitis ossificans versus Garrè's osteomyelitis. Part I. What did Garrè really say? Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988 Jun; 65(6):773-7.

Yoshiga D, Sasaguri M, Matsuo K, Yoshida S, Uehara M, Habu M, Haraguchi K, Tanaka T, Morimoto Y, Yoshioka I, Tominaga K. Fluorescence-guided bone resection by using Visually Enhanced Lesion Scope in diffuse chronic sclerosingosteomyelitis of the mandible: Clinical and pathological evaluation. J Clin Exp Dent. 2015 Oct 1; 7(4):e548-51.

Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 1994 May; 33(5):959-67.

Bölüm 5

EVCİL VE ÇİFTLİK HAYVANLARINDA KAN GAZLARININ ENDİKASYONU, KLİNİK ÖRNEKLER VE YORUMLANMASI

Alper ERTÜRK[1]

Erdem GÜLERSOY[2]

1 Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye, ORCID ID: Alper ERTÜRK: 0000-0002-4271-7953, , Email: t.c.alpererturkvet@gmail.com

2 Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, ORCID ID: 0000-0001-8511-0150

1. GİRİŞ

Hayvanlarda sağlık taraması, hastalık insidansını düşüren, hayvanların mevcut sağlık durumunu ve refahını belirlemede kullanılan oldukça önemli rutin bir uygulamadır. Fizyolojik parametrelerin testi, hayvanların sağlık durumu hakkında bilgi verir. Hayvanlarda dolaşım sistemini inhibe ve/veya stimüle edip kan bileşenlerini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bu sebeple, fizyolojik durumun değerlendirilmesinde en çok kabul edilen test kan analizidir (Radkowska ve Herbut 2014). Vücudun fizyolojik dengesini korumak; kanın temel görevlerinden biri olduğundan, kan gazı düzeyleri canlı sağlığının temel belirleyici faktörlerinden biridir (Sattar ve Mirza 2009). Bu sebeple, bu parametrelerin araştırılması veteriner kliniklerinde ve saha çalışmalarında hasta ve sağlıklı hayvanların değerlendirilmesinde önem arz eder (Espiritu ve ark 2019).

Veteriner hekimlikte asit-baz dengesi anormallikleri ve respiratorik sistem bozuklukları yaygın problemlerdendir. Sepsis, travma, solunum yetmezliği gibi kritik hastalıklarda kan gazlarının değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Kan gazları analizi ile tanı ve tedaviyi doğrudan etkileyebilecek bilgiler sağlanır ve tedaviye yanıt objektif olarak değerlendirilir. Arteriyel kan gazları öncelikle oksijenizasyon, ventilasyon ve asit-baz durumu hakkında bilgi sağlar. Venöz kan gazı analizleri ise asit-baz durumu ve kısmen ventilasyon hakkında fikir verir. Kan gazı analizörleri pH, kısmi oksijen basıncı (pO_2) ve kısmi karbondioksit (pCO_2) basıncını doğrudan ölçerken, ölçülen bu değerlerden oksijenle doymuş hemoglobin yüzdesi (SO_2), bikarbonat (HCO_3^-) konsantrasyonu ve hücre dışı sıvılardaki baz fazlası (BEecf) değerlerini de hesaplar (Irizarry ve Reiss 2009). Kan gaz cihazları, bu parametrelerle birlikte elektrolitleri, glikoz, laktat, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatin dahil olmak üzere çeşitli metabolitleri doğrudan ölçebilir. Bu derlemenin amacı klinik pratikte kan gazlarının kullanımı, örneklerin toplanması, kan gazı endikasyonları, uygulamada yapılan yaygın hatalar ile birlikte evcil ve çiftlik hayvanlarında gözlenen bazı bozukluk ve taramlar sonucu elde edilen verilerin yorumlanmasını tartışmaktır.

2. KAN GAZI ANALİZİNİN ENDİKASYONU

Kan gazı analizleri, altta yatan hastalık sürecini ve hastalığın şiddetini değerlendirmede yardımcıdır ve aynı zamanda intravenöz (IV) sıvı tedavisi, oksijen terapisi, elektrolit desteği ve pozitif basınç ventilasyon gibi acil müdahale girişimlerine rehber olur. Kritik hastalıklı hayvanlarda kan gazları asit-baz durumu, ventilasyon ve oksijenizasyon gibi üç hayati fizyolojik sürecin değerlendirilmesine imkan verir. Başlangıç kan kazı analizi, altta yatan hastalığın tanısında ve terapötik müdahalelerin değerlendirilmesinde; seri ölçümler ise tedaviye cevabın değerlendirilme-

sine faydalıdır. Kan gazı analizleri adım adım bir yaklaşım ve uygulama gerektirdiğinden her zaman tam bir klinik muayene ve diğer laboratuvar bulguları ile birleştirilip yorumlanmalıdır (Day 2002).

Kan gazı ve elektrolit seviyeleri ile birlikte asit-baz dengesinin değerlendirilmesi, sağlık taramalarının yanı sıra etkilenmiş hayvanlardaki hastalığın tanı ve tedavisi için de önemlidir (Jones ve Allison 2007). Hayvanlarda venöz gaz bileşenlerini ve asit-baz değerlerini etkileyen çok çeşitli metabolik ve respiratorik hastalıklar bulunmaktadır (Hussein ve Aamer 2013). Dahası, sığırlarda kan kimyası profilinin bir parçası olan kan elektrolitlerinin değerlendirilmesi, hastalıkların farklı dönemlerinde elektrolit konsantrasyonlarında değişiklikler oluşturacağından önemlidir (Constable ve ark 2013). Kan, toksinlerin ve diğer fermantasyon son ürünlerin ana taşıyıcısı olduğundan kan gazı ve elektrolitlerin identifikasyonu ve monitörizasyonu hastalıkların başlangıcını erken ve etkili bir şekilde tespit etmek için önemlidir (Espiritu ve ark 2019).

2.1. Arteriyel ve Venöz Kan Gazı Tercihi

Kan gazı analizleri çeşitli hayvan türlerinde hem klinisyenler, hem araştırmacılar tarafından hem laboratuvarlarda hem de sahada kullanılmaktadır ve omurgalı hayvanların metabolik ve respiratorik proseslerini yansıtır. O_2 ve CO_2 gibi gazların ve bunların derivatlarının dağılımı, pH'ın sabit tutulması, iyon ve asit-baz dengesinin sağlanması için esansiyeldir (Katharina ve ark 2014). Arteriyel kan örneği sadece rutin klinik değerlendirme için değil cerrahi müdahaleler için de önemlidir. Asit-baz dengesi, pO_2 ve oksijen saturasyonu, önemli arteriyel ölçüm parametreleridir (Muylle ve ark 1996). Fakat, veteriner hekimliği pratiğinde arteriyel örneklerin alımındaki zorluk sebebiyle sıklıkla venöz örnekler tercih edilmektedir. Bu sebeple kan gazının ve asit-baz dengesinin değerlendirilmesinde sadece venöz değil arteriyel kan örneğinin de değerlendirilmesi önerilmektedir (Hinchcliff ve Byrne 1991, Parlak ve ark 2019). Arteriyel kan örneklerinde pO_2 ve pCO_2 ölçümleri, buzağılarda ventilasyonun ve pulmoner fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Dahası, metabolik asidozun respiratorik kompenzasyonu sadece arteriyel kan kullanılarak değerlendirilebilir (Bleul ve ark 2007). Bu durum, metabolik bozuklukların değerlendirilmesinde hem venöz hem de arteriyel kan örneklerinin kullanılabileceğini gösterir (Parlak ve ark 2019). Aksine, venöz pO_2, pCO_2 ve sO_2 düzeylerinin ise arteriyel kan örneklerindeki değerleri ile zayıf korelasyon gösterdiği belirlenmiş ve pulmoner gaz değişimi için arteriyel kan örneklerin kullanımı önerilmiştir (Lee ve ark 2015).

2.2. Örneklerin Toplanması

Kan gazı analizi yapmak için belirli ekipmanlar gereklidir. Örneklerin toplanması için cam ve plastik enjektörler kullanılabilir. Enjektörler

genellikle liyofilize antikoagülan (lityum heparin) içerirler. Küçük hayvanlarda arteriyel kan gazı örnekleri yaygın olarak metatarsal, femoral ve dorsal pedal arterlerden alınır. Bazı hastalarda koksigeal ve kulak arteride kullanılabilir (Irizarry ve Reiss 2009, Rieser 2013). Anestezi uygulanmış hastalarda ise dilaltı arterden örnek toplanabilir. Venöz kan gazı örnekleri için sefalik, safen, femoral ve juguler damarlar yaygın olarak kullanılır. Hastanın perfüzyonunda ve metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, periferik damarlardan alınan kan (örnek alınan bölgenin distalindeki dokuların metabolik aktivitesini yansıtabilir) sonuçlarını etkileyebileceği için, juguler damardan alınan kanda asit-baz durumunun değerlendirilmesi daha doğrudur. Ancak perfüzyon düzeyi yeterli olan hastalarda periferik kan değerleride değerli bilgiler sunar. Arteriyel kan gazı örneklerinin alımın zor oluşu ve hastada ciddi bir stres oluşturmasından dolayı venöz kan gazı ve puls oksimetre ölçümü yeterli bilgi sağlayacaktır (Gonzalez ve Waddell 2016). Arterlerden belirli aralıklarla örnek alınacaksa, arteriyel kateter yerleştirilebilir (Rieser 2013). Asit-baz durumunu değerlendirmek için hem arteriyel hem de venöz kan gazları kullanılabilir (Pang ve ark 2009, Gonzalez ve Waddell 2016).

2.3. Örnekleme Hataları

Kan gazı analizleri sırasında yaygın olarak görülebilen bazı ölçüm hataları vardır. En sık yapılan hatalardan biri arter örneğinin alınamamasıdır. Metatarsal ve femoral venler anatomik olarak metatarsal ve femoral arterlere çok yakın olduğu için yanlışlıkla venöz kan örneği alınabilir. Sık gözlenen yaygın hatalardan bir diğeri ise kan örneğinin anaerobik olarak işlenememesidir. Karbondioksit kolayca yayılabilen bir gaz olduğundan dolayı kan örnekleri oda havasına maruz bırakılırsa kanda pCO_2 değeri düşebilir. Aynı şekilde oda havasında pO_2'nin yaklaşık değeri 150 milimetre civa (mmHg) olduğundan dolayı örnekler oda havasına maruz kalırsa sonuçlarda pO_2 değeri yüksek çıkabilir. Kan gaz ölçümlerinde sık yapılan hatalardan biri ise örneklerin seyreltilmesidir. Alınan kan miktarı az ise enjektördeki fazla heparinden dolayı genellikle pCO_2, pO_2, BE, K^+ değerleri düşerken, Na^+ ve Cl^- seviyeleri artabilir (Rieser 2013, Gonzalez ve Waddell 2016). Örneklerin işlenmesinde bir gecikme olursa, kan hücreleri oksijeni metabolize etmeye devam edeceği için sonuçlarda pO_2 azalması, pCO_2 ve laktat artışı ile glikoz düzeyinde azalmalar olabilir (Shapiro ve ark 1994). Kan örneği enjektöre alındıktan sonra şırıngadaki en küçük hava kabarcıkları bile hemen dışarı atılmalı, numunenin oda havasına maruz kalmasını önlemek için anaerobik olarak kapatılmalı ve hemen analiz edilmelidir. Ölçümler hemen yapılamayacaksa örnekler buz aküsünde (6 saate kadar) anaerobik olarak saklanabilir (Rieser 2013).

3. VÜCUTTAKİ TAMPON SİSTEMLER

Vücuttaki asit-baz düzensizlikleriyle ilgili bozuklukları anlamak için asit-baz dengesini koruyan çeşitli homeostatik mekanizmaların bilinmesi önemlidir. Kan pH'nın çok yüksek veya çok düşük olduğu değerlerde, vücuttaki proteinler ve hücreler denatüre olarak fonksiyonlarını yerine getiremezler (Zamora-Moran 2016). Vücutta bulunan tampon sistemleri pH'ı kontrol ederek, asidemi veya alkalemiyi önlemek için pH değerini sabit tutmaya çalışırlar. Tampon maddeler ve hidrojen (H^+) iyonları arasındaki kimyasal reaksiyon, güçlü asitleri nötralize ederek fizyolojik pH değerini korumak için H^+ konsantrasyonundaki değişiklikleri düzenler. Bikarbonat en önemli tamponlardan biridir ve ekstraselüler sıvıda birincil tampon görevi görür. Proteinler (hemoglobin, plazma proteinleri) ve fosfatlarda, hücre içi sıvıda bulunan birincil tamponlardır (DiBartola 2012, Zamora-Moran 2016). Vücut, pH'ı normal aralıklarda tutmak için sürekli olarak CO_2, H_2O, H^+ ve HCO_3^-' u dönüştürür (Reece 2009, Rieser 2013).

$CO_2 + H_20 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$

Kemik dokuda vücuda, kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat formunda tampon kaynağı sağlar. Vücuttaki tamponlamanın %40'ı kadarı kemiklerde bulunan bu kaynaklardan yapılabilmektedir. Kanda, hemoglobin gibi proteinler vücudun tamponlayıcı hücre içi tamponlama sisteminin önemli bir bileşenidir. Plazma proteinleri vücudun tamponlama kapasitesinin sadece %20'sini oluşturur (Zamora-Moran 2016).

3.1. Anyon Gap

Asit-baz bozukluğunun etiyolojisini belirlemede anyon açığını hesaplamak faydalı bilgiler sağlar. Anyon gap, ölçülen katyonların toplam konsantrasyonları ile ölçülen anyonların konsantrasyonları arasındaki farkı ifade eder. Ölçülen katyonlar arasında Na^+, kalsiyum (Ca^+), K^+ ve magnezyum (Mg^+) bulunur (DiBartola 2012). Ölçülen anyonlar ise klor, bikarbonat, fosfat, sülfat, laktat, organik asitler ve proteinleri içerir. Anyon açığı şu formül ile hesaplanır;

$(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$

Potasyum seviyesi normal ise, K^+ iyonlarının anyon açığı üzerinde çok az bir etkisi olacaktır. Bu gibi durumlarda daha basit bir formül kullanılabilir; $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$

Normal anyon gap değeri, köpeklerde 12–24 mEq/L, kedilerde 13–27 mEq/L'dir ve sığırlarda 23.4-35.8 mEq/L'dir. Anyon açığı artışı genellikle HCO_3^- seviyelerindeki azalmanın ve metabolik asidozun bir sonucudur (Norkus 2012). Metabolik asidoz durumlarında normal değerde bir anyon açığı belirlenirse, böbreklerin kompanzasyon mekanizmasından dolayı Cl^-

seviyesinde bir artış meydana gelir ve bu hastalarda hiperkloremik metabolik asidoz olur (Norkus 2012).Yüksek anyon açığı belirlenen bir hastada pH değeri normalse, bu durum asidozu ve miks bir bozukluğu düşündürür. Kedi ve köpeklerde anyon gap düzeyindeki artış genellikle üremi, diabetik ketoasidoz, laktik asidoz, etilen glikol ve salisilat toksikasyonu durumlarında görülür (DiBartola 2012).

4. KAN GAZI PARAMETRELERİNİN YORUMLANMASI

Kan gaz analizleri, metabolik asidoz veya alkaloz, solunumsal asidoz veya alkaloz gibi solunum veya metabolik sistemdeki dört asit-baz bozukluğunu tanımlar (Gonzalez ve Waddell 2016). Kan gazını değerlendirmede ilk adım, pH'ı değerlendirerek asidemi veya alkalemi olup olmadığını belirlemektir. Kan pH'ı belirlendikten sonraki adım, pH değişikliğine metabolik? veya solunumsal? sürecin neden olduğunu belirlemektir. Miks asit baz bozukluğunun normal veya normale yakın bir pH'a neden olabileceği bilinmelidir. Kan gazı analizinde pH normal bile olsa yorumlama işlemi mutlaka tamamlanmalıdır (Gonzalez ve Waddell 2016).

4.1. Adım 1: pH Düzeyinin Değerlendirilmesi

pH, hidrojen iyon (H^+) konsantrasyonu ile ters bir ilişkiye sahiptir. pH ve H^+ iyonu konsantrasyonu arasındaki ilişki Henderson-Hasselbalch denklemine göre tanımlanır (Zamora-Moran 2016). Normal fizyolojik pH tipik olarak 7.35 ile 7.45 arasındadır (DiBartola 2012).

Kan pH'ı vücuttaki tüm asit ve baz süreçlerin genel dengesini temsil eder. Kan pH'ı asit-baz dengesinin metabolik (HCO_3^-) ve solunum (pCO_2) bileşenleri arasındaki oran ile belirlenir. Genel olarak 7.35'in altında bir kan pH'ı asidemi, 7.45'in üzerindeki bir kan pH'ı alkalemi olarak tanımlanır (Irizarry ve Reiss 2009. pH değeri 7.1'in altına düştüğünde ve HCO_3^- konsantrasyonu 8 mEq/L'den düşük olduğunda yaşamı tehdit eden asidoza işaret eder, miyokardiyal kontraktilite bozulabilir ve hayati risk teşkil eder (de Moris 2008, Irizarry ve Reiss 2009). 8 mEq/L'den düşük HCO3 konsantrasyonları genellikle şiddetli asidoz ile ilişkilidir. Henderson–Hasselbalch denklemine göre pH, hücre dışı sıvıdaki HCO_3^- konsantrasyonunun çözünmüş CO_2 konsantrasyonuna oranı ile belirlenebilir (Irizarry ve Reiss 2009).

$$pH \approx \frac{[HCO3-]\ \text{metabolik}}{[aPcO_2]\ \text{respiratorik}}$$

Bu denklemde α değeri CO_2 için çözünürlük katsayısıdır ve 0.03'e eşittir. pH değeri genellikle birincil bozuklukla (metabolik veya respiratorik) aynı yönde değişmektedir (Irizarry ve Reiss 2009).

4.2. Adım 2: Solunum ile İlişkili Bileşenlerin Değerlendirilmesi

Parsiyel karbondioksit değeri ventilasyon veya asit-baz dengesinin solunum bileşeni hakkında bilgi sağlar. Alveolar ventilasyon, pulmoner kanla gaz değişiminin gerçekleştiği alveollere ulaşan birim zamandaki gaz hacmi olarak tanımlanır (Irizarry ve Reiss 2009). Hipoventilasyon durumunda kanda CO_2 birikir ve pCO_2 değeri artış gösterir (>45 mm Hg). CO_2 uçucu bir asit olduğu için vücutta birikimi solunum asidozuna yol açar. Hipoventilasyonun yaygın nedenleri; pulmoner paranşimal hastalıkların son dönemleri, üst veya alt hava yolu tıkanıklıkları, MSS hastalıkları, diyafram fıtığı, anestezi ve metabolik alkalozun kompazasyonudur (Irizarry ve Reiss 2009, Rieser 2013, Johnson 2017). Hiperventilasyon durumunda ise pCO_2 değeri azalır ve solunumsal alkaloza (<35 mm Hg) oluşur. Hiperventilasyonun yaygın nedenleri arasında ise; pulmoner paranşim hastalıklarının erken dönemi, ateş, ağrı, stres gibi durumlar ve metabolik asidozun kompensazyonudur (Irizarry ve Reiss 2009, Rieser 2013).

4.3. Adım 3: Metabolik Bileşenlerin Değerlendirilmesi

Asit-baz dengesine metabolik katkı, HCO_3^- konsantrasyonu ve BEecf ile değerlendirilebilir. HCO_3^- için referans aralıkları köpeklerde 19 ile 23 mEq/L ve kedilerde 17 ile 21 mEq/L'dir (de Morais 2008, Foy ve Morais 2016). Bu aralıkların altındaki değerler metabolik asidoz, üzerindeki değerler ise metabolik alkalozu gösterir. Metabolik bileşeni solunum etkilerinden izole etmek için BEecf kavramı geliştirilmiştir. BEecf, pCO_2 değeri 40 mm Hg'da sabit tutulurken 1 litre kanı pH 7.4'e titre etmek için gereken güçlü asit veya baz miktarı olarak tanımlanır. BEecf, solunum komponentlerinin etkilerini standardize ederek hastadaki tüm metabolik asit-baz bozukluklarını ifade eder. Beecf'nin normal değeri 0 ± 4 mEq/L arasındadır. Daha düşük değerler (BEecf<-4) metabolik asidozu gösterirken, daha yüksek değerler (BEecf>4) metabolik alkalozu gösterir. Metabolik asidoz, pet hayvanlarında en sık görülen asit-baz bozukluğudur (Irizarry ve Reiss 2009, DiBartola 2012). Metabolik asidoz; artan asit üretimi; endojen (laktat, keton, üremik) veya ekzojen asitlerden (etilen glikol, salisilatlar), H^+ salgılayamama (böbrek yetmezliği), gastrointestinal sistem (ince bağırsak ishali) kaynaklı HCO_3^- kaybından olabilir (Irizarry ve Reiss 2009, Norkus 2012). Daha az sıklıkla ise HCO_3^- veya bikarbonat prekürsör içermeyen intravenöz sıvıların agresif kullanımından kaynaklanabilir (salin). H^+ iyonundaki bu artışlar, HCO_3^- 'daki düşüşler tarafından tamponlanır ve bu durumda daha düşük bir HCO_3^-/pCO_2 oranına neden olarak pH değerinin azalmasına neden olur.

Metabolik alkaloz durumu pet hayvanlarında daha nadir rastlanılır; H^+ ve beraberinde Cl^- kaybından (kusma) veya vücuttaki HCO_3^-'ı tutan, emilmesini artıran (sodyum bikarbonat uygulaması, loop diüretik kulla-

nımının neden olduğu hipokloremik alkaloz, fosfor bağlayıcılar), hipoalbüminemi ve H^+ iyonlarının kaybı gibi durumlardan meydana gelebilir (Irizarry ve Reiss 2009, Norkus 2012). Bazen gastrik ya da ince bağırsak yabancı cisim obstrüksiyonu vakalarında da hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Metabolik alkalozun pet hayvanlarında bir diğer önemli nedeni ve sonucu ise hipokalemidir (Zamora-Moran 2016).

Bazı hastalarda metabolik asidoz ve metabolik alkaloz aynı anda ortaya çıkabilir. Bu hastaların çoğunda metabolik asidoz (böbrek yetmezliği, kusma) ile sonuçlanan kronik bir bozukluk vardır ve bunun sonucu olarak kusmaya bağlı metabolik alkaloz gözlenir. Kusmaya bağlı oluşan metabolik alkaloz ve bunun sonucunda laktik asidozla sonuçlanan ciddi hacim azalmasının yol açtığı metabolik asidoz durumuda meydana gelebilir. Örneğin; parvoviral enteritis hastalığında kusma ve ishal, hiperkloremik metabolik asidoz ve metabolik alkalozun önemli nedenidir. Bu senaryoda dikkatli olunması önerilir. Bu bozuklukların HCO_3^- ve Cl^- üzerinde zıt etkileri olduğundan dolayı elektrolit değerleri ve kan gazı analizi sonuçları normal aralıkta olabilir. Muayene ve anamnez bu tanıyı koymada önemli faktörlerdir (Day 2002).

4.4. Adım 4: Kompensatuvar Yanıt Bileşenlerinin Değerlendirilmesi

Asit-baz bozukluğunu teşhis ederken, bozukluğun basit mi yoksa miks bir bozukluk mu olduğunu belirlemek esastır. Miks asit-baz bozuklukları, basit veya kompansatuvar yanıtlı miks bir bozuklukla karıştırılmamalıdır. Basit asit-baz bozuklukları tipik olarak primer bir bozuklukla ve ardından kompanze edici yanıtla ilişkilidir (Battaglia 2007). Kompensatuvar yanıt genellikle tahmin edilebilirdir. Klinisyen hekimler kompensatuvar yanıtın uygun olup olmadığını veya miks bir bozukluk olup olmadığını anlamak durumundadırlar. Basit ve miks asit-baz bozukluğunu ayırt etmenin kolay yolu ise, hastanın tepkisini tahmin edilen kompanze tepkiyle karşılaştırmaktır (DiBartola 2012).

Tablo 1. *Primer Asit-Baz Bozuklukları ve Kompensatuvar Değişiklikler*

Durum	Primer Bozukluk	Kompanzasyon
pH ve HCO_3^- (BEecf)	Metabolik asidoz	Pco_2 (hiperventilasyon)
pH ve HCO_3^- (BEecf)	Metabolik alkaloz	Pco_2 (hipoventilasyon)
pH ve Pco_2	Respiratorik asidoz	HCO_3^- (BEecf) (böbrekler ile)
pH ve Pco_2	Respiratorik alkaloz	HCO_3^- (BEecf) (böbrekler ile)

Metabolik veya solunum kökenli olarak dört adet primer asit-baz bozukluğu tanımlanmıştır (Tablo 1). Primer bozukluklar pH'da bir değişik-

liğe yol açarken, kompanze değişiklikler ise HCO_3^-/pCO_2 oranını normalleştirmeye ve pH'ı tekrar nötr hale getirmeye çalışır. pCO_2 ve HCO_3^-'daki kompanze değişiklikler tablo 1'de sunulduğu gibi birbirine paraleldir. Vücutta gözlenen bu fizyolojik kompanzasyon mekanizmasının aşırı kompanzasyona yol açması beklenen durum değildir ama aşırı kompanzasyon meydana gelirse, miks bir bozukluktan şüphelenilmelidir. Bu nedenle pH, hafif asit-baz bozukluğu olan hastalarda referans aralığı içinde dahi olsa, yeterli kompanzasyondan sonra nötr (7.4) değerinden uzaklaşabilir (Irizarry ve Reiss 2009). Örneğin, 7.37'lik bir pH normal aralıktadır ancak asidoza doğru bir eğilim göstermektedir (Rieser 2013). pH değeri normal aralıkta olsa bile, pCO_2 ve HCO_3^- gibi diğer parametreler normal aralığın dışında ise kompanze asit-baz bozukluğu durumu göz ardı edilemez. Vücuttaki primer bozukluk belirlendikten sonra, uygun kompansazyon durumu değerlendirilmelidir. Kompanzasyon durumunun yeterliliği, birincil bozukluğa karşı beklenen yanıtı tahmin eden formüllerin kullanımıyla ölçülebilir (Tablo 2). Kompanzasyon durumu kedilerde objektif olarak değerlendirilmesede köpeklerin tepkilerine benzer olduğu varsayılmaktadır (Irizarry ve Reiss 2009). Akciğerlerin (solunum) kompanzasyonu hızlı gerçekleşir ve birkaç dakika içinde tamamlanırken, böbreklerin (metabolik) kompanzasyonu birkaç gün içinde başlar ve tamamlanması 1 hafta kadar sürebilir. (Bateman 2008, DiBartola 2012, Waddell 2013, Gonzalez ve Waddell 2016).

Tablo 2. *Metabolik ve Solunum Asit-Baz Bozukluğu Olan Köpeklerde Kompansatuvar Yanıt*

Primer Bozukluk	**Beklenen kompanzasyon**
Metabolik asidoz: HCO_3^- (BEecf)	$[HCO_3^-]$ her 1.0 mEq/L'lik azalma, pCO_2 de 0.7-1.2 (DiBartola 2012) mmHg'lik azalma yapar
Metabolik alkaloz: HCO_3^- (BEecf)	$[HCO_3^-]$'daki her 1.0 mEq/L'lik artış, pCO_2 0.7 mmHg artış yapar
Akut Respiratorik asidoz: PCO_2	Her 1 mmHg pCO_2 artışı $[HCO_3^-]$ 0.15 mEq/L artar
Kronik Respiratorik asidoz: PCO_2	Her 1 mmHg pCO_2 artışı $[HCO_3^-]$ 0.35 mEq/L artar
Akut respiratorik alkaloz: PCO_2	Her 1 mmHg pCO_2 azalışı için $[HCO_3^-]$ 0.25-0.55 (DiBartola 2012) mEq/L azalır
Kronik respiratorik alkaloz: PCO_2	Her 1 mmHg pCO_2 azalışı için $[HCO_3^-]$ 0.55 mEq/L azalır

Bu kompanzasyon değerleri basit ve miks asit-baz dengesi bozukluklarının ayırımında son derece önemlidir.

Klinisyen hekimler kompansatuvar yanıtın düzeyini belirleyerek ve beklenen kompansatuvar değerle karşılaştırarak değerlerin beklenen kompenzasyon sınırları içinde mi yoksa dışında mı olduğunu değerlen-

dirmelidir. Değerler beklenen kompanzasyon sınırları içindeyse primer rahatsızlık vardır ve yeterince kompanze ediliyordur. Değerler beklenen kompanzasyon sınırları dışındaysa, hastanın miks asit-baz bozukluğu vardır. Bu durumu daha anlaşılır bir şekilde özetlersek; metabolik asidoz durumunda uygun olmayan solunum kompanzasyonu, kan gaz değerinde ölçülen pCO_2'nin, her mEq için öngörülen pCO_2'deki beklenen (yani hesaplanan) değişikliklerle karşılaştırılmasıyla teşhis edilir. Ölçülen pCO_2 beklenenden kompansatuvar yanıttan düşük olduğunda, metabolik asidoza primer respiratuvar alkalozunda eşlik ettiği düşünülür. Bu duruma örnek bir bozukluk; böbrek yetmezliği olan (bikarbonat kaybı) ve hipoventilasyon yapan bir köpek olabilir (metabolik asidozdan dolayı aslında beklenen tampon mekanizma her 1.0 mEq/L'lik bikarbonat azalması için hiperventilasyon yaparak pCO_2'yi 0.7 mEq'L'lık azaltmasıydı). Tersine, ölçülen pCO_2 beklenenden yüksek olduğunda, primer solunumsal asidoz metabolik asidozu komplike hale getirir. Başka bir örnek araba çarpan bir köpekte kanamaaya bağlı hemorajik şoktan dolayı laktik asidoz artışı olacaktır ve bu durum metabolik asidoza neden olur. Tampon mekanizmadan dolayı vücut pCO_2 değerini hiperventilasyon yaparak azaltmaya çabalar. Trafik kazasından dolayı eş zamanlı pnomotoraksta şekillendi ise hipoventilasyondan dolayı pCO_2 artar ve miks bir bozukluk meydana gelir. Özetle, hasta beklenen kompanzasyon değerlerini karşıladığında basit bir asit-baz bozukluğundan, kompanzasyon (beklenen) değerlerin dışında ise miks bir bozukluktan şüphelenilmelidir (Irizarry ve Reiss 2009).

4.5. Adım 5: Oksijenasyonun Değerlendirilmesi

Hipoksemi, arteriyel kandaki pO_2 değerinin 80 mm Hg'nın altında olması olarak ifade edilir. Hipokseminin varlığı yaşamı tehdit edebilir ve 60 mm Hg'nin altındaki pO_2 değeri, şiddetli hipoksemi olarak isimlendirilir. Kan sonucunda düşük pO_2 değeri bulunduğu zaman, alveolar-arteriyel (A–a) oksijen gradyanını belirlemek için alveolar gaz denklemi kullanılmalıdır. A-a gradyanını hesaplamanın en büyük avantajlarından biri hipoventilasyona bağlı hipoksemi ile venöz karışıma bağlı hipoksemi arasındaki farkı belirlemedir (Irizarry ve Reiss 2009, Reiser 2013). A–a gradyanı için normal değerler 5 ile 15 mm Hg arasıdır. Klinik olarak, normal bir A–a gradyanı pulmoner hastalığı dışlar ve arteriyel hipokseminin (pO_2<80 mm Hg) hipoventilasyona veya solunan oksijenin azalmasına bağlı olduğunu düşündürür. A-a gradyanı 25 mm Hg'nin üzerinde ise pulmoner parankimal hastalıktan kaynaklanan bir derece ventilasyon:perfüzyon uyumsuzluğu ya da kardiyovasküler patolojiler düşünülmelidir (Irizarry ve Reiss 2009). Rakımın, solunan oksijen fraksiyonunun (Fio2) ve ventilasyonun hastanın oksijenasyonu üzerindeki etkilerini hesaba katan A-a oksijen gradyanı, alveolleri perfüze eden pulmoner kapillerlere oksijen geçişini ifade eder. A–a oksijen gradyanının seri hesaplamaları, hastanın pulmo-

ner fonksiyonları hakkında objektif değerlendirmeye izin verir. Pulmoner hastalıkların çoğu ventilasyon:perfüzyon oranını değiştirerek daha düşük pO_2 değerine neden olur ve A–a gradyanında bir artışa yol açarlar. Hipoksemi (pO_2 <80 mm Hg) durumlarında A–a gradyanı şu formülle hesaplanabilir (Irizarry ve Reiss 2009).

Alveolar gaz denklemi: $pO_2 = [Fio2 \times (P_B - 47)] - (1.2 \times pCO_2)$

A–a Gradyan = pO_2 (hesaplanmış) – pO_2 (ölçülen)

Bu denklemde PB, atmosfer basıncıdır (deniz seviyesinde 760 mm Hg), 1.2 faktörü, solunum katsayısını temsil eder. Aşağıdaki denklem, deniz seviyesinde (PB = 760 mm Hg) oda havasını (Fio2 = %21) soluyan hastalar için kullanılabilen alveolar gaz denkleminin basitleştirilmiş bir versiyonudur (Irizarry ve Reiss 2009).

$pO_2 = 150 - (1.2 \times pCO_2)$

Brakisefali köpeklerin mezosefalik veya dolikosefalik köpeklere göre daha düşük pO_2 ve daha yüksek pCO_2 değerine sahip olduğu belirtilmiştir (Horeau ve ark 2012).

5. ÇİFTLİK HAYVANLARINDA GÖZLENEN BAZI BOZUKLUKLAR VE SÜRÜ TARAMASININ KAN GAZLARI İLE İLİŞKİSİ

5.1. Neonatal Buzağılarda Kan Gazları

Buzağı mortalite ve morbiditesinin çoğunluğu hayatın ilk ayında ortaya çıkar ve neonatal hastalıklara kan gazı anormallikleri eşlik eder. Hasta buzağıların değerlendirilmesi halen yaygın bir şekilde ve tek başına klinik muayene temelindedir. Fakat, kan gazı analizleri kan gazı bozukluklarında daha doğru yaklaşımı kolaylaştırabilir (Bleul ve ark 2007). Standart kan gazı referans değerleri, hem klinisyenlere hem de araştırmacılara, özellikle hastalık tanısı amacıyla, anormal değerlerin normallerden ayırt edilmesine ve tanımlanmasına yardım eder (Knowles ve ark 2000). Erişkin sığırlar için çeşitli referans değerleri oluşturulmuş ve bu değerler başarılı ve kapsamlı bir şekilde kullanılıyor olsa da, bu referans değerlerinin genç sığır ve buzağılara adapte edilmesi prepubertal fizyolojik değişimlere bağlı olarak yanlış yorumlamalara yol açabilir (Detry ve ark 2003). Çeşitli çalışmalarda erişkin sığırlar ve buzağılar arasında özellikle pH, bikarbonat, baz açığı, anyon gap ve güçlü iyon farklılığı bakımından farklılıklar olduğu bildirilmiştir (Koch ve Kaske 2008). Bu sebeple, uygun referans değerleri ile kan gazı değerlendirmeleri hayvan sağlığının etkili ve faydalı bir indikatörüdür.

Sığırlar kan asit-baz dengesizliklerine duyarlıdır ve ek olarak, asit ve bazların substraksiyon ve retensiyonları metabolik/respiratorik asidoz

veya alkaloza sebep olabilir. Süt ikame diyetlerinin yüksek karbonhidrat varlığı sebebi ile bu diyetle beslenen hayvanlarda metabolik asidoz gelişim riski bulunmaktadır. Sütle beslenen buzağılarda ise daha yüksek baz açığı düzeyleri bildirilmiştir (Dirksen ve ark 2004).

5.2. Anemi ile Kan Gazı Parametrelerinin İlişkisi

Klinik ve kan gazı parametrelerinin değişimleri aneminin, parazi-teminin ve hipoksinin şiddeti ve derecesine göre değişir. Anemiye bağlı gelişen dokusal hipoksi kompenzasyon mekanizmalarını başlatsa da O_2 ve CO_2 taşıyan eritrositlerin hızlı parçalanması ve eritrosit içeriğinin hızlı bir şekilde salınımı, kan pH'ında ve elektrolitlerde değişimlere sebep olur (Allen ve Kuttler 1981). Babesia'lı sığırlarda yapılan bir çalışmada ise akut enfeksiyona bağlı olarak metabolik veya respiratorik alkaloz gelişebileceği ve bu durumun ölümle sonuçlanabileceği rapor edilmiştir (Wright ve ark 1982). Aksine, Babesia canis ile enfekte köpeklerde ve Anaplasma marginale, Eperythrozoon wenyoni ve Theileria spp. ile enfekte sığırlarda metabolik asidoz gözlenmiştir (Gökçe ve ark 1998). Metabolik asidoz gelişimine, anemiye bağlı düşük O2 ve haemoglobin konsantrasyonları eşlik eder (Tvedten 2010). Kapillar damarlardaki eritrosit kümeleri anemik infarktlara sebep olur ve bu durum yaygın doku anoksisine, şiddetli karaciğer ve böbrek disfonksiyonuna ve takiben aerobik metabolizmaya baskın gelen anaerobik metabolizma sonucu laktik asit ve anaerobik metabolizma ürünlerinin artışına sebep olur (Jacopson ve Lobetti 2005). Kan paraziti hastalıklarının kan pH düzeyini etkileyebildiği; düşük kan pH'ının ölenlerde, yüksek kan pH'ının ile hayatta kalanlarda belirgin olduğu bildirilmiştir (Allen ve Kuttler 1981). Yapılan bir çalışmada, anemik hayvanlarda venöz pO_2 ve sO_2 düzeylerinde sağlıklılara göre fark tespit edilmemiş ve bu durumun O_2 tüketiminin azalması ve anemik hipoksiye göre doku hipoksisi affinitesi veya artmış O_2 doku perfüzyonu, kardiyak nabız ve pulmoner fonksiyon ile ilişkili fizyolojik mekanizmalar sonucu gelişebileceği bildirilmiştir. Anemik hayvanlardaki hemen hemen normal oksijen transportunun artan kardiyak output sonucu ortaya çıkan hızlı kan akışı ve anemik hayvanlardaki kompenzasyon mekanizmaları ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Temiz ve ark 2014). Ayrıca anemik hayvanlarda gözlenen taşipne ve taşikardi, venöz kan pO_2 ve sO_2 düzeylerinde herhangi bir değişikliğe sebep olmayabilir ve aneminin şiddetine paralel olarak venöz sO_2 düzeyleri de artabilir (Honig 2004).

5.3. Sürü Sağlık Taramalarında Kan Gazları ve Asit-Baz Dengesi

Sığırlarda asit-baz dengesinin değerlendirilmesi, sütçü sürü yönetiminde önemli bir diagnostik araçtır. Uygun olmayan rasyon ve besleme, düşük verim ve sağlık sorunlarına yol açan metabolik bozukluklara ruminantları predispoze eder. Bu metabolik bozuklukların taraması kapsa-

mında kan gazlarını içeren kan analizleri önemlidir (Furll 2016). Periferal kanda asit-baz durumunun değerlendirilmesine geleneksel yaklaşım, baz ve anyon açığı tespiti temelindedir. Anyon açığı (anyon gap, AG), tespit edilmemiş güçlü iyonların tespiti için oluşturulmuş bir parametredir ve AG'deki artış, ölçülmemiş anyonlardaki artış ile tetiklenen asidozu gösterir. Bu sebeple, AG, albumin konsantrasyonuna bağlıdır. Geleneksel yaklaşım sadece serum protein konsantrasyonu etkilenmemişse önerilmektedir (Constable 2014).

Önceki çalışmalarda plazma pH düzeyinin üç bağımsız faktör tarafından belirlendiği bildirilmiştir. Bunlar; parsiyel karbondioksit basıncı (pCO2), güçlü iyon farkı (SID) ve total asittir (Atot).SID, plazmadan köken alan güçlü iyon yükünü gösterir ve plazmadaki katyon (sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum) ve anyonların (klor ve laktik asit gibi) farkı şeklinde tanımlanır. Total asit ise uçucu olmayan zayif tamponların konsantrasyonudur ve albumin, globulin ve fosfatın plazma konsantrasyonlarını içerir (Stewart 1983). Klinik olarak sağlıklı hayvanlardaki fizyolojik durum göz önünde bulundurulduğunda kandaki asit-baz dengesizliklerinin renal atılım ve/veya alveolar değişim ile kompanze edildiği açıktır. Bu sebeple klinik olarak sağlıklı hayvanların rutin sağlık taramalarında asit-baz dengesizliklerinin tanımlanmasında kana alternatif olarak idrar örneklerinin kullanılması da önerilmektedir. Ayrıca subklinik asit-baz bozukluklarında baz açığı ve bikarbonat gibi geleneksel parametrelerin yerine SID ve total asit değerlerinin kullanımının daha detaylı klinik veri sağlayabileceği bildirilmektedir (Gartner ve ark 2018).

5.4. Gastrointestinal Bozukluklarda Asit-Baz Dengesi

Gastrointestinal (GI) bozukluklarda sıklıkla asit-baz dengesizlikleri gözlenir. Bu bozukluklar hastanın hidrasyon durumuna, GI'den kaybedilen solüt miktarına bağlı değişkenlik gösterir. Miks asit-baz bozuklukları nispeten daha yaygındır. Hipoperfüzyon gelişmiş hayvanlarda laktik asidozis beklenen bir durum olsa da asit-baz durumu sadece anamnez ve fiziksel muayene temelinde belirlenemez. Bu sebeple kan gazı analizi önerilir. İntestinal, pankreatik ve bilier sekresyonlar yüksek bikarbonat konsantrasyonları sebebiyle alkalidir. Pankreatik sekresyon hızının artışı ile bikarbonat sekresyonu artar ve klor sekresyonu düşer. Bu sekresyonlardaki bikarbonat kaybı, mideden gelen hidrojen kaybıyla dengelenebilir ve bu kompenzasyon mekanizması hastalarıdaki asit-baz dengesizliğini gizleyebilir (Strombeck ve Guilfor 1990).

Diyareli buzağıların değerlendirilmesi genellikle klinik muayene temelinde olsa da kan gazı analizleri elektrolit bozuklukların ve asidoz varlığının değerlendirilmesine yardımcı en detaylı yaklaşımdır. Kan gazı analizleri anamnez ve fiziksel muayene bulguları ile kombine edildiğinden en fay-

dalı araç olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kapsamda kan gazı analizi, tanının doğrulanmasında, prognozun değerlendirilmesinde, terapötik seçeneklerin planlanmasında ve tedaviye cevabın gözlenmesinde önemli bilgiler sağlar (Russel ve Roussel 2007). Yapılan çalışmalarda pH ile klinik sağlık arasında güçlü korelasyon tespit edilmiş ve tek başına pH değerlendirmesinin faydalı olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple basit, ekonomik ve taşınabilir kan pH metre gibi diagnostik ekipmanların doğru tanı ve prognoz takibini iyileştirebileceği bildirilmiştir. Önceki bir çalışmada asidoz varlığı için pH 7.20 cut-off seviyesinin neonatallerde, pH 7.31 cut-off seviyesinin ise daha yaşlı hayvanlarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Bleul ve ark 2007).

6. KLİNİK KAN GAZI ANALİZ ÖRNEKLERİ

6.1. Örnek 1

Miks Asit-Baz Bozukluğu Olan Bir Kedide Örnek Venöz Kan Gazı (Orijinal 2022)

Analizler	Değer	Referans aralığı
pH	6.92	7.35-7.45
pCO_2	48.1 mm Hg	36-40 mm Hg
pO_2	31.7 mm Hg	90-100 mm Hg
HCO_3^-	8 mEq/L	20±4 mEq/L
BE (ecf)	-22.4 mEq/L	±4 mEq/L
Glikoz	98.9 mg/dl	80-120 mg/dl

pH: Hidrojen gücü, pCO_2:Parsiyel karbondioksit basıncı, pO_2: Parsiyel oksijen basıncı, HCO_3^-: Bikarbonat, BE (ecf): Ekstraselüler sıvıda baz açığı

Örneğin, bu vakada pH asidemiyi, HCO_3^- ve Beecf değişimi pH ile aynı yönlü olduğu için vakanın asidemi (primer) kaynağı metaboliktir ve bu kedide metabolik asidoz vardır. Bu durum tespit edildikten sonra kompanzasyon mekanizması değerlendirilmelidir. Tablo 2'de belirtildiği gibi metabolik asidoz durumunda HCO_3^-'daki her 1.0 mEq/L'lik azalma için pCO_2'de 0.7-1.2 arası bir azalma beklenir. Bu hesaplama ile pCO_2 değeri 22 mm Hg civarı olmalıydı ama ölçülen değer 48.1 mm Hg'dır. Bu vakada miks (Metabolik asidoz+solunumsal asidoz) tespit edilmiştir ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Bu vakada metabolik asidozun ana kaynağı kedide tespit edilen diabetes mellitus ve ona bağlı oluşan endojen asit (keton) üretimidir.

6.2. Örnek 2

Basit Asit-Baz Bozukluğu Olan Bir Köpekte Örnek Venöz Kan Gazı (Orijinal 2022)

Analizler	Değer	Referans aralığı
pH	7.19	7.35-7.45

pCO_2	30.3 mm Hg	40-50 mm Hg
pO_2	30.5 mm Hg	30-42 mm Hg
HCO_3^-	8.7 mEq/L	20-24 mEq/L
BE (ecf)	-21.4 mEq/L	±4 mEq/L

pH: Hidrojen gücü, pCO_2:Parsiyel karbondioksit basıncı, pO_2: Parsiyel oksijen basıncı, HCO_3^-: Bikarbonat, BE (ecf): Ekstraselüler sıvıda baz açığı

Örneğin, bu vakada pH asidemiyi, HCO_3^- ve Beecf değişimi pH ile aynı yönlü olduğu için vakanın asidemi (primer) kaynağı metaboliktir ve bu köpekte metabolik asidoz vardır. Bu durum tespit edildikten sonra kompanzasyon mekanizması değerlendirilmelidir. Tablo 2'de belirtildiği gibi metabolik asidoz durumunda HCO_3^-'daki her 1.0 mEq/L'lik azalma için pCO_2'de 0.7-1.2 arası bir azalma beklenir. Bu hesaplama ile pCO_2 değeri 30 mm Hg civarı olmalıydı ve ölçülen değer 30.3 mm Hg'dır solunum sistemi tarafından kompanse edilmiştir. Bu vakada sadece (basit) metabolik asidoz tespit edilmiştir ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Bu vakada metabolik asidozun ana kaynağı toksokaraya bağlı tespit edilen ishal durumuydu.

6.3. Örnek 3

Basit Asit-Baz Bozukluğu Olan Bir Köpekte Örnek Venöz Kan Gazı (Orijinal 2022)

Analizler	**Değer**	**Referans aralığı**
pH	7.33	7.35-7.45
pCO_2	55.2 mm Hg	40-50 mm Hg
pO_2	29.1 mm Hg	30-42 mm Hg
HCO_3^-	26.8 mEq/L	20-24 mEq/L
BE (ecf)	3.7 mEq/L	±4 mEq/L

pH: Hidrojen gücü, pCO_2:Parsiyel karbondioksit basıncı, pO_2: Parsiyel oksijen basıncı, HCO_3^-: Bikarbonat, BE (ecf): Ekstraselüler sıvıda baz açığı

Örneğin, bu vakada pH asidemiyi, pH ile pCO_2 'de zıt yönlü olduğu için asideminin primer kaynağı ve asidemiden sorumlu sistem solunum sistemidir (solunumsal asidoz). Bu durumda hipoventilasyon durumu (artan pCO_2 ile temsil edilir), HCO_3^-: pCO_2 oranını düşürür ve böylece pH düşer. Bu durum temsil edildikten sonra kompanzasyon mekanizması değerlendirilmelidir. Tablo 2'de belirtildiği gibi akut solunumsal asidoz durumunda her 1 mmHg pCO_2 artışı için HCO_3^- 'da 0.15 mEq/L artış beklenir. Bu hesaplama ile HCO_3^- değeri 26 mEq/L civarı olmalıydı ve ölçülen değer 26.8 mEq/L olduğu için HCO_3^- hafif artış metabolik kompanzasyonunun

olduğunu göstermektedir. Böbreklerin kompanzasyonu geç başladığı için bu durum 48 saatten daha uzun süre devam ederse, böbrekler, daha sonra kronik solunumsal asidoz durumunu telafi etmeye çalışacaklar, HCO_3^- 'u tutmak için yeterli zamana sahip olacaklar ve bu da HCO_3^- ile BEecf değerlerinde kayda değer artışlara neden olacaktır. Bu vakada sadece (basit) solunumsal asidoz tespit edilmiştir ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Bu vakada solunumsal asidozun ana kaynağı diyafram fıtığıydı.

7. SONUÇ

Kan gazı analizleri, kritik durumdaki hastalarda asit-baz durumu, ventilasyon ve oksijenasyon gibi kritik durumların değerlendirilmesinde faydalı bir araçtır. Kan gazı analizleri, adım adım bir yaklaşım ve uygulama gerektirir. Tedavi takibinin izlenmesi için seri ölçümler yapılabilir. Kan gazı verileri her zaman klinik ve laboratuvar bilgileri ışığında yorumlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Irizarry, R, Reiss, A. 2009. Arterial and venous blood gases: indications, interpretations, and clinical applications. Compendium (Yardley, PA), 31(10), E1-7
2. Zamora-Moran, E. 2016. Metabolic blood gas disorders. Acid-Base and Electrolyte Handbook for Veterinary Technicians, 121-135.
3. DiBartola, S. P. 2012. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. Elsevier Health Sciences.
4. Battaglia, A. M. 2007. Small animal emergency and critical care: for veterinary technicians (No. V670 BATs).
5. Reece, W. 2009. Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals, 4th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell.
6. Norkus, C. (ed.). 2012. Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care. Chichester: Wiley-Blackwell.
7. Battaglia, A. M. 2007. Small animal emergency and critical care: for veterinary technicians (No. V670 BATs).
8. Waddell, LS, GAs, B. 2013. The practitioner's acid-base primer: obtaining & interpreting blood gases. Today's Vet. Pract, 3, 43-48.
9. Rieser, T. M. 2013. Arterial and venous blood gas analyses. Topics in companion animal medicine, 28(3), 86-90.
10. Pang SJ, Allaire J, RondenayY, KaartinenJ, CuvelliezSG, TroncyE. The use of lingual venous blood to determine the acid-base and blood-gas status of dogs under anesthesia. Vet Anaesth Analg 36:124–132,2009
11. Horeau GL, Jourdan G, Mellema M, Verwaerde P. Evaluation of arterial blood gases and arterial blood pressures in brachycephalic dogs. J Vet Intern Med 26:897–904,2012
12. Gonzalez, AL, Waddell, L. S. (2016). Blood gas analyzers. Topics in companion animal medicine, 31(1), 27-34.
13. Shapiro BA, Peruzzi WT, Kozelowski-Templin R. Clinical Application of Blood Gases, ed 5. St. Louis: Mosby; 1994.
14. Day, T.K. 2002. Blood gas analysis. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 32(5), 1031-1048.
15. de Morais, H. A. 2008. Metabolic acidosis: a quick reference. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 38(3), 439-442.
16. Johnson, R. A. 2017. A quick reference on respiratory acidosis. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 47(2), 185-189.
17. Foy, D. S., & de Morais, H. A. 2016. A Quick Reference on Metabolic Alkalosis. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 47(2), 197-200.

18. Bateman, S. W. 2008. Making sense of blood gas results. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 38(3), 543-557.

19. Gokce G, Citil M, Gunes V, Atalan G. 2004. Effect of time delay and storage temperature on blood gas and acid-base values of bovine venous blood. Res. Vet. Sci. 76, 121-127.

20. Constable P, Grünberg W, Staufenbiel R, Stämpfli HR. 2013. Clinicopathologic variables associated with hypokalemia in lactating dairy cows with abomasal displacement or volvulus. J. Am. Vet. Med. Assoc. 242, 826-835.

21. Hussein HA, Aamer AA. 2013. Influence of different storage times and temperatures on blood gas and acid-base balance in ovine venous blood. Open Vet. J. 3, 1-7.

22. Sattar A, Mirza RH. 2009. Haematological parameters in exotic cows during gestation and lactation under subtropical conditions. Pak. Vet. J. 29, 129-132.

23. Radkowska I, Herbut E. 2014. Hematological and biochemical blood parameters in dairy cows depending on the management system. Anim. Sci. Pap. Reports 32, 317-325.

24. Jones ML, Allison RW. 2007. Evaluation of the Ruminant Complete Blood Cell Count. Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract. 23, 377-402.

25. Espiritu HM, Faruk SA, Lee G, Lopez BIM, Lee S, Cho Y. 2019. Assessment of bovine blood sample stability for complete blood count and blood gases and electrolytes analysis during storage. Korean J Vet Serv, 42(4), 265-274.

26. Bleul, U., B. Lejeune, S. Schwantag, and W. Kahn. 2007. Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves. Vet. Rec. 161:688–691.

27. Knowles, T. G., J. E. Edwards, K. J. Bazeley, S. N. Brown, A. Butterworth, and R. D. Warriss. 2000. Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. Vet. Rec. 147:593–598.

28. Detry, B., C. Cambier, A. Frans, P. Gustin, and T. Clerbaux. 2003. Calculation of bovine haemoglobin oxygen saturation by algorithms integrating age, haemoglobin content, blood pH, partial pressures of oxygen and carbon dioxide in the blood, and temperature. Vet. J. 165:258–265.

29. Koch, A., and M. Kaske. 2008. Clinical efficacy of intravenous hypertonic saline solution or hypertonic bicarbonate solution in the treatment of inappetent calves with neonatal diarrhea. J. Vet. Intern. Med. 22:202–211.

30. Allen PC, Kuttler KL. Effects of Anaplasma marginale infection upon blood gases and electrolytes in splenectomized calves. J Parasitol 1981; 67: 954–956.

31. Jacopson LS, Lobetti RG. Glucose, lactate, and pyruvate concentrations in dogs with babesiosis. Am J Vet Res 2005; 66: 244–250.

32. Gökçe G, Paşa S, Öcal N. Theileriosisli sığırlarda bazı kan parametreleri, kan gazları ve idrar analizleri. Kafkas Univ Vet Fak Derg 1998; 4: 43–47 (article in Turkish with an English abstract).

33. Wright IG, Waltishbuhl DJ, Mahoney DF, Goodger BV. Acute Babesia bovis infections: metabolic and blood gas changes during infection. Br Vet J 1982; 138: 61–69.

34. Tvedten H. Laboratory and clinical diagnosis of anemia. In: Weiss DJ, Wardrop KJ, editors. Schalm's Veterinary Hematology. 6th ed. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing Ltd., 2010, pp. 152–161.

35. Honig GR. Hemoglobin disorder. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company, 2004, pp. 1478–1488.

36. Temiz M, Altuğ N, Yüksek N. Relationship between degree of anemia and blood gases in cattle with theileriosis. Turk J Vet Anim Sci (2014) 38: 82-87.

37. Bleul U, Lejeune B, Schwantag S, Khan W. Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves. Vet Rec 2007; 161: 688-691.

38. Hinchcliff KW, Byrne BA. Clinical examination of the respiratory system. Vet Clin North Amer: Equine Pract 1991; 7: 1-26.

39. Kaneko JJ. Fluid, electrolyte, and acid-base balance. In, Clinical biochemistry of domestic animals, 4th ed. New York: Academic Press Inc. 1989: 543-575.

40. Katharina AW, Driver J, Rosenberger T, Adler S, Siebert U. Analysis of blood gases, serum fat and serum protein: a new approach to estimate survival chances of stranded Haror seal (Phoca vitulina) pups from the German North Sea. Acta Vet Scand 2014; 56: 10.

41. Muylle S, Anthone P, Simoens P, Lauwers H. Preferential site for arterial blood sampling in cattle. Vet Rec 1996; 139: 86-88.

42. Costello R. Electrolyte and Water Balance In Calves. 2011. Calf Sessions A Resource For Calf Health, Nutrition, Physiology & Management.

43. Constable PD. Acid-base assessment: when and how to apply the Henderson-Hasselbalch equation and strong ion difference theory. Vet Clin North Am Food Anim Practi. 2014; 30(2):295–316.

44. Furll M. Development and basics of metabolic monitoring in dairy cows. Focus on research in Eastern Germany and at the University of Leipzig, Germany. Tierarztl Prax Ausgabe G, Grosstiere Nutztiere. 2016; 44(2):107–17.

45. Stewart PA. Modern quantitative acid–base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983; 61(12):1444– 61.

46. Gartner T, Zoche-Golob V, Redlberger S, Reinhold P, Donat K. Acid-base assessment of post-parturient German Holstein dairy cows from jugular venous blood and urine: A comparison of the strong ion approach and traditional blood gas analysis. 2018. PLoS ONE 14(1): e0210948.

47. Hall EJ, German AJ. Diseases of the small intestine. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Textbook of internal medicine. 6th edition. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; 2005. p. 1332–78.

48. Strombeck DR, Guilford WG. Small and large intestine, normal structure and function. In: Strombeck DR, Guilford WG, editors. Small animal gastroenterology. 2nd edition. Davis (CA): Stonegate Publishing Company; 1990. p. 244–78.

49. Rozanski A. Using blood gases in practice (Proceedings). 2010. https://www.dvm360.com/view/using-blood-gases-practice-proceedings.

50. Russell, K. E., and A. J. Roussel. 2007. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 23:403–426.

51. Dirksen G, Grunder HD, Stober M (2004) Medicina internae chirurgia del bovino. 4th ed., Le point veterinaire Italiesrl, Milan.

52. Day TK. Blood gas analysis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2002, 32,5, 1031-1048.

53. Parlak, E. Ş., Pempeci, S., Karalezli, A., & Hasanoglu, H. C. (2019). Göğüs Hastalıkları Servisinde Venöz Kan Gazları Arteriyel Kan Gazları Yerine Kullanılabilir mi? Ankara Medical Journal, 19(1), 157-163.

Bölüm 6

KUTANÖZ MELANOM[1]

Didem TURCAN[2]

1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Özgül Paşaoğlu danışmanlığında tamamlanan Dr. Didem Turcan'ın ''Melanositik Lezyonların Ayırıcı Tanısında R21 Ekspresyonunun Rolü'' başlıklı Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

2 Uzman Doktor, T.C. Sağlık Bakanlığı, Gaziantep Nizip Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Gaziantep, Türkiye, İletişim: didemturcan@gmail.com, Orcid No: 0000-0002-3189-6087

Kutanöz Melanom

Melanositler, nöral krestten köken alan, tirozini substrat olarak kullanarak melanozom adı verilen organellerinde melanin pigmenti üreten hücrelerdir (Rosai, 2011). Epidermal melanositlere dönüşecek hücreler, periderme göç ederek matür melanositlerin dendritik morfolojilerini ve ultrastrüktürel karakteristiklerini geliştirirler (Mills et al., 2015). Melanositler epidermisin bazal tabakasında, kıl foliküllerinde, skuamöz epitelle örtülü mukozaların çoğunda, leptomeninkslerde ve pek çok başka bölgelerde yerleşirler (Rosai, 2011). Melanositlerin lokalize proliferasyonu ile benign ya da malign melanositik tümörler ortaya çıkabilir. Melanositlerden köken alan benign tümörler melanositik nevüs, malign tümörler ise malign melanom olarak isimlendirilir (Elder et al., 2009).

Malign melanomların %95'inden fazlası ciltte görülmesine rağmen, melanom sadece deri malignitesi değildir. Başlıca primer ekstrakutanöz malign melanom bölgeleri; göz, mukozalar, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, leptomeninksler ve lenf düğümleridir (Markovic et al., 2007). Ölümcül gidişi, lokal agresifliğinden ziyade erken dönemde hematojen ve/veya lenfojen metastaz yapması ile ilişkilidir. Tümör hücrelerinin özellikle üst dermisteki ince duvarlı lenfatiklere erken yayılımı melanositler arasında intersellüler bağlantıların bulunmaması ile açıklanabilir (Braun-Falco et al.,1991).

1. **Epidemiyoloji**

Malign melanom sıklıkla beyaz ırkta görülür. Siyah ırkta oldukça nadirdir. Görülme sıklığı son yıllarda artmaktadır. Avrupa ülkelerinde yıllık görülme sıklığı yaklaşık 4-14/100 000'dir (Braun-Falco et al.,1991). Erkeklerde beşinci, kadınlarda altıncı en sık malignitedir. Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1,5 kat daha sık görülür (Markovic et al., 2007). Malign melanom teşhisinde medyan yaş 57, medyan ölüm yaşı 67 olmakla birlikte 50 yaşın altındaki hastalarda en sık gövde ve ekstremitelerde bulunurken, 50 yaşından büyük hastalarda yüz en sık görüldüğü lokalizasyondur (Ries et al., 2000; Calonje et al., 2012).

2. **Etiyoloji**

Etiyolojide genetik ve ırksal faktörler ile çevresel faktörler rol oynar.

En önemli çevresel faktör (akral melanom ve mukozal melanom dışında) ultraviyole (UV) ışık maruziyetidir. Hem UVA hem UVB ışınları etiyolojide rol alır. Melanin pigmenti UV ışınlarla oluşabilecek zararlara karşı koruma görevi üstlendiğinden kutanöz melanom koyu renk cilde sahip ırklarda daha nadir görülür. Pigmentin olmadığı tırnak yatağı, avuç içi, ayak tabanı ve mukoza alanlarında ise bu ırksal farklılık görülmez. UV ışınlar, serbest radikal oluşumuna neden olarak, komşu primidin mo-

lekülleri arasında dimer oluşumuna sebep olur. Kseroderma pigmentozum hastaları gibi bu hasarı onarmak için gerekli olan endonükleazın bulunmadığı kişilerde, malign melanom dahil olmak üzere cilt neoplazilerinin görülme riski artmıştır (Calonje et al., 2012).

Mavi göz rengi, kızıl saç rengi, çillerin varlığı, bronzlaşmayan, güneş yanığına yatkın cilt gibi bazı fenotipik özellikler hastalık riskini artıran faktörlerdir (Calonje et al., 2012). Bu fenotipik özellikleri gösteren kişilerde artmış risk için olası bir mekanizma melanokortin-1 reseptöründe varyasyondur (Markovic et al., 2007).

Ailede veya özgeçmişte malign melanom öyküsü riski artırır (Slingluff et al., 2012).

Melanositik nevüs varlığı riski artıran bir diğer faktördür. Olguların yaklaşık %25'inde melanom, önceden var olan bir nevüs zemininde gelişir. Özellikle baş boyun ve ekstremite yerleşimli olanlara kıyasla gövde yerleşimli olan nevüslerden ve displastik nevüslerden melanom gelişme riski daha yüksektir. Çok sayıda nevüsü bulunan genç hastalarda da risk artmıştır (Bevona et al., 2003).

Displastik nevüslerin görüldüğü, kalıtsal displastik nevüs sendromunda (atipik mol sendromu, ailesel atipik multiple mol ve melanom sendromu) artmış risk vardır (Braun-Falco et al.,1991). Bu hastalarda risk neredeyse 100 kat artmıştır ve hastaların %50'sinde 50 yaşına gelindiğinde malign melanom gelişmiştir (Markovic et al., 2007).

Ailesel melanomlar toplam vakaların %8-14'ünü oluşturur (Greene, 1999). Bu vakalarda çoğunlukla CDKN2A ve nadiren CDK4 genleri etkilenmiştir. Ailesel olgular daha erken yaşta ortaya çıkmaya meyillidir ve birden fazla primer gelişimi görülebilir (Tsao & Niendorf, 2004).

İmmünsupresyon durumlarında, örneğin; hematolojik malignitesi olanlarda, organ transplantasyonundan sonra immünsupresif ilaç alanlarda risk artmıştır (Markovic et al., 2007). Travmanın da risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Elder et al., 2018).

3. **Patogenez**

Malign melanom daha önceden var olan olağan melanositik nevüsten (konjenital veya edinilmiş), displastik nevüsten, normal ciltten, oldukça nadiren sellüler mavi nevüsten veya diğer dermal dentrositlerden gelişebilir (Calonje et al., 2012). Bu ilerleme deoksiribonükleik asit (DNA) üzerindeki somatik mutasyonlar ve epigenetik olayların birikimi ile oluşur. DNA üzerindeki mutajenik etkilerinden dolayı UV ışınların da rolü bulunmaktadır (Patterson, 2016).

3.1. **Malign melanom patogenezinde rol alan başlıca moleküler yolaklar**

3.1.1. ***CDKN2A-CDK 4-TP53 yolağı***

Kromozom 9p21 tümör baskılayıcı geni (CDKN2A), iki gen ürününü kodlar: p16 proteini ve p14 alternatif okuma çerçevesi (p14ARF) (Calonje et al., 2012; Wolff et al., 2008).

P16 proteini, CDK4 veya CDK6'ya bağlanarak, hücre döngüsünün Gap 1 fazı boyunca ilerlemesini durduran hücre döngüsü regülatörüdür. P16 fonksiyonu yoksa veya mutasyon ile etkisiz hale gelmişse, CDK4 aktivitesini sınırlandıracak etken ortadan kalkar ve siklin bağımlı kinazlar retinoblastom proteinini fosforile eder, böylece E2-F transkripsiyon faktörü serbestlenir ve sentez fazı girişini başlatır. Sınırsız büyüme ve neoplazi ile sonuçlanan güçlendirilmiş hücre proliferasyonu ortaya çıkar (Wolff et al., 2008).

Şimdiye kadar dünya çapında az sayıda ailede kalıtsal mutasyonların CDK4'te olduğu belirtilmişse de bazı serilerde bu genin somatik mutasyonları tespit edilmiştir. Çalışmalar, CDK4'teki mutasyonların, p16 inhibisyonuna dirençli CDK'ı oluşturduğunu ve bunun sonucunda p16 kaybına benzer bir duruma yol açtığını düşündürmektedir (Patterson, 2016; Wolff et al., 2008).

CDKN2A gen mutasyonları olan bireylerde pankreas kanseri riski yüksektir. Mutant alleli olan bireylerin yaklaşık %15'inde pankreatik kanser gelişecektir. Bu genin homozigot silinmesi malign melanomda gerçek somatik kaybın oranını belirlemeyi zorlaştırır ancak CDKN2A'daki mutasyonlar kalıtsal olmayan malign melanomlarda nispeten nadirdir (Wolff et al., 2008).

CDKN2A'dan sentezlenen ikinci protein p14ARF, bir hücresel onkogen olan MDM2 genini inhibe eder ve bu da TP53 tümör baskılayıcı genin imhasını hızlandırır. Dolayısıyla, CDKN2A'nın tamamen kaybedilmesi p14ARF'yi ortadan kaldırır ve TP53 fonksiyon kaybına neden olur. Böylece, bu tek lokus hem retinoblastom proteinini hem de TP53 yolaklarını etkileyebilir (Patterson, 2016; Wolff et al., 2008).

3.1.2. ***MAP Kinaz-RAS-RAF-MEK-ERK yolağı***

MAP kinaz yolu, sinyalleri hücre yüzeyinden çekirdeğe iletmenin ana kanallarından biridir (Patterson, 2016). Hücre büyümesi, proliferasyonu ile çeşitli büyüme faktörlerine, sitokinlere ve hormonlara yanıtı düzenler (Wolff et al., 2008). Basitleştirilmiş bir şekilde ifade etmek gerekirse sinyal yayılımı hücre zarından çekirdeğe doğru şu şekildedir: Ras → Raf → MEK → ERK. Malign melanomların %90'ından fazlasında aktifleşmiş MAP kinaz yolağı mevcuttur.

Ras, G proteinlerinden, özellikle küçük GTPazlardan oluşan bir süper ailedir. Üç ana gen üyesi vardır: NRAS, KRAS ve HRAS. Bunlar sırasıyla GTPaz N-Ras, K-Ras ve H-Ras'ı kodlarlar. Bu Ras proteinleri plazma zarına lokalize olur ve hücre yüzey reseptöründen aldıkları sinyalleri aşağı sinyal yollarına iletir. Aktive edilmiş Ras proteinleri, MAP kinaz yolağındaki Raf proteinlerini etkinleştirir.

Malign melanom gelişiminde NRAS, KRAS ve HRAS'dan daha önemli görünmektedir. Somatik NRAS mutasyonları malign melanomların %15-20'sinde görülürken, KRAS veya HRAS mutasyonları %3'ünde izlenmektedir (Patterson, 2016). NRAS mutasyonları, yüksek kümülatif güneş hasarlı (KGH) deride izlenen melanomlarda daha sıktır (Elder et al., 2018). Primer mukozal melanomlarda ve akral melanomlarda nadirdir (Wolff et al., 2008). NRAS mutasyonları in situ malign melanomlarda, Displastik nevüste ve konjenital nevüslerde de izlenir. HRAS mutasyonları ise malign melanomdan çok Spitz nevüslerde görülür.

Raf, serin-treonin protein kinazlardan oluşan bir ailedir. BRAF'ın malign melanom gelişiminde halen en önemli Raf ailesi üyesi olduğu düşünülmektedir. BRAF, serin-treonin protein kinaz B-Raf'ı kodlamaktadır. Aktive edildiğinde, B-Raf, MEK'i fosforile ederek, MAP kinaz kaskadını devam ettirir. BRAF, malign melanomların yaklaşık yarısında gözlenen, malign melanomda somatik mutasyon geçiren proto-onkogenlerden biridir. BRAF mutasyonları çoğunlukla V600 kalıntısında gerçekleşir ve valin-glutamik asit (V → E) yer değiştirmesine neden olur. V600E mutasyonu B-Raf'ın aktivitesinde artışa ve dolayısıyla da MAP kinaz yolağının aktivasyonuna yol açar. Bu mutasyon düşük KGH'lı deride izlenen melanomlarda en sık görülen onkojenik değişikliktir (Elder et al., 2018). Aynı V600E mutasyonu, nevüslerin çok büyük bir kısmında da izlenir, bu durum BRAF V600E'nin tümör progresyonunda erken bir rol oynadığını düşündürmektedir.

MEK ve ERK, MAP kinaz yolağının alt akış elemanlarıdır. MEK, Raf tarafından fosforile edildiğinde, katalitik etkinliği artar ve bu da ERK'i fosforile eder. Fosforile olan ERK çekirdek içinde hücre büyümesinin ve hayatta kalma genlerinin transkripsiyonunu artırabilen Myc gibi transkripsiyon faktörlerini doğrudan aktive eder (Patterson, 2016).

3.1.3. ***PI3K-AKT-MTOR-PTEN yolağı***

PI3K-Akt-mTOR yolağı, MAP kinaz yolağına paralel çalışan hücrenin büyümesini, çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayan enzimatik bir aktivasyon yolağıdır. Bu yolağın ana sinyal yayılımı şu şekildedir: PI3K → Akt → mTOR. PTEN, PI3K noktasında bu yolağın inhibitörüdür.

PTEN, hücre bölünmesinin bir önleyicisi olan ve apoptozu hızlandıran PTEN'i kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. PTEN, PI3K'yi inhibe

eder ve böylelikle PI3K/Akt /mTOR yolağını baskılar. Bu nedenle PTEN inaktivasyonu, bu yolağının aktivasyonuna, dolayısıyla hücre büyümesine ve çoğalmasına yol açar.

Malign melanom patogenezinde, PTEN mutasyonlarının MAP kinaz yolundaki BRAF gibi diğer yolaklardaki aktive edici mutasyonlarla birlikte mevcut olduğu zaman önemli olduğu düşünülmektedir. Nevüslerin %8'inde PTEN protein ekspresyonu kaybı gözlenir ve bu da tümör progresyonunda PTEN'in rolü olduğunu düşündürür (Patterson, 2016).

4. **Klinik Özellikler**

Malign melanomda prognozu iyileştirmenin anahtarı erken teşhistir. Lezyon, klinik tanı için karakteristik görünüme sahip olabilir ancak, tanı koyduran ya da dışlamayı sağlayan tek bir bulgu mevcut değildir. ABCDE akronimi olarak da tanımlanan melanom düşündüren klinik bulgular şunlardır:

Asimetri (Asymmetry): Lezyonun ortasına hayali bir çizgi çekildiğinde her iki tarafın birbirinden farklı görünmesi.

Sınır düzensizliği (Border): Lezyonun sınırlarının düzensiz, çentikli, belirsiz olması.

Renk (Color): Lezyonda heterojen pigmentasyon görülmesi.

Çap (Diameter): Lezyonun 6 mm'den büyük çaplı olması.

Değişim (Elevation/Evolving): Lezyonun tümünde ya da belli bölgelerinde kabarma olması, çap değişikliği, kurutlanma, ülserasyon, kızarıklık, kaşıntı, ağrı gibi bulguların ortaya çıkması.

Çalışmalara göre bu kriterlerin duyarlılığı %90-%100 aralığındayken, özgüllüğü çok daha düşüktür. Bu bulgulardan bazılarının displastik nevüslerde de bulunabileceği ve özellikle nodüler melanomda bu kriterlerin saptanamayabileceği unutulmamalıdır (Calonje et al., 2012; Wolff et al., 2008; Parlak et al., 2014).

Malign melanom tanısı için konjonktiva, oral mukoza, genital bölge, kalça, avuç içleri, tabanlar dahil olmak üzere ayrıntılı muayene önemlidir. Gizli anatomik bölgelerdeki lezyonların daha geç teşhis edildikleri için daha ileri evre tümörlerle ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Kuşkulu lezyon saptanması durumunda lenfadenopati varlığı da değerlendirilmelidir. Dermatoskopik değerlendirme de tanı için ek ipuçları sağlayabilmektedir (Wolff et al., 2008).

5. **Malign Melanomun Alt Tipleri**

En sık izlenen dört konvansiyonel tip yüzeyel yayılan melanom, nodüler melanom, lentigo malign melanom ve akral melanomdur. Bu dört

konvansiyonel tip dışında desmoplastik melanom, Spitz melanom, nevoid melanom, mavi nevüs zemininde ve dev konjenital nevüs zemininde gelişen melanom alt tipleri bulunmaktadır. UV radyasyonunun rolüne, orijin hücre (veya doku) ve tekrarlayan karakteristik genomik değişikliklere dayalı olarak melanositik lezyonlar için çok yönlü bir sınıflandırma önerilmiştir. Biyopsilerde, UV radyasyon maruziyeti, solar elastoz, KGH'nın bir ölçüsü olarak değerlendirilir. Melanomların çoğu, düşük veya yüksek derecede KGH'lı deride meydana gelir. Ancak bazı melanom türleri UV radyasyon maruziyeti ile ilişkilendirilemeyen deri ya da mukozalarda ortaya çıkar. Bu tümörler, beyaz olmayan popülasyonlardaki melanomların çoğunluğunu oluşturmakla birlikte, insidansı çok daha düşüktür.

Düşük-KGH, yüzeyel yayılan melanom ve bazı nodüler melanomlarda etkili iken; yüksek-KGH farklı bir yolak olarak lentigo malign melanomda ve diğer bazı nodüler melanom olgularında saptanmıştır. Akral ya da mukozal melanomlarda solar hasarın rolü izlenmemektedir.

Melanom alt tiplerinin moleküler özellikleri 2018 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına entegre edilmiştir. DSÖ 2018 sınıflaması Tablo 1'de yer almaktadır (Elder et al., 2018).

Tablo 1

DSÖ 2018 Melanom Sınıflaması

Düşük kümülatif güneş hasarlı deride izlenen melanomlar	Yüzeyel yayılan melanom (düşük kümülatif güneş hasarlı melanom)
Yüksek kümülatif güneş hasarlı deride izlenen melanomlar	Lentigo malign melanom Desmoplastik melanom
Güneş hasarı olmayan bölgelerdeki ya da güneş maruziyeti ile etiyolojik ilişkisi bilinmeyen melanomlar	Malign Spitz tümör (Spitz melanom) Akral melanom Mukozal melanom Mukozal lentiginöz melanom Mukozal nodüler melanom Dev konjenital nevüste gelişen melanom Mavi nevüste gelişen melanom Uveal melanom
Değişken güneş maruziyeti	Nodüler melanom Nevoid melanom

5.1. **Düşük-KGH melanom (yüzeyel yayılan melanom, düşük-KGH nodüler melanom)**

Pagetoid melanom olarak da bilinen radyal büyüme fazı lezyonlarının bu grubu, epidemiyolojik olarak aralıklı güneş maruziyeti ile ilişkili olup, nispeten genç yaşlarda ortaya çıkan, düşük-orta KGH izlenen lezyonlardır. Önceden var olan melanositik nevüslerden gelişmesi olasıdır. Vertikal büyüme fazı, radyal büyüme fazına eşlik edebilir. Epidermiste pajetoid

yayılım gösteren, epiteloid morfolojideki pigmente hücreler karakteristik histopatolojik özelliğidir. Genomik olarak BRAF V600 mutasyonları baskındır. Nodüler melanomların bir kısmı da bu kategoriye dahildir (Elder et al., 2009; Wolff et al., 2008; Elder et al., 2018). Nodüler melanomda belirgin radyal büyüme fazı izlenmez, in-situ komponent nadiren görülür (McGovern et al., 1973).

5.2. **Yüksek-KGH melanom (lentigo malign melanom, yüksek-KGH nodüler melanom)**

Güneşe kronik maruziyet ile ilişkilidir ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Kronik olarak güneşe maruz kalan yüz en sık görüldüğü yerdir (Markovic et al., 2007; Wolff et al., 2008). Atipik melanositlerin dermoepidermal bileşkede lineer proliferasyonu vardır (lentijinöz patern). Neoplastik melanositler kıl foliküllerinin bazal tabakasına uzanır. Atipik hücreler iğsi şekillidir. Bol miktarda pigment izlenir. Genellikle tümör komşuluğundaki ciltte belirgin solar elastoz ve epidermiste atrofi vardır (McGovern et al., 1973). Genomik olarak NF1, NRAS ve muhtemelen KIT mutasyonları baskındır. Nevüslerden ziyade, in situ melanomdan gelişirler (Elder et al., 2018). Yüksek KGH nodüler melanom, lentigo malign melanomunun vertikal büyüme fazı ile aynı özellikleri paylaşabilir.

5.3. **Akral melanom (akral derinin nodüler melanomu dahil olmak üzere)**

Travmanın risk faktörü olduğu düşünülen akral melanomun tipik özelliği KGH izlenmemesidir. Güneşe maruziyeti ile aşikâr ilişkisi bulunmamaktadır (Elder et al., 2018). Etnik gruplar arasında sıklığı belirgin farklılıklar gösteren bir alt tiptir. Beyaz ırkta malign melanomların yalnızca %2-%8'ini oluşturan akral melanom, koyu cilt rengine sahip kişilerde (siyahlarda %60-%72, Asya'da %29-46) en sık görülen tiptir (Wolff et al., 2008). En sık ayak tabanı olmak üzere, avuç içi, tırnak ve çevresi gibi kılsız deride izlenir. Bazı akral melanomlar oldukça derine invaze olsalar da kalın korneal tabaka ekzofitik büyümede sınırlayıcı rol oynayacağı için yassı görünümünü devam ettirir. Lezyonel hücreler genellikle dermoepidermal bileşke çevresinde yerleşir. Epidermiste düzensiz akantoz izlenir. Solar elastoz görülmez ve hücreler genellikle dendritik karakterdedir (Elder et al., 2009). Akral derinin nodüler melanomu, akral melanomun vertikal büyüme fazı ile aynı özellikleri paylaşabilir.

6. **Melanom Progresyonu ve İlgili Terimlerin Tanımları**

Melanoma in-situ: Neoplastik melanositler epidermiste sınırlıdır.

Mikroinvaziv melanom: Dermiste tek hücreler şeklinde birkaç neoplastik melanosit ya da küçük tümör yuvaları izlenir.

Tümörojenik melanom: Dermal komponentteki tümör yuvalarından en az birinin intraepidermal en geniş tümör yuvasından daha geniş olması durumunda melanom tümörojenik olarak tanımlanır.

Non-tümörojenik melanom: En büyük intraepidermal tümör yuvasından daha büyük dermal yuvanın olmamasıdır. Non-tümörojenik melanomda iki önemli patern özelliği tanımlanabilir: Pagetoid patern ve lentijinöz patern. Lentijinöz patern dermoepidermal bileşkede melanositlerin devamlı, bitişik proliferasyonudur. Pagetoid patern ise melanositlerin spinöz tabakaya doğru yayılımını ifade eder.

Vertikal büyüme fazı: Bir lezyon eğer tümörojenik ise veya dermiste mitoz gözlenirse, vertikal büyüme fazındadır. Dermiste mitoz varlığı ekspansil büyüme kapasitesi olan bir tümörü işaret eder (Elder et al., 2009).

Radyal büyüme fazı: Sadece radyal büyüme fazı olan bir tümörde dermal komponentte bulunan tümör yuvaları epidermal komponentte bulunanlardan daha küçük yuvalardır (non-tümörojenik) ve dermal komponentte mitoz yoktur. Bazen radyal büyüme fazı, vertikal büyüme fazına komşu bileşen olarak da görülebilir. Melanoma in-situ ve mikroinvaziv melanomlar da radyal büyüme fazındadır (Calonje et al., 2012).

Tümörojenik melanomun en önemli özelliği dermisteki tümör hücrelerinin proliferasyon kapasitesidir. Non-tümörojenik melanomda, tümör hücreleri dermise invaze olabilir ancak burada çoğalamazlar. Bu durum non-tümörojenik melanomların metastaz kapasitesine sahip olmamasının nedenini açıklayabilir (Elder et al., 2009; Calonje et al., 2012).

7. **Histopatolojik Özellikler**

7.1. **Arşitektürel özellikler**

-Lezyonun çapı: Klinik olarak tanındığında çoğunlukla çapı 4 mm'nin üzerindedir. Büyük lezyon boyutu tanıyı destekleyen bir bulgu olsa da pek çok istisna mevcuttur (LeBoit et al., 2006).

-Asimetri: Lezyonun bir yarısındaki melanosit yoğunluğunun, diğer yarısıyla kıyaslanması ile değerlendirilir. Melanositlerin yerleşim ve dağılım özelliklerinin, sitolojik özelliklerinin, lezyonun kalınlığının iki yarıda farklılık göstermesi asimetriyi gösterir (Urso et al., 2005). Asimetrinin daha az önemli olan ikinci formunda pigmentasyonun dağılımı, epidermal kalınlık, inflamatuar infiltratın dağılımı değerlendirilir (Patterson, 2016; Wolff et al., 2008; LeBoit et al., 2006).

-Sınırların belirsizliği: Lezyonun periferinde hücreler tek tek saçılmış olmaya meyillidir (Wolff et al., 2008). Epidermal komponent dermal komponentin ötesinde devam edebilir (Urso et al., 2005). Nevüslerde lezyon derinde düz bir hatta, kama şeklinde ya da lobüle konturlu sonlanırken malign melanomda genellikle düzensiz sonlanım gösterir.

-Pagetoid yayılım ve tek hücrelerin yuvalara kıyasla baskınlığı: Epidermiste izlenen saçılmış melanositler pagetoid yayılım olarak da isimlendirilir. Deride sıyrılma, aşınma, UV ışınlarına maruziyet gibi travmaların melanositlerin epidermiste pagetoid yayılmasını provoke edebileceği ve melanositlerin suprabazal saçılmasının tipik olarak akral bölgelerin nevüslerinde de görüldüğü unutulmamalıdır (LeBoit et al., 2006). Malign melanomda yuvalardan daha fazla miktarda tek tek dağılan ve pagetoid yayılım gösteren saçılmış hücreler izlenir (Patterson, 2016). Yuvaların birleşme eğiliminde olması, boyut ve şekillerinde farklılık görülmesi de melanom tanısını destekleyen bulgulardır (Price et al., 1976).

-Epidermisin görünümü: Dermiste büyük miktarda neoplastik hücre bulunan vakalarda ‘’epidermisin tüketimi’’ olarak bilinen bulgu ortaya çıkabilir. Epidermis incelir ve bazal tabakadaki küçük küboidal keratinositlerin yerini vakuoler değişiklikler içeren büyük, yassı hücreler alır. Daha önceden var olan nevüsün olduğu alanlarda ise rete ridgeler uzamıştır.

-Kamino cisimleri: Çok sayıda, büyük, iyi şekillenmiş Kamino cisimlerinin bulunması melanomdan çok Spitz nevüs lehine bir bulgudur. Spitz nevüse ek olarak bazı displastik nevüslerde ve halo nevüslerde küçük Kamino cisimleri görülebilir.

-Matürasyon kaybı: Matürasyon ile kastedilen aslında melanositin yaşlanması, metabolik aktivite ve üreme kapasitesini kaybetmesidir. Nevüslerin çoğunda görülür. Matürasyon, lezyonun derinine doğru çekirdek, çekirdekçik, melanosit agregatlarının boyutunun küçülmesi, sitoplazma miktarının azalması ile karakterizedir. Üst kısımda eozinofilik boyanan çekirdekler lezyonun derininde bazofilik olma eğilimi gösterir. Nevüslerde üst kısımlardaki hücreler pigmenteyken derinde yerleşen hücreler daha az pigment içerir ya da renksizdir.

Matürasyon bazı melanomlarda da az miktarda görülebilir ancak lezyonun tabanındaki hücrelerin çoğu üst tabakalarda yerleşen melanositler kadar büyüktür (LeBoit et al., 2006). Melanositik bir neoplazinin tabanına yakın pigmentasyon görülmesi de malign melanom için ipucu olabilir ancak mavi nevüste pigmentasyonun yaygın olarak görülebileceği unutulmamalıdır (Patterson, 2016).

-Mitotik aktivite: Melanositik bir lezyonun dermal komponentinde mitoz görülmesi o lezyonun malign olduğu anlamına gelmez. Nevüslerde de papiller dermiste veya yüzeyel retiküler dermisteki melanositlerde mitotik figürler görülebilir. Lezyonun bu bölgeden daha derine inmediği durumlarda mitoz kümelenmelerinin ve atipik mitozların varlığı önem kazanır. Spitz nevüslerde atipik mitotik figürlerin görülebileceği unutulmamalıdır (Patterson, 2016; LeBoit et al., 2006).

7.2. **Sitolojik özellikler**

Melanositik neoplazilerde sitolojik bulgular diğer tümörlerde olduğu kadar neoplazi ile bağlantılı değildir. Melanositlerin morfolojisi oldukça değişkendir; büyük, küçük, yoğun pigmente, amelanotik, oval, yuvarlak, iğsi, dendritik olabilir.

Nevüslerde, dermoepidermal bileşkede genellikle küçük yuvarlak-oval ya da küçük iğsi melanositler görülür. Bu melanositlerde pigment olmayabilir veya intrasitoplazmik pigment görülebilir. Sitoplazma genellikle az miktardadır ve çekirdekleri monomorfiktir. Benzer masum özelliklere sahip hücrelerden oluşan melanomlar da görülebilir, bu vakalarda tanı arşitektürel özelliklerle verilir.

Az miktarda sitoplazması olan küçük boyutlu, köşeli, hiperkromatik çekirdekli hücreler özellikle lentigo malign melanomlarda görülür. Büyük, yuvarlak, oval veya epiteloid melanositler hem benign proliferasyonlarda (genellikle çocuk ve gençlerdeki saçlı deride yerleşen nevüslerde) hem malign melanomda görülebilir. Tipik olarak tüm melanom tiplerinin intraepidermal komponentinde görülen bu hücrelerde genellikle bol miktarda soluk sitoplazma ve ‘’tozsu’’ (ince ve eşit dağılmış) melanin izlenir. İğsi melanositler displastik nevüslerde, Spitz nevüste epidermis içerisinde ve dermoepidermal bileşkede ya da melanomlarda vertikal ya da horizontal şekilde saçılmış olarak bulunurlar. İğsi hücreli melanomların çekirdeklerinde şekil ve boyanma açısından pleomorfizm görülür (LeBoit et al., 2006). Dendritik melanositler lentigo malign melanomda, tırnak yatağında ve mukozalarda bulunur. Dendritik melanositlerde çekirdekler belirsiz olabilir. Epidermisin aynı seviyesindeki dendritik melanositlerin genişliklerinde farklılık olması malign melanom için ipucudur (LeBoit et al., 2006; Clark et al., 1969).

8. **Evreleme**

Kutanöz melanomda evreleme, hastalığın yönetiminde, tedavi stratejilerini belirlemede ve prognoz tahmininde önemlidir (Elder et al., 2009). Geçmiş yıllarda kullanılan Clark evrelemesi tümörün invazyon seviyesini temel alan histolojik sınıflama sistemidir. Daha sonra bu sınıflamadaki yetersizlikler sebebiyle Breslow tümör kalınlığına dayanan yeni bir sınıflama önermiştir. Breslow kalınlığı ve Clark invazyon seviyesinin patoloji raporlarında yer alması gerektiği uzun yıllardır belirtilmiştir. Tümör kalınlığı günümüzde de en önemli prognostik belirleyicilerden biriyken Clark invazyon seviyesi sınırlı bir yere sahiptir (Parlak et al., 2014). Kutanöz melanom evrelemesinde en güncel evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 8. versiyonu sunulmuş olan, tümör kalınlığını (T), lenf nodu metastazını ve boyutunu (N), uzak metastaz varlığını ve yerini (M) göz önüne alan TNM evreleme sistemidir (AJCC, 2018).

9. Prognostik Özellikler

Evre, prognozun belirlenmesinde en önemli faktördür. Birçok diğer parametre (örneğin radyal ve vertikal büyüme fazı) prognoz ile ilişkilidir ancak, büyük olasılıkla tümör derinliği veya ülserasyon gibi başka faktörlerle bağlantılıdır ve bağımsız prognostik özellikleri yoktur. Çeşitli prognostik özellikler, önemi ile Tablo 2'de gösterilmiştir (Patterson, 2016).

Tablo 2

Malign Melanomun Prognostik Özellikleri

Patolojik	
Uzak metastaz (K)	Hemanjiolenfatik invazyon (T/K)
Lenf nodu metastazı (K)	Clark invazyon seviyesi (T)
Mikroskobik satellit lezyonlar ve in-transit metastazlar (K)	Histolojik alt tip (T)
Artmış Breslow kalınlığı (K)	Lenfositik infiltrat (T/İ)
Ülserasyon (K)	Regresyon (T)
Artmış mitotik indeks (K)	Eşlik eden nevüs varlığı (T)
Artmış çekirdek hacmi (T/K)	
Klinik	
Kadın cinsiyet (T/İ)	Vitiligo (T/İ)
İleri yaş (T/K)	İmmünsüpresyon (T/K)
Yerleşim yeri (T)	Lokal rekürrens (T/K)
Gebelik (T)	
Diğer	
11q13 (CCND1) kazanımı (K)	8q24 (MYC) kazanımı (K)

K: Kötü prognostik; İ: İyi prognostik; T: Tutarsız raporlar, doğruluğu kesinleşmemiş

Breslow Kalınlığı

Tümör kalınlığı evre I hastalarda en önemli prognostik belirleyicidir. Breslow kalınlığı granüler tabakanın yüzeyi (korneal tabakanın alt yüzeyi) ile en derindeki tümör hücresinin arasındaki mesafenin ölçümü ile belirlenir. Ülsere lezyonlarda ülser tabanından ölçüm yapılır (AJCC, 2018; Patterson, 2016; Elder et al., 2009).

Clark İnvazyon Seviyesi Sistemi

Anatomik olarak tümör derinliğinin belirlenmesidir. Evreleme için artık gerekli değildir ancak patoloji raporlarında belirtilir (Patterson, 2016).

Anatomik seviye (Clark'a göre) şu şekilde tanımlanır: (Clark et al., 1969)

Seviye I: Tümör epidermiste sınırlıdır.

Seviye II: Tümör papiller dermayı invaze etmiş ancak doldurmamıştır.

Seviye III: Tümör papiller dermayı doldurmuş ve genişletmiştir.

Seviye IV: Tümör retiküler dermayı invaze etmiştir.

Seviye V: Tümör subkutan dokuyu invaze etmiştir.

10. **İmmünohistokimyasal Özellikler**

Malign melanom; karsinom, nöroendokrin tümör, sarkom, lenfoma ve germ hücreli tümörleri de içeren çeşitli tümörleri andırabilir ve histopatolojik olarak tanınması zor olabilir. Bu nedenle melanom teşhisinde, melanositik farklılaşmayı gösteren immünohistokimyasal belirteçler sıklıkla kullanılmaktadır. S-100 protein, HMB-45, MART-1, tirozinaz, MİTF başta olmak üzere melanositik lezyonların tanısında kullanılabilecek çeşitli belirteçler bulunmaktadır (Weinstein et al., 2014).

S-100 protein, hücre içi kalsiyum metabolizması için önemli olan, 20'den fazla üyesi bulunan, kalsiyum bağlayıcı protein ailesidir (McNutt, 1998; Nonaka et al., 2008). Nevüsler ve melanom S-100 protein pozitif iken, istirahat halindeki normal melanositler negatiftir (McNutt, 1998). Melanositik lezyonlar için oldukça duyarlı bir belirteç olsa da özgül değildir; Schwann hücreleri, myoepitelyal hücreler, adipositler, kondrositler, Langerhans hücreleri ve bu hücrelerden gelişen tümörler de bu proteini eksprese ederler (Bishop et al., 1993; McNutt, 1998; Banerjee & Harris, 2000). Bu ailenin bir üyesi olan S100A6 proteinin Spitz nevüs ve malign melanom ayrımında faydalı olabileceği, diffüz güçlü boyanmanın Spitz nevüsü destekleyen bir bulgu olduğu bildirilmiştir (Ribé & McNutt, 2003).

HMB-45, sitoplazmik premelanozom glikoprotein gp100 ile reaksiyona giren bir antikordur. Aktive melanositler ve gelişiminin erken evrelerindeki melanozomlar HMB-45 pozitif iken geç melanozomlar (evre IV) negatiftir (Prieto & Woodruff, 1997; Patterson, 2016). Olağan melanositik nevüs, displastik nevüs, Spitz nevüste genellikle dermoepidermal bileşkedeki ya da dermisin yüzeyel kısımlarındaki melanositler HMB-45 ekspresyonu gösterir ancak, lezyonun derinine doğru matürasyonla birlikte melanositlerin eksprese ettiği antijenlerde de değişiklik meydana gelir ve HMB-45 negatifleşir (Palazzo & Duray, 1989). Bu boyanma paternine karşılık malign melanomda daha yaygın boyanma eğilimi olması ayırıcı tanıda bir miktar yardımcı olabilir (Bergman et al., 2000). HMB-45, S-100 proteinden daha spesifik olmasına rağmen, anjiyomiyolipom, lenfanjiyomiyomatozis ve perivasküler epiteloid hücre tümörleri grubu ile de reaksiyon gösterir (Calonje et al., 2012).

MART-1 (Melan-A) otolog sitotoksik T hücreleri tarafından tanınan bir melanozomal farklılaşma antijenidir (Bergman et al., 2000). Epiteloid hücreli melanomlarda S-100 proteine benzer duyarlılığa sahiptir, ancak iğsi hücreli tümörlerde duyarlılığı daha düşüktür (Calonje et al., 2012).

Melanositik hücreleri saptamada HMB-45'e kıyasla daha spesifik olmasına rağmen, normal melanositlerde ve nevüs hücrelerinde de reaksiyon göstermesi sebebiyle malignite göstergesi olarak kullanım potansiyeli bulunmamaktadır (Elder et al., 2009).

Tirozinaz, melanositlerde ve malign melanom hücrelerinde melanin biyosentezinin ilk evrelerinde yer alan bir enzimdir. Antitirozinaz antikoru MART-1 ile benzer sensitivite gösteren ancak S-100 protein ve HMB-45'e göre duyarlılığı daha düşük melanositik bir belirleyicidir. Bu antikor desmoplastik melanomlarda eksprese edilmez (Clarkson et al., 2001).

MITF-1, tirozinaz ekspresyonu için önemli bir transkripsiyonel regülatördür. SRY-box containing gene 10 (SOX10), nöral krest hücrelerinin melanositlere ve Schwann hücrelerine farklılaşmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Hem MITF-1 hem de SOX10 çekirdekte pozitiflik izlenen belirteçlerdir. Her iki belirteç de çeşitli hücrelerde de eksprese edildiğinden özgüllükleri düşüktür. MITF-1'den farklı olarak SOX-10 iğsi melanositlerde de eksprese edildiğinden desmoplastik melanom tanısında da faydalı bir belirteçtir (Seethala et al., 2004; Calonje et al., 2012; Buonaccorsi et al., 2014; Tacha et al., 2014).

Ki-67 monoklonal antikoru proliferatif hücrelerde çekirdek ekspresyonu gösteren bir immünohistokimyasal belirteçtir (Gerdes et al., 1991). Malign ve benign melanositik lezyonların ayırıcı tanısında kullanılmak üzere literatürde çeşitli eşik değerler bildirilmiştir. Düşük proliferasyon indeksi benign lezyonlar yönünde düşündürürken, yüksek olduğu durumlarda özellikle de lezyonun derin dermal komponentinde boyanma olması durumunda, melanom düşünmek gerekir (Nagasaka et al., 1992; Bergman et al., 2001)

Siklin D1 ile malign melanomda tüm lezyon boyunca artmış ekspresyon izlenirken melanositik nevüslerde ekspresyon izlenmez (Inohara et al., 1996). Spitz nevüste ise yüzeysel yerleşimli neoplastik hücrelerde Siklin D1 ile boyanma görülürken, lezyonun derinine doğru, matürasyon ile uyumlu olarak, boyanmada aşamalı bir azalma görülür (Nagasaka et al., 1992).

B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), normal melanositlerde ve nevüslerde eksprese edilir. Literatürde bazı çelişkili bulgular olmasına rağmen, azalmış ekspresyonun malign melanom ile uyumlu olduğu, benzer şekilde, problemli spitzoid lezyonlarda da kuvvetli ekspresyonun benign tanısı lehinde olduğu söylenmektedir. Ancak bcl-2 nevüslerde olduğu gibi malign melanomda da sıklıkla pozitiftir ve bu nedenle ayırıcı tanının zor olduğu durumlarda genellikle yardımcı olmaz (Calonje et al., 2012).

Tümör süpresör proteini p16 ile immünohistokimyasal boyamanın

Spitz nevüs ile malign melanom ayırıcı tanısında yardımcı olduğu, P16'nın azalmış boyanmasının malign melanom tanısı ile korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda bildirilse de melanom ile nevüs arasında ayırım yapmada etkili olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Weinstein et al., 2014; Patterson, 2016).

P53 geninin mutasyonu malign melanomda nadir olmasına rağmen, muhtemelen bu yolağın bozulmasıyla ilişkili olan, invaziv ve metastatik melanom vakalarının %40'ında p53 proteinin aşırı ekspresyonu saptanabilir. Bu açıdan nevüs ve malign melanom ayrımında değerli olabilir. P53 ile nevüslerde neredeyse hiç pozitif hücre görülmezken birçok melanomda p53 pozitiftir (Calonje et al., 2012).

CD44, CD40, CD99, IMP-3, COX-2 belirteçlerinin nevüs, melanom ayırıcı tanısında yardımcı olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Van den Oord et al., 1996; Leigh et al., 1996; King et al., 2007; Chwirot & Kuzbicki, 2007; Pryor et al., 2008). Malign melanom tanısına yardımcı olmak için kullanılmak üzere MUM1, Mel-5, melanokortin1, HMW-MAA ve PNL2 gibi farklı belirteçler de araştırılmaktadır (Weinstein et al., 2014). Ancak kesin olarak ayırımı sağlayacak tek bir belirteç ya da panel bulunmamaktadır. Bu amaçla yeni belirteçlerin arayışı sürmektedir.

Bazı spesifik moleküler olayların vekili olarak değerlendirilen ve hedefe yönelik terapi için hastanın uygunluğunun belirlenmesinde kullanılan immünohistokimyasal belirteçler de bulunmaktadır. BAP1 inaktive edici mutasyonlar için BAP1 belirteci, B-RafV600E mutasyonunu barındıran tümör hücrelerini belirlemede VE1 antikoru kullanılır. Bu belirteçlerin melanositik lezyonlar için tanısal değeri bulunmamaktadır ve mutasyonlar için duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda soru işaretleri vardır (Patterson, 2016; Busam et al., 2013; Marin et al., 2013). Melanom ayırıcı tanısında c-kit (CD117) immünohistokimyasal belirleyicisinin rolü bulunmamaktadır. Ayrıca, CD117'nin immünohistokimyasal ekspresyonu, mutasyon / amplifikasyon durumu veya c-kit inhibitörü tedavisinin etkinliği ile korelasyon göstermez (Patterson, 2016).

KAYNAKÇA

AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. (2017). *Melanoma of the skin*. Springer.

Banerjee, S.S. & Harris, M. (2000). Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology*, 36:387-402.

Bergman, R., Azzam, H., Sprecher, E., Manov, L., Munichor, M., Friedman-Birnbaum, R., Ben-Itzhak, O. (2000). A comparative immunohistochemical study of MART-1 expression in Spitz nevi, ordinary melanocytic nevi, and malignant melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 42:496-500.

Bergman, R., Dromi, R., Trau, H., Cohen, I., Lichtig, C. (1995). The pattern of HMB-45 antibody staining in compound Spitz nevi. *The American journal of Dermatopathology*, 17:542-6.

Bergman, R., Malkin, L., Sabo, E., Kerner, H. (2001). MIB-1 monoclonal antibody to determine proliferative activity of Ki-67 antigen as an adjunct to the histopathologic differential diagnosis of Spitz nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44:500-4.

Bevona, C., Goggins, W., Quinn, T., Fullerton, J., Tsao, H. (2003). Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of Dermatology*, 139:1620-24.

Bishop, P.W., Menasce, L.P., Yates, A.J., Win, N.A., Banerjee, S.S. (1993). An immunophenotypic survey of malignant melanomas. *Histopathology*, 23:159-66.

Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H., Winkelmann, R.K. (1991) *Dermatology*. Springer.

Buonaccorsi, J.N., Prieto, V.G., Torres-Cabala, C., Suster, S., Plaza, J.A. (2014). Diagnostic utility and comparative immunohistochemical analysis of MITF-1 and SOX10 to distinguish melanoma in situ and actinic keratosis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 70 cases. *The American Journal of Dermatopathology*, 36:124-130.

Busam, K.J., Hedvat, C., Pulitzer, M., Von Deimling, A., Jungbluth, A.A. (2013). Immunohistochemical analysis of BRAFV600E expression of primary and metastatic melanoma and comparison with mutation status and melanocyte differentiation antigens of metastatic lesions. *The American Journal of Surgical Pathology*, 37:413-20.

Calonje, E., Brenn, T., Lazar, A., McKee, P.H. (2012). *McKee's pathology of the skin.* Elsevier, Saunders.

Chwirot, B.W. & Kuzbicki, L. (2007). Cyclooxygenase-2 (COX-2): first immunohistochemical marker distinguishing early cutaneous melanomas from benign melanocytic skin tumours. *Melanoma Research,* 17:139-45.

Clark, W.H., From, L., Bernardino, E.A., Mihm, M.C. (1969). The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Research,* 29:705-27.

Clarkson, K.S., Sturdgess, I.C., Molyneux, A.J. (2001). The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: a comparison of the novel T311 antibody (anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (anti-melan-A). *Journal of Clinical Pathology,* 54:196-200.

Elder, D.E., Massi, D., Scolyer, R.A., Willemze, R. (2018). *WHO Classification of Skin Tumors. World Health Organization of Tumors, 4th ed Volume 11.* IARC Press.

Elder, E., Elenitsas, R., Johnson, B., Murphy, G., Xu, X. (2009). *Lever's histopathology of the skin. Tenth edition.* Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.

Gerdes, J., Li, L., Schlueter, C., Duchrow, M., Wohlenberg, C., Gerlach, C., Stahmer, I., Kloth, S., Flad, H.D. (1991). Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *The American Journal of Pathology,* 138:867-73.

Greene, M.H. (1999). The genetics of hereditary melanoma and nevi. *Cancer*, 86:2464-77.

Inohara, S., Kitagawa, K., Kitano, Y. (1996). Expression of cyclin D1 and p53 protein in various malignant skin tumors. *Dermatology*, 192:94-8.

King, M.S., Porchia, S.J., Hiatt, K.M. (2007). Differentiating spitzoid melanomas from Spitz nevi through CD99 expression. *Journal of Cutaneous Pathology*, 34:576-80.

LeBoit, P.E., Burg, G., Weedon, D., Sarasin, A. (2006). *World health organization classification of tumors, pathology and genetics of skin tumours*. IARC Press.

Leigh, C.J., Palechek, P.L., Knutson, J.R., McCarthy, J.B., Cohen, M.B., Argenyi, Z.B. (1996). CD44 expression in benign and malignant nevomelanocytic lesions. *Human Pathology,* 27:1288-94.

Marin, C., Beauchet, A., Capper, D., Zimmermann, U., Julié, C., Ilie, M., Saiag, P., von Deimling, A., Hofman, P., Emile, J.F. (2013) Detection of BRAF p.V600E mutations in melanoma by immunohistochemistry has a good interobserver reproducibility. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 138:71-5.

Markovic, S.N., Erickson, L.A., Rao, R.D., Weenig, R.H., Pockaj, B.A., Bardia, A., Vachon, C.M., Schild, S.E., McWilliams, R.R., Hand, J.L., Laman, S.D., Kottschade, L.A., Maples, W.J., Pittelkow, M.R., Pulido, J.S., Cameron, J.D., Creagan, E.T. (2007). *Malignant melanoma in the 21st century,*

part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. In Mayo Clinic Proceedings, 82:364-80.

McGovern, V.J., Mihm, M.C., Bailly, C., Booth, J.C., Clark, W.H., Cochran, A.J., Hardy, E.G., Hicks, J.D., Levene, A., Lewis, M.G., Little, J.H., Milton, G.W. (1973). The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*, 32:1446-57.

McNutt, N.S. (1998). The S100 family of multipurpose calcium-binding proteins. *Journal of Cutaneous Pathology*, 25:521-9.

Mills, S.E., Greenson, J.K., Hornick, J.L., Longacre, T.A., Reuter, V.E. (2015). *Sternberg's diagnostic surgical pathology (fifth edition)*. Wolters Kluwer Health.

Nagasaka, T., Lai, R., Medeiros, L.J., Brynes, R.K., McCourty, A., Harada, T., Saddik, M. (1999). Cyclin D1 overexpression in Spitz nevi: an immunohistochemical study. *The American Journal of Dermatopathology,* 21:115-20.

Nonaka, D., Chiriboga, L., Rubin, B.P. (2008). Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Journal of Cutaneous Pathology*, 35:1014-9.

Palazzo, J. & Duray, P.H. (1989). Typical, dysplastic, congenital, and Spitz nevi: a comparative immunohistochemical study. *Human Pathology*, 20:341-46.

Parlak, A., Çayırlı, M., Parlak, N., Ekinci, Ş. (2014). Melanoma genel bakış. *Konuralp Tıp Dergisi*, 6:22-7.

Patterson, J.W. *Weedon's skin pathology. Fourth edition*. Elsevier;2016.

Price, N.M., Rywlin, A.M., Ackerman, A.B. (1976). Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading malignant melanoma: formulated on the basis of proven metastatic lesions. *Cancer*, 38:2434-41.

Prieto, V.G. & Woodruff, J.M. (1997). Expression of HMB45 antigen in spindle cell melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology*, 24:580-81.

Pryor, J.G., Bourne, P.A., Yang, Q., Spaulding, B.O., Scott, G.A., Xu, H. IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma. *Modern Pathology,* 21:431-7.

Ribé, A. & McNutt, N.S. (2003). S100A6 protein expression is different in Spitz nevi and melanomas. *Modern Pathology,* 16:505-11.

Ries, L.A., Wingo, P.A., Miller, D.S., Howe, H.L., Weir, H.K., Rosenberg, H.M., Vernon, S.W., Cronin, K., Edwards, B.K. (2000). The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*, 88:2398 – 424.

Rosai, J. (Ed.) (2011). *Rosai and Ackerman's surgical pathology (tenth edition)*. Mosby, Elsevier.

Seethala, R.R., Goldblum, J.R., Hicks, D.G., Lehman, M., Khurana, J.S., Pasha, T.L., Zhang, P. (2004). Immunohistochemical evaluation of microphthalmia-associated transcription factor expression in giant cell lesions. *Modern Pathology*, 17:1491-1496.

Slingluff, C.L., Vollmer, R.T., Seigler, H.F. (1993). Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery*, 113:330-9.

Tacha, D., Qi, W., Ra, S., Bremer, R., Yu, C., Chu, J., Hoang, L., Robbins, B. (2014). A newly developed mouse monoclonal SOX10 antibody is a highly sensitive and specific marker for malignant melanoma, including spindle cell and desmoplastic melanomas. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 139:530-6.

Tsao, H. & Niendorf, K. (2004). Genetic testing in hereditary melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51:803-8.

Urso, C., Rongioletti, F., Innocenzi, D., Saieva, C., Batolo, D., Chimenti, S., Filotico, R., Gianotti, R., Lentini, M., Tomasini, C., Rebora, A., Pippione, M. (2005). Interobserver reproducibility of histological features in cutaneous malignant melanoma. *Journal of clinical Pathology,* 58:1194-98.

Van den Oord, J.J., Maes, A., Stas, M., Nuyts, J., Battocchio, S., Kasran, A., Gamyn, M., De Wever, I., De Wolf-Peeters, C. (1996). CD40 is a prognostic marker in primary cutaneous malignant melanoma. *The American Journal of Pathology*, 149:1953-61.

Weinstein, D., Leininger, J., Hamby, C., Safai, B. (2014). Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7:13.

Wolff, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J. (2008). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Seventh edition.* McGraw-Hill.

Bölüm 7

FONKSİYONEL GIDALAR VE KORONER KALP HASTALIĞI

Zeynep ARSLAN[1]
Hülya DEMİR[2]

1 Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Orcid Number: 0000-0002-7643-680X
2 Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Orcid Number: 0000-0001-8321-7106

1. Giriş

Koroner kalp hastalığı (KKH), Batı dünyasında yetişkinlerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Son 15 yılda büyük sanayileşmiş ülkelerde (ABD, Avustralya ve Birleşik Krallık dahil) KKH oranlarında; daha iyi sağlık taraması, ilaç tedavisi, sigara ve diyet tavsiyesi nedeniyle bir azalmaya yönelik bir eğilim olmasına karşın Doğu Avrupa'da KKH' da endişe verici bir artış görülmektedir. KKH, kalbi besleyen ana koroner arterlerin artık kalp kasına (miyokard) yeterli kan ve oksijen olmamasının nedeni, ateroskleroz olarak bilinen bir hastalık olan, esas olarak arterlerde plak birikimi olur. Arterlerin daralma hızına ve nihai şiddetine bağlı olarak, KKH'nin ilerlemesi sırasında dört sendrom ortaya çıkabilir. Angina pektoris, kelimenin tam anlamıyla 'göğüste boğulma hissi' anlamına gelir ve genellikle fiziksel aktivite veya stres tarafından tetiklenir. Genellikle göğüsten sol karın ve boyuna yayılan bu ağrı, koroner arterdeki kan akışının azalmasından kaynaklanmaktadır. Stabil olmayan angina pektoris, durum kötüleştikçe ortaya çıkar ve ağrı sadece fiziksel aktivite sırasında değil aynı zamanda dinlenme sırasında da yaşanır. Bu tip anjinin, tedavi edilmediğinde akut miyokard enfarktüsüne yol açan sabit bir lezyonun yırtılmasını veya çatlamasını içerdiği düşünülmektedir. Bu durum, KKH kaynaklı ölümlerin büyük bir kısmından sorumludur ve koroner arterin bazı kalp kaslarının ölümüne yol açan uzun süreli oklüzyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kalbin kasılmasındaki bozukluklar kalp kasının elektriksel kasılmasında bozulmaya neden olabilir ve kalp koordine olmayan bir ritme girebilir veya tamamen durabilir. Bir kişiyi KKH'ye yatkın hale getirdiği bilinen bir dizi risk faktörü, yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü gibi değiştirilemeyenler ve hiperlipidemi değiştirilebilir olanlar olarak kategorize edilmiştir. Farklı popülasyonlarda KKH risklerini inceleyen epidemiyolojik çalışmalar, bir bireyin açlık kolesterol düzeyi (yani yemek yemeden önceki kolesterol düzeyi), özellikle yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ile KKH gelişimi arasında pozitif bir ilişki gözlemlemiştir. Düşük seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün, KKH gelişimi ile ters bir ilişki olduğundan KKH için başka bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu lipoprotein, kolesterolü vücuttan atılmak üzere hücrelerden karaciğere taşıyan ters kolesterol taşınmasında rol oynar ve düşük bir HDL kolesterol seviyesi bu süreçteki bir bozulmayı yansıtır (1). KKH için yakın zamanda tanınan bir risk faktörü, hem aç hem tok (tokluk) durumunda yüksek triaçilgliserol düzeyidir ve bu ilişkinin gücü bir dizi gözlem çalışmalarında gösterilmiştir. Aterojenik lipoprotein fenotipi (ALP), hem klasik hem de yeni tanımlanmış risk faktörlerinin anormalliklerinin bir koleksiyonunu tanımlayan ve görünüşte sağlıklı bir bireyi artmış KKH riskine yatkın hale getiren yeni tanınan bir durumdur (2,3). KKH'li ve KKH'siz bireylerin LDL alt sınıfını ka-

rakterize edecek tekniklerin geliştirilmesi, ALP' li kişilerin popülasyondaki prevalansının belirlenmesini sağlamıştır. Pek çok kanıt, olumsuz beslenme alışkanlıklarının KKH'ye katkıda bulunan bir faktör olduğunu ve bu nedenle orta derecede yüksek kolesterol (5,5-7,0 mmol/l) ve/veya TAG (15-30 mmol/l) düzeylerine sahip bireyler için ilk tedavi hattının, kolesterol düzeylerini değiştirmek olduğunu göstermektedir. Bu, doymuş yağ asitlerin (SFAS) elde edilen diyet enerjisinin %10 'na düşürülmesiyle, yağdan türetilen diyet enerjisi yüzdesinin yaklaşık %30'a düşürülmesiyle gerçekleştirilir. SFAS'ın büyük bir kısmının değiştirilmesi için aday yağlar; linoleik asit (n-6) serisinin çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFAS) ve tekli doymamış yağ asitleri (MUFAS)dir. Bu yağ asitleri hem tok hem de aç durumda plazma TAG düzeylerini düşürdüğü ve diyete eklendiğinde trombozu azalttığı gösterilmiştir; ancak bunlar genellikle toplam ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmezler. Kolesterol düzeyleri 8.0 mmol'ün üzerinde ve/veya TAG düzeyleri 3.0 mmol/ l sadece diyet değişikliği değil, aynı zamanda bozukluklarını azaltmaya yardımcı olmak için lipid düşürücü ilaçlar da gerektirir. Mevcut ilaçlar aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli şekillerde etkilidir:• çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve LDL'nin (örneğin nikotinik asit) indirgenmiş sentezi • arttırılmış VLDL temizleme (örneğin benzafibrat) • arttırılmış LDL temizleme (örneğin kolestiramin) ve hidroksi-metil-glutaril CoA (HMG-CoA) redüktaz inhibisyonu (örneğin simvasatin). Yakın zamanda bulunan bir ilaç olan fenofibrat, sadece kolesterol ve TAG düzeylerini düşürmekle kalmayıp, aynı zamanda HDL kolesterol konsantrasyonlarını arttırdığını ve LDL profilini daha aterojenik küçük yoğun LDL'den uzaklaştırabildiğini göstermiştir. Bu ilaçlar daha agresiftir ve diyet modifikasyonu ile karşılaştırıldığında lipid düzeylerinde daha fazla azalmaya neden olmalarına rağmen, genellikle hoş olmayan yan etkilerle ilişkilendirilirler.Lipit profiline fayda sağlamak için önerilen bir diyet stratejisi, diyetin, sağlığı teşvik eden belirli bağırsak bakterilerinin takviyesi ve/veya güçlendirilmesi yoluyla konağın sağlığını iyileştirme mekanizmaları olan prebiyotikler, probiyotikler ve sinbiyotiklerle takviye edilmesini içermektedir. Prebiyotik, kolona sağlam bir biçimde ulaşan ve bifidobakteriler ve laktobasiller gibi kolon bakterileri tarafından seçici olarak fermente edilen diyetin yaşayamayan bir bileşenidir. "Prebiyotik" terimi, bitkilerden elde edilen sindirilemeyen oligosakkaritler ve ayrıca sentetik olarak üretilmiş oligosakkaritler anlamına gelmektedir. Hayvan çalışmaları, prebiyotiklerle diyet takviyesinin dolaşımdaki TAG ve daha az ölçüde kolesterol konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Kısa zincirli yağ asitleri oluşumu, mikroflorası tarafından prebiyotiğin fermantasyonu sırasında asitlerin (SCFAS) de novo lipogenezde yer alan enzimlerin inhibisyonu yoluyla lipid düşürücü etkilerinden sorumlu mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmüştür. Genel olarak olumlu sonuçlar olmasına rağmen lipid seviyelerindeki değişik-

liklerle ilgili tutarsız bulgular Probiyotik, barsak mikrobiyal dengesini geliştirerek konakçı canlıyı faydalı bir şekilde etkileyen ve genellikle laktik asit bakterileri içeren fermente süt ürünleri olan canlı bir mikrobiyal yem takviyesidir. Bifidobacteria ve/veya lactobacilli gibi, probiyotiklerin faydaları arasında gastrointestinal enfeksiyonlara karşı geliştirilmiş direnç, toplam kolesterol ve TAG seviyelerinde azalma ve bağışıklık sisteminin uyarılması yer almaktadır (4). Varsayılan lipid düşürme kapasitelerini açıklamak için birtakım mekanizmalar önerilmiştir ve bunlar arasında HMG-CoA redüktazın ve kolesterolün belirli bakteriler tarafından asimilasyonunu engellediği düşünülen bir "süt faktörü" bulunmaktadır. Simbiyotik olarak adlandırılan bir prebiyotik ve probiyotik kombinasyonu, bu ilişkinin kolondaki probiyotik bakterilerin hayatta kalmasını iyileştirdiği düşünüldüğünden şu anda dikkat çekmektedir.

2. Koroner kalp hastalık ve risk faktörleri

Dolaşım sistemi hastalıkları, tüm dünyada yetişkinlerde toplam morbidite ve mortalitenin kayda değer bir oranını oluşturmaktadır. 1990'da Birleşik Krallık'taki tüm ölümlerin %27' sinden KKH ve %12'sinden inme kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Dünya genelinde KKH'ye bağlı ölüm oranları değişkenlik göstermektedir. Örneğin, başlangıçta KKH olmayan 40-59 yaşındaki erkekler arasında yapılan bir çalışmada, yıllık insidans oranı (yeni vakaların ortaya çıkması) Japonya'da 100.000' de 15' den, Finlandiya'da 100.000'de 198'e kadar değişmiştir (5). ABD, Avustralya ve Birleşik Krallık için KKH standardize ölüm oranlarındaki eğilimleri göstermektedir. Ülkelerin çoğunda oranlar düşüş göstermektedir; ancak Birleşik Krallık'ta KKH ölüm oranındaki düşüş ABD ve Avustralya'dakinden daha sonra başlamıştır (6).

3. KKH gelişiminin patolojisi

Klinik kardiyovasküler hastalığın altında yatan temel, ateroskleroz ve trombozun bir kombinasyonudur. Ateroskleroz, modifiye lipidlerin aşırı birikimi ve arteriyel duvarın daha derin katmanlarından düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu sonucu arteriyel astarın yer yer kabarık plaklarla kalınlaşması durumudur. Aterosklerotik plak genellikle arter duvarında küçük bir yaralanma noktasında gelişir. Doku makrofajları (bir tür beyaz kan hücresi) bu hasar noktasına çekilir ve kandaki LDL partiküllerini yutar ve biriktirir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, oksitlenen LDL partiküllerinin alınma ve makrofajlarda kolesterol birikimine neden olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kolesterol yüklü makrofajlar, arter duvarında kalan lipid yüklü köpük hücrelere dönüştürülür. Daha sonraki bir aşamada, plak sertleşir ve kireçlenir (dolayısıyla "atardamarların sertleşmesi" terimi). Bir aterosklerotik plak oluşumu, başta koroner ve serebral arterler olmak üzere bir veya daha fazla

arteri tıkayabilir ve sırasıyla KKH veya felç ile sonuçlanabilir. Ek olarak, üst üste binen bir trombüs veya pıhtı arteri daha da tıkayabilir. Kan pıhtısı oluşumu kısmen trombositlerden ve damar duvarlarından eikosanoidlerin salınmasıyla belirlenir. Trombosit membranlarından salınan PUFA lar, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu uyaran tromboksana (bir eikosanoid) metabolize edilir. Aynı zamanda, damar duvarları, trombosit agregasyonunu engelleyen ve vazodilatasyona neden olan prostasiklinlere (antagonistik eikosanoidler) dönüştürülen PUFA'ları da serbest bırakır. Tromboksan ve prostasiklin üretimi ile bu eikosanoidlerin göreceli güçleri arasındaki denge, oluşan kan pıhtısının boyutunu belirleyecektir. Bu süreçlerle iki ana klinik durum ilişkilidir: angina pektoris ve koroner tromboz veya miyokard enfarktüsü. Angina pektoris, efor ve stresin neden olduğu göğüste ağrı ve rahatsızlık ile karakterizedir. Koroner arter yoluyla kalbe giden kan akışının azalması veya geçici olarak bloke edilmesinden kaynaklanır ve nadiren 15 dakikadan fazla sürer. Bir koroner tromboz, kalp kasının bir kısmının enfarktüsüne veya ölümüne neden olan ve uzun süreli ve genellikle dayanılmaz merkezi göğüs ağrısı ile ilişkili olan atardamarın uzun süreli tam tıkanmasından kaynaklanır. Arterlerde çeşitli hücreler ve lipidler bulunmaktadır.

4. KKH gelişimi için risk faktörleri

KKH, tek bir nedeni olmayan çok yönlü bir durumdur. "Risk faktörü" terimi, hastalık geliştirme olasılığını öngören yaşam tarzı ve davranış özelliklerinin yanı sıra fiziksel aktivite ve biyokimyasal özellikleri tanımlamak için yaygın olarak ve genellikle çok geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bazı risk faktörleri KKH gelişimi üzerinde diğerlerinden daha fazla etkiye sahiptir. Toplam plazma kolesterolü ile KKH riski arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir Pozitif ilişki büyük ölçüde kandaki kolesterolün yaklaşık %70'ini taşıyan LDL fraksiyonu ile sınırlıdır 1986'da yayınlanan büyük bir prospektif çalışmada, bir dizi plazma kolesti üzerinde KKH mortalitesinde beş kat fark seviyeleri, ABD nüfusunda gözlenmiştir. Sağlıklı bir popülasyonda yakın zamanda yapılan bir kolesterol düşürücü ilaç denemesinde, toplam ve LDL kolesterolde sırasıyla %20 ve %26'lık bir azalma, beş yıllık miyokard enfarktüsü ve KKH ölümü insidansında %31'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Toplam yağ ve doymuş yağ alımlarında azalmayı öneren çoğu diyet kılavuzunun temelini oluşturan KKH ile bağlantısı arasındaki bir ilişkidir.Risk faktörlerinden herhangi biri veya bir kombinasyonu ile başvuran bir kişinin KKH'den muzdarip olması kaçınılmaz değildir. Obez, orta yaşlı, şeker hastalığı olan, yüksek yağlı bir diyet tüketen, günde 40 sigara içen ve stresli bir işi olan bir adam asla KKH hastası olmayabilir; düşük yağlı bir diyet tüketen zayıf, fiziksel olarak aktif sigara içmeyen bir kişi miyokard enfarktüsünden erken ölebilir (7). Göreceli risk puanlarının amacı, değiş-

tirilemeyen öğeleri açıkça içerdiğinden tahminde bulunmaktır. Bununla birlikte, müdahale amacıyla, risk tahmininde kullanılan öğelerin ötesine geçilmeli ve diyet, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite ve stres (puanlama sisteminde kullanılmayan faktörler), ayrıca tansiyon ve sigara gibi konuları dikkate almalıdır (8,9).

5. İlgili lipid partikülleri

5.1. Plazma lipoprotein metabolizması

Plazma lipoproteinler, TAG, kolesterol ve fosfolipidler gibi lipid komplekslerinin yanı sıra apoproteinler olarak adlandırılan bir veya daha fazla spesifik proteini temsil eden makromoleküllerdir. Suda çözünmeyen maddelerin kan akışı boyunca absorpsiyon veya sentez bölgelerinden periferik dokuya taşınmasında rol oynarlar. Lipoproteinlerin metabolizma bölgelerine doğru hedeflenmesi için, lipoproteinler büyük ölçüde yüzey kaplamalarıyla ilişkili apoproteinlere dayanır. Karaciğer ve bağırsak, lipoprotein sentezinin birincil bölgeleridir.Taşınan iki ana lipid bileşeni, TAG ve kolesterol olup iki ayrı yolu takip eder. İşaretler, öncelikle depolama için yağ dokusuna ve yağ asitlerinin enerji için oksitlendiği kaslara gönderilir. Buna karşılık kolesterol, HDL tarafından karaciğer, bağırsak ve ekstrahepatik dokular arasında sürekli olarak taşınır. İnsan lipoproteinleri, yüzdürme yoğunluklarına göre beş ana sınıfa ayrılır. Parçacıkların yoğunluğu boyutlarıyla ters orantılıdır, mevcut düşük yoğunluklu, polar olmayan lipid ve yüksek yoğunluklu yüzey proteininin nispi miktarlarını yansıtır. En büyük iki lipoprotein, esas olarak çekirdek yapılarında TAG içerir. Bunlar, enterositler (ince bağırsak hücreleri) tarafından salgılanan şilomikronlardır (CM'ler) ve hepatositler (karaciğer hücreleri) tarafından salgılanan VLDL. Orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), çekirdeklerinde kayda değer miktarlarda hem TAG hem de kolesterol esterleri içerir. En küçük iki sınıf, LDL ve HDL, çekirdek yapılarında kolesterol esterleri içerir ve olgun bu partiküllerin formları doğrudan karaciğerden salgılanmaz, dolaşımdaki metabolik süreçlerle üretilir. LDL, VLDL'nin metabolizmasının son ürünü olarak, HDL'nin bileşenleri ise şilomikronlar ve VLDL ile salgılanır. Lipid metabolik yolları, sırasıyla diyet ve hepatik olarak elde edilen lipidlerin taşınmasından sorumlu olan eksojen ve endojen döngülere ayrılabilir (10,11).Eksojen yol; ince bağırsakta diyet yağının sindirimini takiben, uzun zincirli yağ asitleri enterosit tarafından emilir (12). Salgılamayı takiben, şilomikron partiküllerindeki TAG bileşeni, yağ dokusu ve kastaki endotel hücrelerinin lümen yüzeyine bağlanan lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidrolize edilir. TAG 'nin yaklaşık %70-90'ı ayrılarak kolesterol ester açısından zengin bir lipoprotein parçacı içeren şilomikron (CM) kalıntısı oluşur (13). Şilomikron partikülünün çekirdeği küçüldükçe, partikül stabilitesini korumak için yüzey malzemeleri, fosfolipitler, kolesterol ve apolipoproteinler HDL'ye aktarılır. Bu partiküllerin

alımı muhtemelen karaciğer yüzeyinde yer alan hepatik lipaz (HL) ile etkileşimi gerektirir. Hepatik lipaz (HL) ayrıca karaciğerde reseptör aracılı bir süreç tarafından alınmadan önce CM kalıntısının TAG ve fosfolipid bileşenlerini hidrolize eder. Kalıntılar endositozlanır ve lizozomlarda katabolize edilir ve kolesterolün safraya atılımı da dahil olmak üzere hepatositlerdeki metabolik yollara girebildiği lizozomlarda katabolize edilir (14). Endojen yol; VLDL, TAG'nin karaciğerden periferik dolaşıma taşınması için bir yol sağlar. Karaciğerden VLDL'nin iki alt sınıfı salınır, $VLDL_1$, (büyük TAG açısından zengin lipoprotein) ve $VLDL_2$ (daha küçük,yoğun partiküller). Karaciğer yüzeyindeki LDL reseptörleri, $VLDL_2$ partiküllerini tanır ve bu partiküllerin bir kısmının endositozuna aracılık eder. Plazmadaki bazı VLDL partiküllerinin uzun süreli ikametgahı daha yüksek yoğunluklu IDL'yi oluşturmak için, LPL ve bir dereceye kadar HL tarafından daha fazla metabolizma ile sonuçlanır. HL, hepatositlerin yüzeyinde IDL'yi LDL formasyonu için daha da hidrolize eder. LDL, daha büyük LDL türlerinden (LDL-I ve LDL-II alt sınıfı) ve daha küçük yoğun LDL parçacıklarından (LDL-III) oluşan heterojen bir popülasyondur. LDL, hepatositlerde ve ekstrahepatik hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptörleri tarafından alınabilir (15). Ters kolesterol taşınması; HDL'nin bir işlevi, periferik hücrelerden ve atılım için karaciğere dönen zarlardan kolesterol akışını tetiklemektir. Ters kolesterol taşıma işlemine lesitin kolesterol açiltransferaz enzimi (LCAT), HDL partiküllerine bağlanarak aracılık etmektedir. Bu partikülün bir hücre yüzeyi proteini ile etkileşimini ardından kolesterolü yeni oluşan HDL'nin çekirdeğine hapsederek etki eder. Kolesterol HDL_2'e aktarılır ve bu da HDL_2'ye dönüştürülür. Bu parçacık, kolesterolü karaciğere iletmek için iki yoldan birini (doğrudan veya dolaylı) izleyebilir (16). Doğrudan yolda, HDL_2, LDL tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla ve karaciğer tarafından HDL'den kolesterol esterin seçici alımı yoluyla uzaklaştırılır. Kolesterol ester transfer proteini (CETP) indirekt yolda yer alır ve kolesterol esterini düşük yoğunluklu lipoproteinlere (CM'ler ve VLDL) L'ye aktarır, TAG için geri döner ve bunu karaciğer tarafından alımları takip eder (nötr lipid değişimi). Lipoproteinlerin salgılanma oranları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenen ileri (eksojen ve endojen yollar) ve ters yol arasındaki denge, plazmadaki kolesterol konsantrasyonunu belirler (17).

5.2. Koroner kalp hastalığında klasik lipid risk faktörleri

Pekçok epidemiyolojik çalışmalar, açlık toplam kolesterol düzeyleri, özellikle LDL kolesterol düzeyleri ile KKH mortalitesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. LDL'nin plazmada birikmesi, LDL partiküllerinin oksidatif modifikasyonunu içeren bir süreç olan kolesterol arter duvarının birikmesine yol açar. LDL kolesterol seviyesindeki her %1'lik artışın KKH riskinde %2-3'lük bir artışa yol açtığı tahmin edilmektedir.

Bir halk sağlığı stratejisi olarak KKH'nin birincil önlenmesinde kolesterol ün düşürülmesinin rolü, Batı İskoçya Kalp Çalışması araştırma bulgularıyla kesin olarak desteklenmiştir. Lipid düşürücü üzerine yapılan bir çalışmada, orta derecede yüksek kolesterol düzeyleri (5,8-8,0 mmol/l) olan ancak herhangi bir KKH öyküsü olmayan 6.595 orta yaşlı erkek bireyleri kapsayan bir çalışmaydı. Beş yıllık yürütülen çalışmada, aktif ilacı (prevastatin) alan erkeklerde plaseboya kıyasla genel mortalitede %22 ve kardiyovasküler mortalitede %33 azalma göstermiştir. Aktif ilaç tedavisi ile toplam kolesterol seviyeleri %20, LDL kolesterol seviyeleri %26'ya düşürülmüştür (18). HDL kolesterol düzeylerinin düşmesine neden olabilecek faktörler arasında sigara içmek, düşük fiziksel aktivite ve diyabetes mellitus, düzeylerini artıranlar ise orta düzeyde alkol tüketimini içerir. 1979 ve 1991 yılları arasında gerçekleştirilen Münster Kalp Çalışması, çalışan kişilerde kardiyovasküler risk faktörleri, inme ve mortaliteyi araştırmıştır. Çalışma ve altı ila yedi yıl sonraki bir takip ile, majör koroner olayları olan grupta, bu tür koroner olayları olmayan gruba kıyasla HDL kolesterol konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kolesterol ve normal HDL değerlerine kıyasla KKH riskinde beş kat artışla ilişkilendirilmiştir (19).

5.3. Yeni tanınan risk faktörleri

Yüksek açlık ve tokluk TAG seviyeleri KKH riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtların neredeyse tamamı, 12 saatlik bir gece açlığının ardından elde edilen açlık lipoprotein konsantrasyonlarıyla belirlenmiştir(20). TAG seviyeleri ile KKH arasındaki ilişkinin gücü bir dizi gözlemsel çalışmada gösterilmiştir. Framingham çalışmasında, bireyler HDL'lerine göre ayrıldı. kolesterol düzeyleri (klasik risk faktörü) ve en yüksek TAG ve en düşük HDL kolesterol konsantrasyonlarına sahip grubun KKH için en büyük riske sahip olduğu gözlenmiştir. Bu aynı zamanda O'Meara ve ark. Düşük açlık TAG konsantrasyonlarına kıyasla yüksek açlık TAG'si olan bireylerde lipemi bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel korelasyon tartışmalı bir konudur çünkü TAG ve HDL kolesterol düzeyleri arasında metabolik ilişkiler nedeniyle ters bir ilişki vardır. Münster Kalp Çalışmasından elde edilen son bulgular, çok değişkenli analiz kullanılarak, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve logaritması alınmış TAG değerlerinin, majör koroner olayların varlığı ile yaşa göre düzeltilmiş anlamlı bir ilişki gösterdiğini göstermiştir. Yüksek şilomikron ve şilomikron kalıntıları seviyeleri tokluk örneklerde eksojen ve endojen TAG açısından zengin lipoproteinler, CM'ler ve VLDL arasında ayrım yapmak için spesifik yöntemler, bu lipoproteinlerin aterojenitesinin araştırılmasını sağlamıştır. İlk olarak, CM kalıntıları arteriyel yüzeylere bağlanabilir ve penetre olabilir (tıpkı plazma LDL ile aynı şekilde), bu nedenle aterojenez hızı, plazma kalıntı konsantrasyonları ile orantılı olmalıdır.İkincisi, CM'ler emilebilir

ve daha sonra arter yüzeyindeki kalıntılara indirgenebilir. Her durumda, düz kas hücreleri tarafından kalıntıların endositozuna yol açan reaksiyon, lokal yaralanmanın endotelyumu çıkardığı bölgelerde gerçekleşebilir (21).

Postprandiyal lipeminin büyüklüğü, periferik doku tarafından klirens hızları ve kalıntıların karaciğer tarafından reseptör aracılı alımı dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır. Bu süreçlerin herhangi birindeki kusurlar, sırayla aterojenik olduğu bilinen endojen lipoproteinleri etkileyebilecek olan CM'lerin ve bunların kalıntılarının birikmesine neden olacaktır. Özellikle CM'lerden LDL'ye ve HDL'ye TAG transferi ve CETP ile CM'lere kolesterol esterlerinin karşılıklı transferi aterojenik lipid profilini artırabilir. Bu nötr lipid değişimi olarak bilinir (22,23). Kolesterol esterinin CM'lere ve VLDL'ye transferi, onları bu TAG açısından zengin lipoproteinlerin normal metabolizmasını engelleyen lipaz etkisine karşı dirençli hale getirir. Kolesterol esteri ile zenginleştirilmiş CM kalıntıları daha sonra arteriyel lezyondaki makrofajlar tarafından alınabilir. LDL ve HDL ise LPL ve HL için uygun substratlar haline gelerek bu partiküllerin boyutunda azalmaya neden olur. Bu, TAG'den zengin lipoproteinlerin kolesterol esteri ile zenginleştiği, LDL boyutunun küçüldüğü ve HDL kolesterol seviyelerinin düştüğü bir aterojenik lipoprotein profilinin gelişmesiyle sonuçlanır (24,25,26). Yüksek küçük yoğun LDL seviyeleri (LDL-1II) Dolaşımdaki yüksek LDL kolesterol seviyelerinin KKH gelişimi için önemli bir risk faktörünü temsil ettiği uzun zamandır bilinmektedir. Son zamanlarda, yoğunluk gradyanlı ultrasantrifüj tekniklerinin kullanılmasıyla LDL, üç ana alt sınıfa ayrılmıştır. Bunlar hafif büyük LDL (LDL-I), orta boy LDL (LDL-II) ve küçük yoğun LDL (LDL-III) olarak alt gruplara ayrılır. Sağlıklı normolipidemik erkeklerde, yalnızca küçük bir LDL-III yüzdesi ile LDL-II'nin üstünlüğü görülür (27). Bir dizi vaka kontrol ve kesitsel çalışma, LDL alt sınıfı ile KKH riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. KKH'li veya miyokard enfarktüsü atlatan erkeklerde yapılan çalışmalarda, küçük yoğun LDL-III'ün daha fazla olduğu gösterilmiştir. KKH olan erkeklerde olmayanlara göre daha yaygındır. Austin ve ark.(1988), genç erkeklerde LDL-III' ün üstünlüğünün KKH'de üç kat artışla ilişkili olduğunu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, daha yakın zamanlarda, yükselmiş LDL-III ile ilişkili daha büyük bir nispi KKH riski önerilmiştir (26). Küçük yoğun LDL-III'nin artan aterojenitesinin, bu partiküllerin yavaş olmaları nedeniyle dolaşımda artan ikametine bağlı olduğu düşünülmektedir.Bu, küçük yoğun LDL'nin, LDL partiküllerinin oksidasyonu meydana gelmeden önce bu partiküllerin hücre dışı matris bileşenleri tarafından tutulduğu düşünülen arter duvarının intimasına sızması için zaman tanır (27,28,29).

5.4. Aterojenik lipoprotein fenotipi

ALP, normal, sağlıklı bireylerde artmış KKH riski veren bir lipid anormallikleri topluluğudur. Batı dünyasındaki orta yaşlı erkeklerin

%30-35'inin etkilenebileceği öne sürülmüştür. Açlık durumunda, bu fenotip orta derecede yüksek TAG konsantrasyonu (1.5 ila 2.3 mmol/1), düşük HDL konsantrasyonu (1 mmol/mol den dha az) ve düşük yoğunlukta LDL-III (LDL kütlenin %35'inden fazla) ve baskın HDL partikülleri ile karakterize edilir. Toplam kolesterol seviyelerinin genellikle normal aralıkta olduğunu veya sadece orta derecede yükseldiğini belirtmek önemlidir. ALP'nin aterojenik doğası, TAG açısından zengin lipoproteinlerin (CM'ler ve VLDL) çıkarılmasının bozulmasından kaynaklanabilir ve bu da küçük, aterojenik kolesterol açısından zengin kalıntıların, LDL ve HDL'nin nötr lipit değişimi ile dönüşümüne yol açar. Genellikle bu lipid anormalliklerinin insülin direnci sendromu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (30).

5.5. Diyet ve koroner kalp hastalığı

Diyet ve kardiyovasküler hastalık arasında bağlantı kuran önemli, çeşitli ve genel olarak tutarlı kanıtlar vardır. Diyetin, örneğin kan lipidleri, kan basıncı gibi belirli risk faktörleri üzerindeki etkileri ve muhtemelen ayrıca trombojenik mekanizmalar yoluyla KKH riskini etkilediğine inanılmaktadır. Çalışmalar LDL kolesterol parçacıklarının oksidasyonunu önleyen bir mekanizma yoluyla E, C vitaminleri ve karotenler antioksidan olarak koruyucu olduğunu göstermektedir.

5.5.1 Diyet lipidleri ve KKH riski

Epidemiyolojik ve klinik kanıtlar, KKH'den ölüm olasılığının dolaşımdaki toplam kolesterol (ve daha spesifik olarak LDL kolesterol) düzeyiyle doğrudan ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir. Daha yeni kanıtlar, yağ içeren yemeklere abartılı bir tokluk TAG yanıtının da KKH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (2). Çok sayıda çalışma, diyetteki yağ türlerinin ve miktarlarının plazma kolesterol seviyelerini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir**.** Yedi Ülke Çalışmasında, her grubun ortalama kolesterol konsantrasyonları, SFA lerden türetilen enerji yüzdesi ile yüksek oranda ilişkiliydi ve daha da çarpıcı bir şekilde, PUFA alımını da hesaba katan bir formülle ilişkiliydi. Bu çalışmadan sonra yapılan diğer çalışmalarda, doymuş yağ asitli diyet alımı ile yükseltilmiş plazma kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. Bununla birlikte, tüm SFA lar plazma kolesterolünü yükseltmede eşit derecede etkili değildir. Çoğu diyette başlıca SFA olan palmitik asit (16:0) ve miristik (14:0) kolesterolü yükseltmede en etkili olanlarıdır. Stearik (18:0), laurik asit (12:0) ve orta zincirli yağ asitleri (8:0 ve 10:0) plazma kolesterol seviyeleri üzerinde çok az etkiye sahiptir(31). Belirli bir SFA'ya verilen kolesterol yanıtı kısmen şunlara bağlı olabilir: TAG yapısına ve kısmen LDL reseptör aktivitesi. SFA lar plazma kolesterolündeki artıştan sorumlu olan mekanizma şu anda belirsizdir; ancak LDL reseptör aktivitesinde

bir azalma bir olasılıktır. SFA'ların diyet enerjisine ortalama katkısı en fazla %10'a düşürülmelidir (32,33,34).

SFA, MUFA veya (n-6) PUFA ile ikame edilmesi, n-6 PUFA' nın bu açıdan daha etkili olmasından dolayı LDL kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. MUFA'nın kolesterol düşürmede etkili olup olmadığı veya plazma kolesterolünde gözlenen düşüşün sadece SFA değiştirilmesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda şüpheler vardır. Bazı araştırmalar, oleik asidin (cis18:1) (diyetteki başlıca MUFA) ve linoleik asidin (18:2) (diyetteki majör n-6 PUFA) LDL kolesterol üzerindeki etkisinin benzer olduğunu ve linoleik asidin toplam kolesterol üzerindeki daha büyük etkisi, HDL kolesterolün düşürülmesi yoluyla görülmüştür (35). Buna ek olarak, lipoproteinlere dahil edilen PUFA ların, yetersiz antioksidan koruma olması durumunda oksidasyona karşı duyarlılıklarını artırabileceği bildirilmiştir (36). LDL kolesterolün faydalı şekilde düşürülmesinin artan diyet PUFA ile ilişkili olduğu, faydalı HDL kolesterol düzeylerinin azalması ve n-6 PUFA içeren lipoproteinlerin oksidasyona daha fazla duyarlılığının, n-6 PUFA'nın %10'dan fazla enerji sağladığı diyetlerin pro-aterojenik etkileriyle sonuçlandığı öne sürülmüştür (37). Doymuş maddelerin oleik asit ile ikame edilmesi bunu önleyecektir ve bu nedenle MUFA ların PUFA lara göre teorik avantajları vardır. Akdeniz toplumlarında önemli ölçüde daha düşük KKH riskinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir (38). Daha yüksek bir MUFAS alımının bu popülasyonda daha düşük KKH oranına katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, diğer diyet ve yaşam tarzı faktörlerine ek olarak meyve, sebzeler ve sızma zeytinyağının kendisinde bulunan daha yüksek antioksidanlardan da kaynaklanabilir. Akdeniz yaşam tarzı ile KKH riski arasındaki bu ilişkinin nedenlerini araştırmak, bu gözlemi tam olarak açıklamak için gereklidir (39). KKH ile ilgili olarak, diyette bulunan başlıca trans yağ asidi olan elaidik (trans 18:1) asit ve farklı yağ asitlerinin etkilerini karşılaştırmak için yapılan bir denemede. Trans FA'nın HDL'yi düşürmesi dışında, kan kolesterolü üzerindeki etkilerinde SFA'ya benzer şekilde hareket ediyor gibi olmakla bereber, SFA'nın HDL üzerinde çok az etkisi olduğu görülmektedir (40, 41). Son 25 yılda insanlarda yapılan çalışmalar, yaklaşık 450 mg/4300 KJ'lik bir tavan ile yaklaşık 95 mg/4300 KJ' lik bir alımda bir etki için bir eşik olduğunu göstermiştir. Aşırı kolesterol ya emilmez ya da endojen üretimi baskılar. Diyet enerjisi, yükselmemelidir. Kalp sağlığı üzerindeki etkileri esas olarak plazma LDL ve HDL kolesterol seviyelerini değiştirme yeteneklerinde bulunan diyet SFA, MUFA, n-6 PUFA ve trans yağ asitlerinin aksine, trombozu azaltmak ve plazma TAG düzeylerini düşürmek için artan n-3 PUFA alımının faydalı etkileri yatmaktadır. Grönland Eskimoları ve Japon balıkçılarda, yüksek yağ alımına (diyet enerjisinin %80'ini sağlayan yağ) rağmen düşük KKH

insidansı, EPA (20:5, n-3) ve DHA'da yüksek deniz ürünleri alımlarına bağlanmıştır (22:6, n-3) (42,43).

5.5.2 Karbonhidrat alımı ve KKH riski

Diyetteki toplam yağın azaltılmasına yönelik tavsiyelerin diyet karbonhidrat alımı için önemli etkileri vardır (44,45). Diyet proteininden elde edilen enerji oranında çok az değişiklik vardır; bu nedenle diyetteki yağ ve karbonhidratın enerjiye katkıları arasında bir ilişki vardır. Bununla birlikte, diyet yağında enerjinin %30'una kadar bir azalmaya uyum sağlamak için diyet karbonhidrat seviyelerinde daha küçük bir artışın, TAG seviyelerinde küçük bir artışa ve HDL düzeylerinde düşüş olmamasına neden olduğu bildirilmiş olup KKH riskinde genel bir pozitif fayda ile sonuçlanmıştır (46).

5.5.3 Nişasta olmayan polisakkaritler ve KKH riski

Dört prospektif çalışma, diyet "lif" alımı ile KKH arasında ters bir ilişki göstermiştir. Çalışmalar, etkili olduğu bulunan "lif" kaynağına göre değişiklik göstermiştir. Morris ve ark., tahıl lifinin KKH vakaları ile ters ilişkili olduğunu, diğer bitkisel lif kaynaklarının risk azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (47). Aksine, daha önce kalp krizi geçirmiş erkeklerde iki yıllık bir müdahale çalışmasında hiçbir etki bulunamadı. Kardiyovasküler hastalıktan sonraki ölüm riskinde tahıl lifi alımını artırma, Kolonik bağırsak mikroflorası (prebiyotikler olarak sınıflandırılır) tarafından seçici olarak sindirilen bir dizi çözünür nişasta olmayan polisakkaritlerin, kolesterolün ve özellikle LDL kolesterolün kan seviyeleri üzerindeki etkili olduğu bildirlmiştir (48).

5.5.4 Antioksidan besinler ve KKH riski

Vücut hücreleri, vücutta doğal olarak üretilen aktif oksijen türlerinin sürekli saldırısı altındadır. Hücrelerin bu türlerin zararlı etkilerinden korunması, bileşen parçaları 'antioksidanlar' olarak adlandırılan mikrobesinlerden türetilen savunma mekanizmalarından kaynaklanmaktadır. Bunlar, temel eser elementler olan selenyum, çinko ve magnezyum ile C vitamini ve çeşitli E vitamini formları (tokoferoller ve tokotrienoller)dır. Ek olarak, betakaroten ve lutein ve likopen (domateslerde büyük miktarlarda bulunur) gibi diğer karotenoidler ve kırmızı şarap, çay ve soğanda bulunan flavonoidler de muhtemelen bir rol oynamaktadır. Antioksidan E ve C vitaminlerinin koruyucu etkisini destekleyen çok sayıda kanıt vardır (49). Bununla birlikte, bu antioksidanların miktarında KKH riskinin azalmasıyla ilişkili tutarsızlıklar vardır; bu özellikle E vitamini için geçerlidir. Bu farklılıklar, E vitamininin antioksidan potansiyeli olan diğer diyet bileşenlerini (karotenoidler ve flavonoidler gibi) içeren bir diyet için bir belirteç olabileceğidir. Antioksidan kombinasyonları içeren diyetlerle

özellikle sebze ve meyveden zengin, fındık ve tohum içeren bir diyet önerilmektedir. Kırmızı şarap ve zeytinyağının KKH riski üzerindeki yararlı etkileri kısmen bu gıdalarda bulunan flavonoidler ve polifenoller gibi antioksidanlardan kaynaklanabilir(50).

5.5.5. Sodyum ve potasyum ve KKH riski

Tuz oranı düşük bir diyet ve potasyum içeriğinin yüksek olmasının, kan basıncının düşmesine ve yaşla birlikte kan basıncında daha küçük bir artışa neden olması beklenir (51,52). Tuz, diyetteki baskın sodyum kaynağıdır ve üretilen gıdalar, alınan toplam tuzun %65-85'ine katkıda bulunur. Toplumun sofra tuzu ve işlenmiş gıdaların tüketimini azaltarak tuz alımını günde 3 g azaltması önerilmiştir. Ayrıca daha yüksek potasyum seviyeleri diyette kan basıncını düşürdüğüne inanılır ve bu minerali içeren meyve ve sebzeler gibi yiyeceklerin daha yüksek miktarlarda alınması gerekir (53). Alkol tüketimi ile ilişkili fayda, neredeyse tamamen, azalmış KKH riski ile ilişkili olan artan HDL kolesterol düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, kırmızı şarap gibi bazı içeceklerin daha düşük trombosit aktivitesi, tromboz riskini azaltma ve antioksidan özellikleri gibi diğer faktörler de öne sürülmüştür. Kırmızı şarabın diğer içeceklere göre önerilen yararı, alkolün HDL üzerindeki etkisi ve hemostatik faktörler alkolün kendisine atfedildiği için antioksidan seviyelerindeki potansiyel artışı açıklayabilir. Günde iki birim (bir birim 8 g alkole eşittir) alkol tüketiminin KKH riskinde faydalı olduğuna inanılıyor, ancak tartışma devam etmektedir (54).

5.5.6. Kahve ve KKH riski

20 yılı aşkın bir süredir kafein veya kahve tüketiminin KKH gelişimine katkıda bulunabileceğinden şüpheleniliyor, ancak kanıtlar tutarsızdır.Ancak kahvenin başka bileşenleri vardır. İskandinavya'da kahvenin hazırlanması sırasında kaynatılması uygulamasının hiperkolesterolemik bir fraksiyon oluşturduğu görülmüştür (55). Kafeterya kahvesinde de bu bileşiklerin önemli seviyeleri bulunmuştur ve bunun plazma LDL kolesterol seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir.

5.5.7. Diyet ve KKH riski

Toplam yağın (özellikle doymuş yağın) azaltılmasına, NSP alımının ve meyve ve sebze tüketiminin artırılmasına yönelik tavsiyeler, sağlık üzerindeki genel faydalarla ilişkili olması muhtemel tavsiyelerdir. Bununla birlikte, diyet değişikliği için büyük bir atalet vardır ve diyet gibi yaşam tarzı faktörlerini değiştirmeden KKH ve diğer kronik hastalık riskini azalttığını iddia eden birçok yeni ürün açıkça büyük ilgi görmektedir (56).

5.6. Probiyotiklerin kan lipidleri üzerindeki etkileri: kanıt

KKH'nin önlenmesi için mevcut diyet stratejileri, düşük yağlı/düşük

doymuş yağlı diyetlere bağlılığı savunmaktadır(34). Kan kolesterol konsantrasyonlarını azaltmak, büyük ölçüde düşük lezzetliliğe atfedilen zayıf uyum ve bu diyetlerin tüketici tarafından kabul edilebilirliği nedeniyle popülasyon bazında daha az etkili gibi görünmektedir. Bunlar, genellikle fermente edilmiş formdaki süt ürünlerinin olası hipokolesterolemik özellikleriyle ilgili araştırmaları içermektedir. Ancak, Mann ve Spoerry, Masai savaşçılarını üç hafta boyunca günde 4-5 litre fermente sütle besledikten sonra plazma kolesterolünde %18'lik bir düşüş gösterdikleri 1974'ten beri, probiyotiklerin insan lipid metabolizması üzerindeki etkisine büyük ilgi duyulmuştur (56).

5.6.1 Masai'den Kanıtlar

Epidemiyolojik kanıtlar, 1900'lerde Batı dünyasına hipokolesterolemiye katkıda bulunan bir çevresel ajanın tanıtıldığını öne sürdüğü için, Mann ve Spoerry, hayvanlarda hiperkolesterolamik olduğu bilinen bir ekzojen yüzey aktif maddenin etkisini araştırmayı amaçladı. Yazarların asıl amacı, vahşi Lactobacillus kültürüyle fermente edilmiş 4-5 litre pastörize Avrupa sütünü her haftanın altı günü 24 erkek Masai savaşçısını beslemişlerdir (57). Ancak talep günde 8.3 litrenin üzerine çıkmış (23.000 KJ/gün) ve kilo alımını önlemek için egzersiz programına başlanmış ancak deneklerden sekizi yaralanma taklidi yaparak ciddi kilo aldı 5 Ib) alımı olmuştur. Şaşırtıcı bir şekilde kilo alan sekiz denek, serum kolesterolünde 0.73 mmol/l'lik önemli bir düşüş (%18.2) göstermiştir. Toplam grubun ortalama kolesterol seviyesi de önemli ölçüde azalmıştır (%9.8). Serum kolesterolündeki belirgin düşüşler çarpıcıydı. Bir egzersiz programının başlatılması ve gıda alımının kontrol edilememesi nedeniyle, çalışma bulguların nedenselliğine çok fazla katkı sağlayamamıştır (58).

5.6.2 Süt faktörü için kanıt

Masai çalışmasının devamı olarak Mann, küçük bir grup ABD'li gönüllüye (n = 4) 12 gün boyunca günde 4 litre yoğurt (mikrobiyolojik aktivite belirtilmemiş) verdi. Serum kolesterol değerlerinde %37'lik önemli bir düşüş bildirdi (ancak tablo halindeki veriler sadece %16.8'lik bir düşüş gösterdi). Yoğurt alımı 2 litreye düşürüldüğünde, hipokolesterolemik etki korunmuştur, ancak günde 1 litrelik bir alım başlangıçtaki kolesterol seviyelerine geri dönüşle sonuçlanmıştır. Kolesterol biyosentez hızı, bir (^{14}C) asetat darbesinden iki saat sonra plazma digitonin ile çökeltilmiş sterollerin spesifik aktivitesi ölçülerek izlendi (57). Yüksek doz yoğurt (günde 4 litre) Mann, serum kolesterolündeki düşüşü açıklamak için bir 3HMG-CoA redüktaz inhibitörü gibi bir "süt faktörünün" varlığını önerdi." 'Süt faktörü' için olası adayları araştıran Howard ve Marks, gönüllülere iki haftalık bir süre boyunca laktoz +/- Ca/Mg, peynir altı suyu veya yoğurt verdi. Yoğurt, ancak laktoz +/- Ca/Mg veya peynir altı suyu önemli ölçü-

de plazma kolesterolünü %5.5 oranında azalttı (58). Bununla birlikte, bu deneme, gönüllülerin alışılmış diyetinde bir dizi kafa karıştırıcı faktörle sonuçlanan önemli değişikliklerle aynı diyet kontrolü eksikliği sorunlarına maruz kaldı. Hepner ve ark. bunları kontrol etmeye çalışan bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu, deneklere dört haftalık bir süre boyunca 720 ml yoğurt ve 750 ml sütün verildiği çapraz geçişli bir çalışmaydı (59). Plazma kolesterolünde önemli düşüşler oldu. Bu muhtemelen, diyet değerlendirmesinin farkındalığı nedeniyle gönüllü tarafından diyetin bilinçli veya hatta bilinçsiz bir şekilde değiştirilmesinden kaynaklanmaktadır (60). Massay ve McNamara ve ark., tarafından gerçekleştirilen çalışma, daha dikkatli tasarlanmış çalışmalardan biriydi. 480 ml tanımlanmamış yoğurdun yutulmasının etkilerini araştırdılar ve önemli bir kolesterol düşüşü bildirmediler. Periyod ve dört haftalık müdahale periyodunda ve 16 oz az yağlı yoğurt (belirtilmemiş mikrobiyolojik yapı) ve fermente edilmemiş süt konsantresinin (kontrol olarak) etkisi araştırılmıştır (62,63). Diyet alımı ve vücut ağırlığı sabit kalmış ve serum kolesterol, LDL, HDL veya TAG seviyelerinde değişiklik izlenmiştir.

5.6.3. Probiyotiklerin lipid parametreleri üzerindeki etkisi

Hepner ve ark., canlı bakterilerin varlığının, yoğurdun lipid parametreleri üzerinde rapor edilen etkileri için önemli olup olmadığını ayırt etmeye çalışan ilk kişidir(59). Plasebo olarak sütün kullanıldığı 750 ml pastörize ve pastörize edilmemiş yoğurt 12 haftalık bir müdahale döneminden sonra, tüm tedaviler plazma kolesterol seviyelerini önemli ölçüde düşürdü ve süt daha az düşüşe neden oldu. Thompson ve ark., *Lactobacillus acidophilus* ile bağlanmış süt (titre 1.3 x 10’ sayı/ml), ayran (*Streptococcus* ile fermente edilmiş bir süt ürünü) dahil olmak üzere çok çeşitli süt bazlı ürünleri değerlendirdi. cremoris ve Streptococcus lactis titre 6.4 x 10^8 sayı/ml) ve bir yoğurt (*Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* ile fermente edilmiş – titre 1.2 x 10^9 sayı/ml) (61). Yoğurt kültürlerindeki varyasyonun olası önemi, Jasper ve ark.’yı, 1:1 oranında Lactobacillus bulgaricus ve Streptococcus thermophilus ile fermente edilmiş bir yoğurdun üç suşunun 681 g/gün etkisini değerlendirmeye teşvik etmiştir. 14 günlük bir süre boyunca iki suş (CH-I ve CH-II) ayrı ayrı alındı ve ardışık olarak devam eden 14 gün ve 7 gün boyunca ayrı ayrı üçüncü bir suşun (SH-IIIA ve SH-IIIB) iki partisi alınmıştır. Müdahale dönemlerinin her biri arasında 21 günlük bir arınma dönemi vardır. Beden ağırlıklarında bir değişiklik olamazken mineral ve vitaminlerdeki diyet alımlarında farklılıklar olmuştur. Bir suşla (CH-II) bir hafta ve SH-IIIA suşu ile iki hafta sonra serum toplamında ve LDL kolesterol düzeylerinde önemli düşüşler meydana geldi (62,63,64).

Agerbaek ve ark., hayvanlar üzerinde test edildiğinde hipokolesterolemik özelliklere sahip olduğu gösterilen *Enterococcus faecium* içeren bir

yoğurdun günde 200 ml etkisini test etti. Çalışma paralel bir tasarımdı ve aktif yoğurt, bir organik asit (delta-gluko-lakton) ile kimyasal olarak fermente edilmiş özdeş yoğurda karşı test edildi. Müdahale periyodu, orta derecede yüksek kolesterol düzeyleri (5.0-6.5 mmol/l) olan 58 orta yaşlı erkekte altı haftalık bir dönem içindi. Müdahale süresi boyunca devam eden canlı yoğurt grubu için LDL kolesterol düzeylerinde %9.8'lik bir azalma (P<0.001) gözlemlenmiştir (65). Bu, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı gibi birçok değişkeni dışlayan iyi kontrollü bir çalışmaydı. Bununla birlikte, randomizasyonda öngörülemeyen bir çarpıklık, iki grupta önemli ölçüde farklı bir başlangıç toplam ve LDL kolesterol seviyeleri ile sonuçlandı. Canlı yoğurt grubunda gözlenen bu parametrelerdeki düşüş, ortalamaya doğru bir gerilemeye bağlanabilir. Aynı yoğurt ve benzer tasarım kullanılarak daha uzun süre (altı ay) yapılan bir başka çalışma ise 50-70 yaş arası 87 erkek ve kadında yapıldı. LDL kolesterolünde onikinci haftada dikkate değer bir düşüş olmuştur (66). Sonuçta iki grup arasında LDL veya toplam kolesterol seviyelerinde anlamlı olmayan bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı ürünü araştıran yakın tarihli bir yayın, hafif ve orta derecede hiperkolesterolemili 32 hastayla yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sekiz haftalık bir süre boyunca günde 200 g yoğurt kullanmıştır. Hastalardan sekiz hafta boyunca lipid düşürücü bir diyet izlemeleri istendi ve ardından sekiz haftalık iki dönem boyunca test veya kontrol ürünü verilmiştir. Sonuçlar toplam kolesterol için %5,3'lük (P = 0,004) önemli bir azalma gösterdi. Kolesterol ve aktif üründen sonra LDL kolesterol seviyelerinde %6.2 (P = 0.01) azalma oldu. Araştırmalarda, toplam ve LDL kolesterol için yaklaşık %5'lik ortalama azalmanın klinik olarak önemli olup olmadığını sorguladılar (67).

E. faecium içeren aynı ürünün benzer bir denemesi, orta derecede yüksek kolesterolü olan 160 orta yaşlı erkek ve kadında gerçekleştirildi. Çalışma randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü paralel bir çalışmaydı. Gönüllüler, 12 haftalık bir süre boyunca aktif veya kimyasal olarak fermente edilmiş yoğurttan günde 200 ml tükettiler (60). Grupların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI) ve başlangıç açlık kolesterol düzeyleri açısından karşılaştırılabilir olmasını sağlamak için tabakalı randomizasyon kullanıldı. Yoğurdun bakteri içeriğinin titresinin önemi nedeniyle, bu araştırma çalışma boyunca izlendi. Seviyelerin, test edilen herhangi bir zamanda $1x10^6$ sayım/ml'den daha düşük olmadığı bulundu. İki haftalık alıştırma periyodu sırasında, her iki grup da kan kolesterol seviyelerinde önemli düşüşler gösterdi (P<0.05), ancak daha sonra grupların hiçbirinde veya gruplar arasında herhangi bir zaman noktasında başka bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu veriler, bazı probiyotiklerin kan kolesterol seviyeleri üzerindeki belirgin etkilerinin, bir müdahale denemesine başlayan deneklerde gözlenen kan lipidlerindeki düşüşlere atfedilebilece-

ğini belirten Rossouw ve ark., tarafından çıkarılan sonuçlarla tutarlıdır (68).

5.6.4 Olası etki mekanizmaları

Olası mekanizmalar dikkate alınmadan önce, canlı ve biyolojik olarak aktif mikroorganizmalar genellikle konakçıdaki hedef bölgede gerekli olduğundan, probiyotiklerin yalnızca arzu edilen biyolojik etkileri üretmek için gerekli olan ancak aynı zamanda gerekli canlılığa sahip olan ve sindirilen bakterilere karşı konakçının doğal bariyerlerine dayanabilen özelliklerdedir. Klasik yoğurt bakterileri *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus* teknolojik olarak etkilidir, ancak canlı bir formda alt bağırsak yoluna ulaşmazlar (69). Bu nedenle, mide asidine, safraya ve pankreas suyuna tolerans gibi içsel mikrobiyolojik özellikler, probiyotik organizmalar düşünüldüğünde önemli faktörlerdir. Probiyotiklerin kolesterol düşürme üzerindeki etki mekanizması belirsizdir, ancak önerilen bir takım olasılıklar vardır. SCFA' ler fermantasyonun son ürünleri, kolesterol asimilasyonu, safra asitlerinin dekonjugasyonu ve kolesterolün bakteri hücre duvarlarına bağlanması gibi fizyolojik özelliklere sahiptir. Karbohidratın bakteriyel anaerobik parçalanmasıyla üretilen SCFA'ler asetik, propiyonik ve bütirik asittir (70).

6. Mikrobiyal safra asidi metabolizmasının koroner kalp hastalığı üzerindeki etkileri

Bazı bakterilerin terapötik rolünde yer alan özel bir probiyotik etki olduğu iyi belgelenmiştir. Dekonjugasyon reaksiyonu, yalnızca bakteriler tarafından üretilen konjuge safra asidi hidrolaz enzimi tarafından katalize edilir. Dekonjugasyon yeteneği, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Clostridium, Bacteroides* ve *Lactobacillus* cinsleri dahil olmak üzere birçok bağırsak bakterisinde yaygın olarak bulunur (71). Bu reaksiyon, amino asit kısmını ve dekonjuge safra asidini serbest bırakır, böylece dekonjuge safra asitlerinin fekal atılımını artırarak kolesterol yeniden emilimini azaltır. Birçok *in vitro* çalışma, çeşitli bakterilerin çeşitli farklı safra asitlerini dekonjuge etme yeteneğini araştırmıştır. Grill ve ark., altı farklı safra kesesine karşı test edildiğinde *Bifidobacterium longum*'un en etkili bakteri olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışma, Lactobacillus türlerinin glikokolat ve taurokolatı dekonjuge etmek için değişen yeteneklere sahip olduğunu bildirmiştir. *In vitro* yanıtlar üzerinde yapılan çalışmalar faydalıdır, ancak hayvanlarda yapılan in vivo çalışmalar ve insanlarda kolesterol azalmasına safra asidi dekonjugasyonunun tam katkısını belirlemeleri gerekmektedir. Hayvanlar ve ileostomi hastalarında yapılan müdahale çalışmaları, belirli bakteri türlerinin oral yoldan verilmesinin, serbest ve ikincil safra tuzlarının atılımının artmasına yol açtığını göstermiştir (72,73). Ayrıca bazı bakterilerin koleste-

rolü özümsediği (alabildiği) hipotezini destekleyen bazı *in vitro* kanıtlar. *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium sp. in vitro* çalışmalarda ancak sadece safra varlığında ve anaerobik koşullar altında, kolesterolü asimile etme yeteneğine sahiptir.Ancak, bu raporlara rağmen, bakterilerin kolesterolü asimile edip etmediği veya kolesterolün safra ile birlikte çökeltilip çökmediği konusunda belirsizlik vardır(74,75,76).Hosona ve Tono-oka, *Lactococcus lactis subsp. biovar*'ın en yüksek bağlanma kapasitesine sahip olduğunu bildirmiştir. Bağlanma farklılıklarının hücre duvarlarının kimyasal ve yapısal özelliklerinden kaynaklandığı ve hatta öldürülen hücrelerin bile bağırsakta kolesterolü bağlama yeteneğine sahip olabileceği tahmin edildi. Probiyotiklerin kolesterol düşürme üzerindeki etki mekanizması, farklı bakteri türlerinin, çalışmada test edilen bakterilerin kolesterolü için kolesterol üzerinde değişen etkilere sahip olma yeteneği ile yukarıdaki mekanizmalardan biri veya tümü olabilmektedir (77,78,79).

6.1. Prebiyotiklerin koroner kalp hastalığı üzerindeki etkileri

6.1.1. Prebiyotikler

Prebiyotik (oligofruktoz(OFS)), kolondaki bir veya birkaç bakterinin büyümesini ve aktivitesini seçici olarak uyararak konakçıyı olumlu yönde etkileyen ve sağlığı iyileştirme potansiyeline sahip sindirilemeyen bir gıda bileşeni olarak tanımlanır. Genellikle sindirilemeyen oligosakkaritler olup, doğal kaynaklardan (örn. inülin ve OFS) ekstrakte edilir veya disakkaritlerden (örn., transgalakto-oligosakkaritler) sentezlenir. Prebiyotikler arasında en yaygın olarak çalışılanlar, birçok sebzede bulunan inülin ve OFS'yi içerir(80). Örneğin; hindiba kökü, kuşkonmaz, soğan ve Kudüs enginar. Bunlar, yapısının doğası gereği üst gastrointestinal sistemdeki sindirimden kaçan ve bozulmadan kalan, ancak seçici olarak kolonik mikroflora tarafından fermente edilen asidik bağlantılarla birleştirilen 2 ila 60 fruktoz molekülünden oluşur. İnülin şu anda ekmek, unlu mamüller, yoğurt ve dondurmanın gıda bileşeni olarak bulunmaktadır, çünkü jelleşme ve koyulaştırma özellikleri gösterir ve düşük enerjili ürünlerin ağız hissini ve görünümünü iyileştirmeye yardımcı olumaktadır. Avrupa'da, tahmini inülin alımı ve OFS günde 2-12g arasındadır(81,82).

6.6.2. Prebiyotiklerin insanlarda lipid metabolizması üzerindeki etkisi

Yüksek kan lipidli bireylerle yapılan üç çalışmalarda, TAG seviyelerinde önemli bir değişiklik olmaksızın, açlık toplam ve LDL kolesterolünde önemli düşüşler gösterirken, tip II diyabetlilerde yakın zamanda yapılan bir çalışmada kolesterol seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir (83,84,85,86). Normolipidemik gönüllülerde, sadece bir çalışma, inulin ile kolesterol (-%5) seviyelerinde önemli değişiklikler göstermiştir, başka bir çalışmada ise sadece TAG seviyelerinde önemli bir

düşüş gözlenmiştir. Bununla birlikte, Luo ve ark. ve Pedersen ve ark. genç sağlıklı deneklerde OFS veya inülin tedavisinin plazma lipid seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Pedersen ve ark. ve Luo ve ark., yetersiz takviye süresine bağlı olabilir. Jackson ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hem açlık TAG'si (% -27) hem de inülinin toplam tamamlanmasından dört hafta sonra kan örnekleri alınmıştır (87,88,90). İnulinle beslenmenin sonucu olarak, TAG konsantrasyonlarının başlangıç değerlerine döndüğü bulunmuştur. Bu bulgular, baskın etkinin kolesterol konsantrasyonlarından ziyade TAG üzerinde olduğu hayvanlarda inülinin lipid seviyeleri üzerinde gözlemlenen etkileri ile uyumludur. Artan tokluk TAG konsantrasyonları da KKH için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, %10 OFS (w/v) içeren diyetler verildiğinde tokluk TAG konsantrasyonlarında %40'lık bir azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, insan deneklerde prebiyotiklerin tokluk lipemi üzerindeki etkisine ilişkin çok az bilgi vardır. Orta yaşlı deneklerde yapılan yakın tarihli bir çalışma, inülin tedavisinin tokluk TAG seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterse de, hayvan çalışmalarında gözlemlenen, açlık lipid seviyelerinde, özellikle TAG da gözlenen belirgin azalma, insan deneklerde tutarlı bir şekilde yeniden üretilmemiştir. Plasebo grubuna kıyasla zaman içinde inülin tedavisinin açlık TAG seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu gösteren bir çalışmada kullanılan fruktanların miktarı 9g ile 20g arasında değişmektedir. Bu, insanlarda günde yaklaşık 50-80 g OFS/inülin dozuna eşdeğer olan hayvan çalışmalarında 50-200 g OFS kullanılmıştır. Bundan daha yüksek dozlar mide krampları, gaz ve ishal gibi gastrointestinal semptomlara neden olabileceğinden, insanlarda dozajını günde 15-20 g ile sınırlar. İnsan çalışmalarında kullanılan seviyelerde hayvanlarda önemli etkilerin gözlenip gözlenmeyeceği bilinmemektedir. Luo ve ark. yürüttükleri çalışmada, her gün 100 gr bisküvi tüketilmiş, 40 gr margarin alımı olmuş ve bu da kan lipidlerindeki olumsuz bulgulara katkıda bulunmuş olabileceğini belirtmişledir. Davidson ve ark.nin , plaseboya (şeker) kıyasla inülin ile altı hafta yürütülen çalışmada, toplam ve LDL kolesterol seviyelerinde diğerlerine göre önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. İnülin tedavisi sırasında bu değişkenlerde anlamlı olmayan düşüşler gözlemlenmiş ve bu nedenle değişkenlerdeki net değişiklikler hesaplandığında toplam ve LDL kolesterolde iki tedavi arasında önemli farklılıklar vardı (91,92,93). Daha sonraki çalışmalarda, inülin kullanımının toz halinde olması, normal diyette deneklerin yenilen birçok gıdaya diyet tavsiyesine gerek duymadan eklenmesini, böylece vücut ağırlığındaki değişikliklerin önlenmesini sağlamıştır. İnülin su bağlayıcı özelliklere sahip olduğundan portakal suyuna, çaya, kahveye, yoğurt ve çorbaya toz halinde eklenebilir. Jackson ve ark., inüline TAG yanıtının derecesini belirlemede başlangıç TAG düzeylerinin önemli olabileceği hipotezini desteklemiştir. Bazı

bireylerde yanıt eksikliği, inüline daha az yanıt vermelerinin, arka plan diyetlerindeki varyasyonların veya çalışma protokolüne uymamalarının bir sonucu olabilir. İnülinin plazma TAG seviyeleri üzerindeki etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması, yanıttaki değişkenliğin olası nedenlerine ilişkin spekülasyonlara yardımcı olacaktır (94,95). Alles ve ark., Pedersen ve ark. ve Luo ve ark. çalışmalarında belirtilen lipid düşürme eksikliğini, yetersiz takviye süresine ile bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Jackson ve ark.'nın, inülin tedavisinde TAG düşürme eğilimi dört ile sekiz hafta arasında bir sürede görüldü. Bu bağırsak mikroflorasının bileşiminin değiştirilmesi için gereken süreyi yansıtıyordu. TAG konsantrasyonlarının başlangıç değerlerine dönmesi için 3-4 haftalık süre yeterli görünüyordu. Canzi ve ark.,ve Causey ve ark., çalışmalarında 3-4 haftalık sürenin ve çapraz geçişli tasarımlar ile çok kısa sürede arınma olacağını belirtmişlerdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalardan bazıları inülinin plazma TAG üzerindeki yararlı etkilerini desteklerken, bulgular hiçbir şekilde tutarlı olmamakla birlikte, lipide dair ikna edici kanıtlar sağlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.6.3. Prebiyotiklerle lipid düşürme mekanizması

Prebiyotiklerin kolondaki sağlığı geliştirici bakteriler, özellikle bifidobakteriler ve laktobasiller için ideal bir substrat olduğu gösterilmiştir. Gazlar (H_2S, CO_2, H_2, CH_4), laktat ve SCFA (asetat, bütirat ve propiyonat) dahil olmak üzere bir dizi yan ürün üretilir (96). SCFA, asetat ve propiyonat, karaciğer tarafından kullanıldıkları portal kan akışına girerler. Asetat, karaciğerde asetil CoA'ya dönüştürülür ve de novo lipogenez için lipojenik bir substrat görevi görürken, propiyonatın kalın bağırsak hücreleri (kolonositler) tarafından lipid sentezini inhibe ettiği rapor edilmiştir ve tümör oluşumuna karşı koruduğu gösterilmiştir(97, 98). İnülinin hem asetat hem de bütirat seviyelerini arttırdığı, sentetik olarak üretilen prebiyotiklerin, örneğin galakto-oligosakkaritler, asetat ve propiyonat üretimini arttırdığı ve ksilo-oligosakkaritler sadece asetatı arttırdığı gösterilmiştir (99).

Prebiyotiklerin etki mekanizmasını belirlemek için inülin ve OFS kullanılarak hayvanlarda çalışmalar yapılmıştır. İzole sıçan hepatositlerini kullanan erken in vitro çalışmalar, OFS'nin hipolipemik etkisinin, de novo lipogenez için karaciğer tarafından asetat kullanımının bozulmasının ardından SCFA propiyonat tarafından de novo kolesterol sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. TAG-düşürücü etki, OFS'den sadece bir hafta sonra gösterildi ve VLDL sekresyonunda bir azalma ile ilişkilendirildi. Son kanıtlar, OFS'nin TAG-düşürücü etkisinin, tüm lipojenik enzimlerin (asetil-CoA karboksilaz, yağ asidi sentaz, malik enzim, ATP sitrat liyaz ve glukoz) aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak karaciğerden VLDL, TAG salgılanmasındaki azalma yoluyla meydana geldiğini ileri sürmüştür (100, 101,102).

6.6.4 Prebiyotiklerin glikoz ve insülin seviyeleri üzerindeki etkisi

İnsanlarda yürütülen takviye çalışmalarından, OFS ile NIDDM deneklerinde glikozda önemli bir azalma gözlemlenmiş ve hiperlipidemik deneklerde glikozda bir azalma eğilimi gözlenmiştir (103). İnülinli sağlıklı orta yaşlı deneklerde, buna plazma glikoz seviyelerindeki değişiklikler eşlik etmese de, insülin seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmiştir. OFS içeren akut test yemeklerinin alımının sağlıklı yetişkinlerde kan şekeri, insülin ve C-peptid seviyeleri üzerindeki etkisi, OFS ile zenginleştirilmiş yemeklerin ardından daha düşük bir glisemik yanıt ve en yüksek insülin seviyeleri için bir eğilim göstermiştir. Prebiyotiklerin glikoz ve insülin düzeylerini düşürme üzerindeki etki mekanizmasının, özellikle propiyonat olmak üzere kısa SCFA ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir hayvan çalışması, OFS ile dört haftalık beslenmenin ardından hem tokluk insülin hem de glikoz seviyelerinde bir azalma olduğunu göstermiştir (104). Bu etkiler, OFS'nin bağırsak hormonları, glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit I (GLP-1) salgılanması üzerindeki etkilerine bağlanmıştır. Bu hormonlar ince bağırsaktan (GIP-1) salgılanır ve terminal ileum ve kolondan (GLP-1) salgılanır ve yüksek glikoz seviyeleri varlığında yemekten sonra insülin salgılanmasına katkıda bulunur. Özet olarak, prebiyotiklerin, özellikle inülin ve OFS'nin etki mekanizmaları, büyük ölçüde hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Mevcut veriler, ilgili enzimlerin aşağı regülasyonu yoluyla lipid düşürücü etkilerine aracılık etmede prebiyotiklerin birincil etki modu olarak de novo lipogenezin inhibisyonunu önermektedir. Hayvan çalışmalarında, fareler yağ oranı düşük ve karbonhidrat oranı yüksek bir diyetle beslenir ve bu nedenle de novo lipogenez, bu hayvanlarda yağ asitlerinin sentezi için yukarı regüle edilmiş bir yoldur. Sıçanlar, Batı tarzı diyete özgü yüksek yağlı bir diyetle birlikte OFS ile beslendiğinde, TAG düzeylerinin, TAG açısından zengin lipoproteinlerin artan klirensini içeren farklı bir mekanizma ile azaldığının düşünülmesi ilginçtir. Kok ve arkadaşları, OFS ile tedavi edilen sıçanlarda artan bir GIP salgılandığını gözlemlenmiştir. Bu bağırsak hormonunun, yağ alımını takiben TAG açısından zengin lipoproteinlerin temizlenmesinde rol oynayan başlıca enzim olan LPL'nin aktivitesini arttırdığını göstermiştir. GIP ve GLP-1'in bağırsak ve kolonda salınımı, inulin ve OFS gibi prebiyotiklerin kan lipid, insülin ve glikoz seviyeleri üzerindeki sistemik etkisinin aracıları olarak hareket edebilir. Ancak, metabolik yolakları belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (105). Mide boşalması gibi gastrointestinal kinetikler üzerindeki etkileri ve bunun, dolaşımdaki TAG açısından zengin lipoproteinler (CM'ler) ve glukoz seviyelerinin modifikasyonu, son zamanlarda sistemik etkilerin potansiyel bir modülatörü olarak önerilmiştir. İnsanlarda prebiyotiklerin etkisini araştırmak için gelecekteki çalışmalar, deneklerin

seçimini, takviye periyodunun uzunluğunu ve prebiyotik alımını artırmak için kullanılan araç tipini dikkate almalıdır. Çünkü bu değişkenler çalışmanın sonucunu etkileyebilmektedir (105).

6.6.5. Sinbiyotiklerin koroner kalp hastalığı üzerindeki etkileri

KKH için risk faktörleri üzerindeki etkileri üzerine şimdiye kadar sinbiyotiklerle yapılan araştırmalar, bunların bağırsak mikroflorasının bileşimi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Sağlıklı denekler üzerinde yapılan bir çalışmada, 18 g inulin içeren/içermeyen *Bifidobacterium spp.* içeren fermente bir süt ürünü, 12 gün boyunca günlük olarak verilmiştir. Bağırsak mikroflorasının bileşimi, takviye periyodunun tamamlanmasından iki hafta sonra değerlendirildi ve fermente süt ürünü ve inülin alan deneklerin, sadece fermente süt ürünü alan deneklere kıyasla bağırsaklarında bifidobakteriyel popülasyonlarını koruduğu bulunmuştur(105). Sinbiyotik ile bağırsaktaki bifidobakteriler üzerinde sinerjistik bir etki gözlemlenmemesine rağmen, bu sonuçlar ya probiyotiklerin daha iyi implantasyonunun ya da yerli bifidobakteriler üzerinde prebiyotik bir etkinin olduğunu göstermektedir. Bağırsakta yüksek sayıda bifidobakteri bulundurmak, sağlıklı bağırsak fonksiyonu açısından faydalı olabilir, ancak bunun kan lipid seviyelerinin düşürülmesi üzerindeki etkisi araştırılmayı beklemektedir. Daha yakın tarihli bir çalışma, daha düşük dozda prebiyotik (laktobasil fermente sütüne eklenen 2.75 g inulin) sağlıklı insan deneklerde yedi haftalık bir süre boyunca beslendiğinde bifidobakteri sayısını önemli ölçüde artırabilmiştir. Bu etki, bu çalışmada kullanılan sinbiyotik ürünün bir sonucuysa, sinbiyotik preparatlarda kullanılabilecek daha düşük dozlarda prebiyotikler, bir prebiyotik tek başına kullanıldığında gözlenen gastrointestinal şikayetlerin azaltılmasına ve bu tür ürünlerin genel halk tarafından kabul edilebilirliğini artırmaya yardımcı olması gerektiği belirtilmiştir(105).

7.Gelecekteki eğilimler

Son yıllarda, ABD ve Avrupa'daki bir dizi gıda üreticisi, sağlığı geliştirici probiyotikler ve prebiyotikler içeren gıda maddeleri için ticari fırsatlarla ilgilenmektedir. Bu gıda bileşenleri, bağırsak mikroflorası üzerindeki yararlı etkileri ve özellikle kolesterol ve TAG olmak üzere KKH için risk faktörleri olduğu bilinen lipidlerin düşürülmesi üzerindeki sistemik etkileriyle bağlantılı olmaları nedeniyle dikkat çekmiştir. Prebiyotikler fırınlanarak ekmek, tahıl gevrekleri, kekler, bisküviler ve hatta çorbalara eklenebildiğinden, süt endüstrisinden gıda endüstrisinin diğer alanlarına uzaktır. Sinbiyotikler, bir prebiyotik ile bir probiyotik birleştirmenin etkilerinden yararlanan bazı gıda üreticileri arasında da ilgi uyandırmıştır. İlerleme kaydedilmesi için, tüketicilerin çeşitli sağlık yararları ve bu ürünleri olumsuz sonuçlar olmadan kendi diyetlerinde nasıl kullanabilecekleri

konusunda eğitilmesi gerekir(105). Probiyotiklerin süpermarket raflarına girişi İngiltere popülasyonunda yavaş yavaş kabul görse de, önemli sağlık iddialarında bulunulmadan önce prebiyotiklerin, probiyotiklerin ve sinbiyotiklerin yararlı etkilerini belirlemek için dikkatli kontrollü beslenme çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bu gıdaları tüketici için çekici hale getirmek için, ürünlerin genel halk tarafından erişilebilir olacak şekilde fiyatlandırılması gerekir. Sağlıklı bir bağırsak mikroflorasının korunmasına yardımcı olmak için gereken düşük dozlarda prebiyotikler ve probiyotikler halkın kullanımına sunulmalı, buna karşın uygun popülasyon için kan lipidlerini azaltmaya yardımcı olmak için daha yüksek miktarlarda prebiyotik içeren ürünlerin kısıtlanması gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Allender , B.A. , Peto , V. , Scarborough , P. , Kaur , A. and Rayner , M. 'Coronary heart disease statistics 2008 edition' , British Heart Foundation : London 2008 .

2. Keys , A. 'Coronary artery disease in seven countries' , Circulation , 1970 , 41 , 1 – 211 . 3. Patsch , J.R. , Meisenböck , G. , Hopferweiser , T. , Mulhberger , V. , Knapp , E. , Dunn , J.K. , Gotto , A.M. and Patsch , W. 'Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state' , Arterioscler Thromb , 1992 , 12 , 1336 – 45 .

4. Bansal , S. , Buring , J.E. , Rifai , N. , Sacks , F.M. and Ridker , P.M. 'Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women' , JAMA , 2007 , 298 , 309 – 16 .

5. Nordestgaard , B.G. , Benn , M. , Schnohr , P. and Tybjörg-Hansen , A. 'Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infaction, ischamic heart disease, and death in men and women' , JAMA 2007 , 298,299 – 308 .

6. Griffi n , B.A. and Zampelas , A. 'Infl uence of dietary fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype' , Nut Res Rev , 1995 , 8 , 1 – 26 .

7. Lorenzo , C. , Hunt , K.J. , Williams , K. and Haffner , S.M. 'The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organisation defi nitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes' , Diabetes Care , 2007 , 30 ,

8 – 13 . 8. Gibson , G.R. and Beaumont , A. Gut Flora and Health–Past, Present and Future , London , Royal Society of Medicine Limited , 1996 .

9. Lloyd-Jones , D. , Adams , R.J. , Brown , T.M. , et al. 'Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update. A report from the American Heart Association' , Circulation , 2010 , 121 , 948 – 54 .

10. Allender , B.A. , Scarborough , P. , Peto , V. , Rayner , M. , Leal , J. , Luengo-Fernandez , R. and Gray , A. 'European Cardiovascular Disease Statistics 2008 edition' , British Heart Foundation : London 2008 .

11. Martin , M.J. , Browner , W.S. , Wentworth , J. , Hulley , S.B. and Kuler , L.H. 'Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,662 men' , Lancet , 1986 , 2 , 933 – 6 .

12. The Prospective Studies Collaboration , Lewington , S. , Whitlock , G. , Clarke , R. , Sherliker , P. , Emberson , J. , Halsey , J. , Qizilbash , N. , Peto , R. and Collins , R. 'Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths' , Lancet , 2007 , 370 , 1829 – 39 .

13. Shepherd , J. Cobbe , S.M. , Ford , I. , Isles , C.G. , Lorimer , A.R. , Macfarlane , P.W. , McKillop , J.H. and Packard , C.J. 'Prevention of coronary

heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia' , New Eng J Med , 1995 , 333 , 1301 – 7 .

14. Prospective Studies Collaboration . 'Body-mass index and cause-specifi c mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies' . Lancet , 2009 , 373 , 1083 – 96 .

15. Shaper , A.G. , Pocock , S.J. , Philips , A.N. and Walker , M. 'Identifying men at high risk of heart attacks-strategy for use in General Practice.' BMJ , 1986 , 293 , 474 – 9 .

16. Pencina , M.J. , D'Agostino , R.B. , Larson , M.G. , Massaro , J.M. and Vasan , R.S. 'Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease. The Framingham Heart Study' , Circulation , 2009 , 119 , 3078 – 84 .

17. Fielding , P.E. and Fielding , C.J. 'Dynamics of lipoprotein transport in the circulatory system' . In D.E. Vance and J. Vance (eds), Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes , pp. 427 – 59 , Amsterdam, Elsevier , 1991 .

18. Schneider , W.J. 'Removal of lipoproteins from plasma' . In D.E. Vance and J. Vance (eds), Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes , pp. 461 – 87 , Amsterdam, Elsevier , 1991 . 194 Functional foods © Woodhead Publishing Limited, 2011

19. Devlin , T.M. Textbook of Biochemistry with clinical correlations , 3rd edn , New York , John-Wiley , 1992 .

20. Redgrave , T.G. Gastrointestinal Physiology IV , Baltimore , University Park Press , 1983 .

21. Brasaemle , D.L. , Cornley-Moss , K. and Bensadoun , A. 'Hepatic lipase treatment of chylomicron remnants increases exposure of apolipoprotein E' , J Lipid Res , 1993 , 34 , 455 – 63 .

22. Karpe , F. and Hultin , M. 'Endogenous triglyceride-rich lipoproteins accumulate in rat plasma when competing with a triglyceride emulsion for a common lipolytic pathway' , J Lipid Res , 1995 , 36 , 1557 – 66 .

23. Griffi n , B.A. and Packard , C.J. 'Metabolism of VLDL and LDL subclasses' , Curr Opin Lipidol , 1994 , 5 , 200 – 6 .

24. Tall , A.R. 'Plasma cholesterol ester transfer protein' , J Lipid Res , 1993 , 27 , 361 – 7 . 25. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration . 'Effi cacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins' , Lancet , 2005 , 366 , 1267 – 78 .

26. Third report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report . Circulation , 2002 , 3143 – 3421 .

27. Assmann , G. , Cullen , P. and Schulte , H. 'The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years' , Eur Heart J , 1998 , 19 (Suppl. A), A2 – A11 .

28. Ingelsson , E. , Schaefer , E.J. , Contois , J.H. , McNamara , J.R. , Sullivan , L. , Keyes , M.J. , Pencina , M.J. , Schoonmaker , C. , Wilson , P.W. , D'Agostino , R.B. and Vasan , R.S. 'Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women' , JAMA 2007 , 298 , 776 – 85 .

29. The Emerging Factors Collaboration . 'Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease' , JAMA , 2009 , 302 , 1993 – 2000 .

30. Austin , M.A. 'Plasma triglyceride and coronary artery disease' , Arterioscl Thromb , 1991 , 11 , 2 – 14 .

31. Karpe , F. , Steiner , G. , Uffelman , K. , Olivecrona , T. and Hamsten , A. 'Postprandial lipoproteins and progression of coronary heart disease' , Atherosclerosis , 1994 , 106 , 83 – 97 .

32. Proctor , S.D. , Vine , D.F. and Mamo , J.C.L. 'Arterial permeability and effl ux of apolipoprotein B containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three dimensional quantitative confocal microscopy' , Arterioscl Thromb Vasc Biol 2004 , 24 , 2162 – 7 .

33. Zilversmit , D. 'Atherogenesis: A postprandial phenomenon' , Circulation , 1979 , 60 , 473 – 85 .

34. Meisenböck , G. and Patsch , J.R. 'Coronary artery disease: Synergy of triglyceride-rich lipoproteins and HDL' , Cardiovascular Risk Factors , 1991 , 1 , 293 – 9 .

35. Austin , M.A. , Breslow , J.L. , Hennekens , C.H. , Burling , J.E. , Willett , W.C. and Krauss , R.M. 'Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction' , JAMA , 1988 , 260 , 1917 – 21 .

36. Austin , M.A. , Hokanson , J.E. and Brunzell , J.D. 'Characterisation of low-density lipoprotein subclasses: methodological approaches and clinical relevance' , Curr Opin Lipidol , 1994 , 5 , 395 – 403 .

37. Sacks , F.M. and Campos , H. 'Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: A reappraisal' , J Clin Endocrinol Metab , 2003 , 88 , 4525 – 32 .

38. Chapman , M.J. , Guérin , M. and Bruckert , E. 'Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches' , Eur Heart J , 1998 , 19 (Suppl. A), A24 – A30 .

39. Kathiresan , S. , Otvos , J.D. , Sullivan , L.M. , Keyes , M.J. , Schaefer , E.J. , Wilson , P.W.F. , D'Agostino , R.B. , Vasan , R.S. and Robins , S.J. 'Increased small low-density lipoprotein particle number. A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study' , Circulation

, 2006 , 113 , 20 – 9 . Functional foods and coronary heart disease 195 © Woodhead Publishing Limited, 2011

40. Reaven , G.M. , Chen , Y.-D.I. , Jeppensen , J. , Maheux , P. and Krauss , R.M. 'Insulin resistance and hyperinsulinaemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles' , J Clin Invest , 1993 , 92 , 141 – 6 .

41. Gami , A.S. , Witt , B.J. , Howard , D.E. , Erwin , P.J. , Gami , L.A. , Somers , V.K. and Montori , V.M. 'Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies' , J Am Coll Cardiol 2007 , 49 , 403 – 14 .

42. World Health Organisation: Defi nition, diagnosis and classifi cation of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation . Geneva : World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveilliance ; 1999 : 1 – 59 .

43. Balkau , B. and Charles , M.A. 'Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of insulin resistance (EGIR)' , Diabet Med 1999 , 16 , 442 – 3 .

44. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) , JAMA , 2001 , 285 , 2486 – 97 .

45. Einhorn , D. , Reaven , G.M. and Cobin , R.H. 'American college of endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome.' Endocr Pract 2003 , 9 , 237 – 42 .

46. Alberti , K.G. , Zimmet , P. and Shaw , J. 'Metabolic Syndrome – a new world wide defi nition. A consensus statement from the International Diabetes Federation' , Diabet Med 2006 , 23 , 469 – 80 .

47. Sunström , J. , Vallhagen , E. , Risérus , U. , Byberg , L. , Zethelius , B. , Berne , C. , Lind , L. and Ingelsson , E. 'Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components' , Diab Care , 2006 , 29 , 1673 – 4 .

48. Guize , L. , Tomas , F. , Pannier , B. , Bean , K. , Jego , B. and Benetos , A. 'All-Cause mortality associated with specifi c combinations of the metabolic syndrome according to recent defi nitions' , Diab Care , 2007 , 30 , 2381 – 7 .

49. Sone , H. , Tanaka , S. , Limuro , S. , Oida , K. , Yamasaki , Y. , Oikawa , S. , Ishibashi , S. , Katayama , S. , Ito , H. , Ohashi , Y. , Akanuma , Y. and Yamada , N. 'Components of the metabolic syndrome and their components as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved defi nition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS)' , J Atheroscler Thromb , 2009 , 16 , 380 – 7 .

50. Keys , A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease , Harvard University Press , Cambridge, MA , 1980 .

51. Hegsted , D.M. , Ansman , L.M. , Johnson , J.A. and Dallal , G.E. 'Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data' , Am J Clin Nutr , 1993 , 57 , 875 – 83 .

52. Hayes , K.C. and Khosla , P. 'Dietary fatty acids thesholds and cholesterolaemia' , FASEB J , 1992 , 6 , 2600 – 7 .

53. Department of Health . Nutritional Aspects of Cardiovascular Disease. Report of the Cardiovascular Review Group Committee on Medical Aspects of Food Policy . London : HMSO , 1994 . Report on Health and Social Subjects 46 .

54. Henderson , L. , Gregory , J. and Irving , K. ' The Dietary and Nutritional Survey of British Adults: A Survey of the Dietary Behaviour, Nutritional Status and Blood Pressure of Adults aged 19 to 64 living in Great Britain ' , Offi ce of Population Census and Surveys, Social Survey Division , London , HMSO , 2003 .

55. de Longeril , L.M. , Salen , P. , Martin , J.L. , Monjaud , I. , Delaye , J. and Mamelle , N. 'Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Heart Study' . Circulation , 1999 , 99 , 779 – 85 .

56. Mensink , R.P. and Katan , M.B. 'Effect of dietary trans fatty acids in high density and low density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects' , N Eng J Med , 1990 , 323 , 439 – 45 . 196 Functional foods © Woodhead Publishing Limited, 2011

57. SACN Position Statement . 'Update on trans fatty acids and health' . TSO (The Stationary Offi ce) , 2007 .

58. Dyberg , J. and Bang , H.O. 'Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos' , Lancet , 1979 , 2 , 433 – 5 .

59. Burr , M.L , Fehily , A.M. , Gilbert , J.F. et al. 'Effects of changes of fat, fi sh and fi bre intakes on frequency of myocardial infarctions: DART Study' , Lancet , 1989 , 2 , 757 – 62 . 60. GISSI . 'Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico' , Lancet , 1999 , 354 , 447 – 55 .

61. Siscovick , D.S. , Raghunathan , T.E. , King , I. and Weinman , S. 'Dietary intake and cell membrane levels of long chain n -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest' , J Am Med Assoc , 1996 , 274 , 1363 – 7 .

62. De Deckere , E.A.M. , Korver , O. , Verschuren , P.M. and Katan , M.B. 'Health aspects of fi sh and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin' , Eur J Clin Nutr , 1998 , 52 , 749 – 53 .

63. SACN ‘Advice on fi sh consumption: benefi ts and risks’ , TSO (The Stationary Offi ce) , 2004 .

64. EEC Scientifi c Committee for Food , Reference Nutrient Intakes for the European Connumity , Brussels, EC , 1992 .

65. Mensink , R.P. and Katan , M.B. ‘Effects of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high density lipoproteins in healthy men and women’ , Lancet , 1987 , 1 , 122 – 5 .

66. Grundy , S.M. ‘Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol’ , N Eng J Med , 1986 , 314 , 745 – 8 .

67. Barclay , A.W. , Petocz , P. and Millan-Price , J. ‘Glycaemic index, glycaemic load and chronic disease risk – a meta analysis of observational studies’ , Am J Clin Nutr , 2008 , 87 , 627 – 37 .

68. Morris , J.N. , Marr , J.W. and Clayton , D.G. ‘Diet and heart: a postscript’ , BMJ , 1977 , 2 , 1307 – 14 .

69. Kushi , L.H. , Lew , R.A. , Stare , F.J. et al. ‘Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart Study’ , N Eng J Med , 1985 , 312 , 811 – 18 . 70. Pereira , M.A. , O’Reilly , E. , Augustson , K. et al. ‘Dietary fi bre and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies’ , Arch Intern Med , 2004 , 164 , 370 – 6 . 71. Slavin , J.L. , Savarino , V. , Paredes-Diaz , A. and Fotopoulos , G. ‘A review of the role of soluble fi ber in health with specifi c relevance to wheat dextrin’ , J Intern Med Res , 2009 , 37 , 1 – 17 .

72. Seal , C.J. ‘Wholegrain and CVD’ , Proc Nutr Soc , 2006 , 65 , 24 – 34 .

73. Elliot , P. , Dyer , A. and Stamler , J. ‘Correcting for regression dilution in INTERSALT’ , Lancet , 1993 , 342 , 1123 .

74. Law , M.R. , Frost , C.D. and Wald , N.J. ‘By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I–III – Analysis of observational data among populations’ , BMJ , 1991 , 302 , 811 – 24 .

75. Sacks , F.M. , Svetkey , L.P. , Vollmer , W.M. , Appel , L.J. , Bray , G.A. , Harsha , D. , Obarzanek , E. , Conlin , P.R. , Miller , E.R. , Simons-Morton , D.G. , Karanja , N. and Lin , P.H. ‘Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertention (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group’ , New Eng J Med , 2001 , 344 , 3 – 10 .

76. SACN . ‘Salt and health’ , TSO (The Stationary Offi ce) . 2003

77. Corrao , G. , Rubbiati , L. and Bagnardi , V. ‘Alcohol and coronary heart disease: a metaanalysis’ , Addiction , 2000 , 95 , 1505 – 23 .

78. Foster , R.K. and Marriott , H.E. ‘Alcohol consumption in the new millennium – weighing up the risks and benefi ts for our health’ , BNF Nutr Bull , 2006 , 31 , 286 – 331 . Functional foods and coronary heart disease 197 © Woodhead Publishing Limited, 2011

79. Gaziano , J.M. , Buring , J.E. , Breslow , J.L. , Goldhaber , S.Z. , Rosner , B. , Vandenburgh , M. , Williet , W.C. and Hennekens , C.H. 'Moderate alcohol intake, increased levels of high density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction' , New Eng J Med , 1993 , 329 , 1829 – 34 .

80. Law , M. and Wald , N. 'Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation' , BMJ , 1999 , 318 , 1471 – 80 .

81. Mann , G.V. and Spoerry , A. 'Studies of a surfactant and cholesteramia in the Maasai' , Am J Clin Nutr , 1974 , 27 , 464 – 9 .

82. Mann , G.V. 'A factor in yoghurt which lowers cholesteremia in man' , Atherosclerosis , 1977 , 26 , 335 – 40

83. Howard , A.N. and Marks , J. 'Effect of milk products on serum-cholesterol' , Lancet , 1979 , II , 957 .

84. Hepner , G. , Fried , R. , St Jeor , S. , Fusetti , L. and Morin , R. 'Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk' , Am J Clin Nutr , 1979 , 32 , 19 – 24 .

85. Sessions , V.A. , Lovegrove , J.A. , Dean , T.S. , Williams , C.M. , Sanders , T.A.B. , Macdonald , I. and Salter , A. 'The effects of a new fermented milk product on plasma cholesterol and apolipoprotein B concentrations in middle aged men and women' , Proc Nutr Soc , 1997 , 56 , 120A .

86. Thompson , L.U. , Jenkins , D.J.A. , Amer , V. , Reichert , R. , Jenkins , A. and Kamulsky , J. 'The effect of fermented and unfermented milks on serum cholesterol' , Am J Clin Nutr , 1982 , 36 , 1106 – 11 .

87. Massey , L.K. 'Effect of changing milk and yogurt consumption on human nutrient intake and serum lipoproteins' , J Dairy Sci , 1984 , 67 , 255 – 62 .

88. McNamara , D.J. , Lowell , A.E. and Sabb , J.E. 'Effect of yogurt intake on plasma lipid and lipoprotein levels in normolipidemic males' , Atherosclerois , 1989 , 79 , 167 – 71 .

89. St Onge , M.-P. , Farnworth , E.R. , Savard , T. , Chabot , D. , Mafu , A. and Jones , P.J.H. 'Kefi r consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial' , BMC Complementary and Alternative Med , 2002 , 2 , 1 – 6 .

90. Jaspers , D.A. , Massey , L.K. and Luedecke , L.O. 'Effect of consuming yogurts prepared with thress culture strains on human serum lipoproteins' , J Food Sci 1984 , 49 , 1178 – 81 .

91. Xiao , J.Z. , Kondo , S. , Takahashi , N. , Miyaji , K. , Oshida , K. , Hiramatsu , A. , Iwatsuki , K. , Kokubo , S. and Hosono , A. 'Effects of milk products fermented by Bifi dobacterium Longum on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers' , J Dairy Sci , 2003 , 86 , 2452 – 61 .

92. Ataie-Jafari , A. , Larijani , B. , Alavi Majid , H. and Tahbaz , F. 'Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt

in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects' , Ann Nutr Metab , 2009 , 54 , 22 – 7 .

93. de Roos , N.M. , Schouten , G. and Katan , M.B. 'Yoghurt enriched with lactobacillus acidophilus does not lower blood lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels' , Eur J Clin Nutr , 1999 , 53 , 277 – 80 .

94. Anderson , J.W. and Gilliland , S.E. 'Effects of fermented milk (yoghurt) containing Lactobacillus Acidophilus L1 on serum cholesterol in hypercholesterolaemic humans' , J Am Coll Nutr , 1999 , 18 , 43 – 50 .

95. Agerbaek , M. , Gerdes , L.U. and Richelsen , B. 'Hypocholesterolaemic effects of a new product in healthy middle-aged men' , Eur J Clin Nutr , 1995 , 49 , 346 – 52 .

96. Richelsen , B. , Kristensen , K. and Pedersen , S.B. 'Long-term (6 months) effect of a new fermented milk product on the level of plasma lipoproteins-a placebo-controlled and double blind study' , Eur J Clin Nutr , 1996 , 50 , 811 – 15 .

97. Bertolami , M.C. 'Evaluation of the effects of a new fermented milk product (Gaio) on primary hypercholesterolemia' , Eur J Clin Nutr , 1999 , 53 , 97 – 101 .

98. Rossouw , J.E. , Burger , E.-M. , Van Der Vyver , P. and Ferreira , J.J. 'The effect of skim milk yoghurt, and full cream milk on human serum lipids' , Am J Clin Nutr , 1981 , 34 , 351 – 6 . 198 Functional foods © Woodhead Publishing Limited, 2011

99. Agerholm-Larsen , L. , Raben , A. , Haulrik , N. , Hansen , A.S.A. , Manders , M. and Astrup , A. 'Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases' , Eur J Clin Nutr , 2000 , 54 , 288 – 97 .

100. Rossi , E.A. , Vendramini , R.C. , Carlos , I.Z. , de Oliveira , M.G. and de Valdez , G.F. 'Effect of a new fermented soy milk product on serum lipid levels in normocholesterolemic adult men' , Arch Latinoam Nutr , 2003 , 53 , 47 – 51 .

101. Larkin , T.A. , Astheimer , L.B. and Price , W.E. 'Dietary combination of soy with prebiotic or prebiotic food signifi cantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects' , Eur J Clin Nutr , 2009 , 63 , 238 – 45 .

102. Karlsson , C. , Ahrne , S. , Molin , G. , Berggren , A. , Palmquist , I. , Fredrikson , G.N. and Jeppsson , B. 'Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial' , Atherosclerosis , 2010 , 208 , 228 – 33 .

103. Steinberg , F. , Guthrie , N. , Villablanca , A. , Kumar , K. and Murray , M. 'Soy protein with isofl avones has favourable effects on endothelial

function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women' , Am J Clin Nutr , 2003 , 78 , 123 – 30 .

104. Hall , W.L. , Vafeiadou , K. , Hallund , J. , et al. . 'Soy-isofl avone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production' , Am J Clin Nutr 2006 , 83 , 592 – 600 .

105. Potter , P. 'Soy protein and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy' , Nutr Rev , 1998 , 56 , 231 – 5 .

Bölüm 8

ÇÜRÜK TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Emel GÜRMAN[1]
Gül YILDIZ TELATAR[2]

1 Arş. Gör. Dt. Emel GÜRMAN, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0587-747X
2 Doç. Dr. Gül YILDIZ TELATAR, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-5137-9282

Giriş

Diş çürüğü ,başlangıçta klinik olarak gözlenmesi zor ilerlediğinde şiddetli ağrı ve hatta diş kayıplarına neden olabilen, kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalıktır (Zero, 1999). Erken teşhis edilen çürük lezyonlarının koruyucu önlemler ile ilerlemesi durdurulabilir. Böylece çürük aktivitesi yüksek hastalarda demineralize alanlar belirlenip daha da ilerlemesi önlenebilir (Gomez et al., 2013). Erken teşhis edilmediğinde çürüğün meydana getirdiği yıkımın tamiri güçleşmekte ve yüksek maliyetli restorasyon ihtiyacı oluşmaktadır.

Çürüğün teşhis edilmesi,

1. Toplumdaki bireylerin tedavi ihtiyaçlarının belirlenmesi,

2. Çürük ilerleyişi açısından risk grubunda bulunan bireylerin tayin edilmesi,

3. Koruyucu yöntemler ve noninvaziv tedavi yaklaşımlarının uygulanması,

4. Hastaların doğru bir şekilde aydınlatılıp uygun bir tedaviye yönlendirilmesi,

5. Halk sağlığı ve sağlık hizmetlerinin planlaması açısından önem taşımaktadır (Oya et al.).

Çürük teşhisinde klinik muayenenin önemi oldukça önemlidir. Ancak, dişlerin yapısal özellikleri ve çenedeki pozisyonlarından dolayı klinik muayene ile çürüğün erken dönemde teşhis edilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Günümüzde, çürüğü teşhis edebilmek amacıyla birçok farklı cihaz ve yöntem kullanılmaktadır. Bu cihaz ve yöntemlerin yeterlilikleri konusunda tartışmalar olmasına rağmen, çürüğün erken dönemde doğru olarak teşhisinde yarar sağlar.

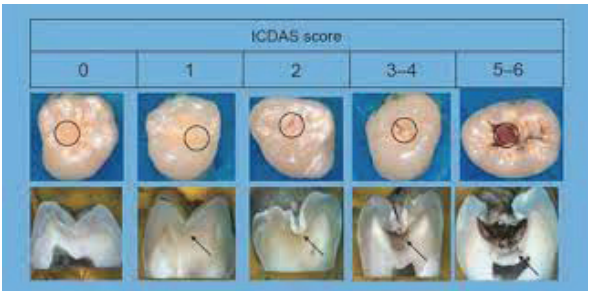
1. GELENEKSEL YÖNTEMLER

GÖRSEL MUAYENE

En yaygın olarak kullanılan teşhis yöntemi görsel muayenedir. Bu yöntemde; ayna ve sond kullanılarak diş yüzeyleri muayene edilir(-Neuhaus et al., 2009) (Oya et al., 1997). Bu yöntemin etkili olabilmesi için aydınlatmanın iyi ve diş yüzeylerinin kuru olması gereklidir. Künt uçlu sond kullanılmalı ve diş yüzeyine kendi ağırlığından fazla basınç uygulanmamalıdır. Sivri uçlu sond kullanımının çürük lezyonunun ilerlemesine ve mikroorganizmaların daha derinlere yayılımına neden olabileceği bildirilmiştir (Betrisey et al., 2014).

Çürük teşhisinde dünya çapında bilinen ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün onayladığı DMF indeksi kullanılmaktadır. Fakat bu indeksle kaviteleşmiş lezyonlar teşhis edilebilmektedir. Kaviteleşmemiş çürük lezyonlarının teşhis edilebilmesi için, Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemi (In-ternational Caries Detection and Assessment System,ICDAS) oluşturulmuştur (Ismail et al., 2007) (Altarakemah et al., 2013). ICDAS, minimal çürük lezyonundan derin çürük lezyonuna kadar teşhis edebilmektedir (Gugnani et al., 2011).

ICDAS'a göre çürük derinliği 0-6 arasında skorlanmaktadır (Ismail et al., 2007). Histolojik olarak da bu skorlarla çürük derinliği arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (Ekstrand et al., 2011) .



ICDAS klinik kodlarının histolojik açıdan doğrulanması (Pitts & Ekstrand, 2013)

ICDAS üzerinde yenilikler yapılarak ICDAS II geliştirilmiştir.

CDAS II, klinik pratiğinde doğru kararlar alınmasını ve epidemiyolojik çalışmaların kolay olmasını sağlamaktadır (Altarakemah et al., 2013).

ICDAS II skorları

(A). Skor (0): Sağlıklı diş yüzeyi

(B). Skor (1): Minede gözlenen ilk değişiklikler

(C). Skor (2): Minede gözlenen belirgin değişiklikler

(D). Skor (3): Gözle görülen lokalize mine harabiyeti

(E). Skor (4): Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü

(F). Skor (5): Dentinde gözlenen belirgin kavitasyon

(G). Skor (6): Dentinde gözlenen geniş kavitasyon (Pitts, 2011)

Yapılan bir in vitro çalışmada, çekilmiş 20 daimi dişin aproksimalindeki çürüğün teşhisinde geleneksel radyografi, ICDAS II, dijital radyografi ve bilgisayarlı mikro tomografi yöntemleri kullanılmıştır. ICDAS II'nin sensitifliği bilgisayarlı mikro tomografi ve radyografik tanı yöntemlerine göre yüksek bulunurken, spesifitesi düşük bulunmuştur. ICDAS II aproksimal yüzeydeki başlangıç lezyonlarını erken dönemde teşhis edebilirken, dijital ve geleneksel radyografiler arasında fark olmadığı görülmüştür (Mitropoulos et al., 2010).

Başka bir çalışmada ise, başlangıç çürüğü olan 64 daimi diş lazer floresans ve ICDAS II ile gözlemlenmiş ve çürüğün teşhisinde bu yöntemlerin ayrı ayrı etkili oldukları ancak beraber kullanıldıklarında daha net sonuç verdikleri öğrenilmiştir (Iranzo-Cortés et al., 2017).

RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Çürük teşhisinde radyografinin amacı görsel muayeneyi desteklemektir. Mineral kaybı olan mine ve dentinden X ışınları geçebildiğinden çürüğün derinliği hakkında fikir edinilebilmektedir. Fakat çürük lezyonunun sınırlarının belirlenmesinde kesin sonuçlar veremeyebilir (Wenzel et al., 1991). Çünkü radyografide mineyle sınırlı bir lezyon histolojik olarak incelendiğinde dentinde olduğu ortaya çıkmıştır (Kidd & Fejerskov, 2003).

2. ÇÜRÜK TESPİT BOYALARI

Çürük teşhisini kolaylaştırmak amacıyla çürük tespit boyalarının kullanılması önerilmiştir. Çürük tespit boyaları, boya ve genellikle propilen glikolden oluşan solvent birleşimini içermektedir. Propilen glikol içerisindeki %0,5 bazik fuksini Fusayama ve ark. çürük tespit boyası olarak kullanmış ve enfekte dentini sağlıklı dentinden ayırt edebildiklerini bildirilmişlerdir (Fusayama & Terachima, 1972) (Fusayama et al., 1993). Yüksek molekül ağırlıklı solventler düşük molekül ağırlıklı olanlara göre daha derine penetre olabildiğinden polipropilen glikol içinde %1 acid red içeren bir çürük tespit boyası hazırlanmıştır. Rutin boyalardan farklı olarak yüksek molekül ağırlıklı solventin dentin tübüllerine fazla penetrasyonu engellenerek, dentinin gereksiz yere uzaklaştırılmasını önlediği savunulmaktadır (Hosoya et al., 2007). Bu boyaların kullanımı ve faydalarına yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bakteri yerine demineralize organik matriksi boyadıkları için bu boyaların dikkatli kullanılmaları önerilmiştir (Ansari et al., 1999).

3. GELİŞTİRİLMİŞ GÖRSEL TEKNİKLER

Fiber Optik Transilüminasyon (FOTI) ve Dijital Fiber Optik Transilüminasyon Yöntemi (DIFOTI)

Bu yöntemde, fiber optik uç kullanılarak yoğun bir ışık kaynağından çıkan görünür ışık,reflektör ışığı kapatılarak bukkal yüzeyinden dişe uygulanır. Dişten yansıyan ışığın oluşturduğu gölge alanlar incelenir (Kidd & Fejerskov, 2003). Amaç çürük dokunun ışığı soğurma ve yansıtma özelliklerinin sağlam diş dokusundan farklı olmasına dayanır. Karanlık izlenen alanlar çürük bölgeleridir. Mine çatlaklarının belirlenmesinde de bu yöntemin başarılı olduğu gözlemlenmiştir (Angmar-Månsson & ten Bosch, 1993).

FOTI yönteminin çürük teşhisini belirlemedeki hassasiyetini arttırmak amacıyla Dijital Fiber Optik Transilluminasyon yöntemi (DIFOTI) geliştirilmiştir. Film kullanımına gerek duymaması, iyonize radyasyon bulundurmaması, belirlenemeyen başlangıç lezyonlarının teşhisinde yüksek hassasiyet gösterme,verilerin depolanmasına olanak sağlama gibi üstünlükleri vardır. Fakat çürük teşhisinde görsel muayene ve radyografiyle kullanılmasının daha başarılı olacağı bildirilmiştir (Schneiderman et al., 1997).

4. FLORESAN TEKNİKLER

LAZER FLORESANS YÖNTEMİ

Güncel çürük teşhis yöntemleri arasında en çok tercih edilen Lazer floresans yöntemidir. Sağlam ve çürük diş sert dokularının floresans özelliklerindeki farklılıkları ölçmektir (Jablonski-Momeni et al., 2014). Demineralizasyon ve çürük oluşumu ile diş sert dokularının optik özellikleri değişerek ürük dokuların floresans özellikleri daha yüksek değerlere ulaşmaktadır.Bu şekilde çalışan DIAGNOdent (KaVo, Bieberach, Almanya) cihazı bulunmaktadır. 655 nm dalga boyunda kırmızı ışık diş yüzeyine gönderilmektedir. Enfekte dentindeki bakteriyel metabolitlerce emilip , cihazın dijital ekranında görüntülenmektedir. 0 ile 99 arasında değişen çürüğün derinliğiyle doğru orantılı bir skor elde edilir (Lussi & Hellwig, 2006) (Alkurt & Bala, 2007) .

Cihazın bazı özellikleri değiştirilerek aynı prensipte çalışan DIAGNOdent Pen cihazı üretilmiştir. Fissürlere ve ara yüzeylere kolay ulaşabilmek için başlığın çapı küçültülüp dönme hareketi yapması sağlanmıştır (Huth et al., 2008). Cihazın tekrarlayan ölçümlerde farklı sonuçlar alınabilmesi en büyük dezavantajıdır.

FLORESANS KAMERA YÖNTEMİ

Bir diğer teşhis yöntemi floresans kamera yöntemidir. Bu yöntemin çalışma prensibine uyan VistaProof (Dürr Dental, Bietgheim-Bissinge, Al-

manya) cihazı örnek gösterilebilir. 405 nm dalga boyunda mavi ışık diş yüzeyine gönderilerek bir veri elde edilir.Bu veri, optik bir lens ve CCD sensor aracılığıyla bilgisayara aktarılarak diş yüzeyinin görüntüsü elde edilir. Sağlam ve çürük diş yüzeyinden emilen floresans ışık miktarına göre 0-3 arasında değişen bir skor elde edilmektedir. Dentin çürükleri 2 ve üzeri bir skor olarak gözlemlenmektedir. Sağlıklı diş dokusu yeşil, çürükten etkilenen bölgeler ise kırmızı otoflorasans görüntü göstermektedir (Jablonski-Momeni et al., 2011).

5. KAMERA VE FLORESAN TEKNİKLERİN KOMBİNASYONU KANTİTATİF IŞIK FLORESANS YÖNTEMİ (QLF)

Kantitatif Işık Floresan, lazer floresan yöntemindeki lazer yerine ışık kullanımıyla geliştirilmiştir . Demineralizasyon nedeniyle değişen diş sert dokularının floresans özelliğini ölçmektedir. 488 nm dalga boylu mavi-yeşil ışık oluşturan argon lazer ve 404 nm dalga boylu mavi ışık oluşturan bir optik filtreleme sistemi kullanılmaktadır.

Çürüğün ölçümü ışığın saçılmasıyla diş çürüğünde oluşan mineral kaybının ilişkisi kullanılarak yapılmaktadır. Otofloresan, sağlam diş dokusunda yeşil görünürken demineralize bölgelerde floresan miktarı azaldığı için çürük dokusu karanlık bölgeler halinde gözlenmektedir (Karlsson, 2010).

QLF hipoplazi,anatomik özellikler ve çürük arasındaki farkı ayırt edemediğinden klinik muayene ile desteklenmesi gerekmektedir (Tam & McComb, 2001). Görüntüleri bilgisayara kaydetme özelliğinden dolayı farklı zamanlarda tekrarlanabilen ölçümler yapılarak lezyonun boyutu hakkında bilgi elde edilebilir (Korkut et al., 2011).

6.ELEKTRİKSEL İLETKENLİK ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Sağlıklı ve demineralize dokularının elektriksel geçirgenliğini inceleyen bir teşhis yöntemidir. Sağlıklı diş dokularının yalıtkanlığı yüksektir , fakat yoğunluğu demineralizasyonla azalır ve iletkenlikleri artar. Bu yöntem nem varlığı, dişin ısısı ve çevredeki ışık gibi birçok faktörden etkilenmektedir .(Ricketts et al., 1996) Okluzal yüzeydeki hassasiyetinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Ashley et al., 1998). Ancak, ara yüz çürüklerinin tespiti için yapılan araştırmalar in vitro çalışmalar ile sınırlı kalmıştır (Huysmans et al., 1996).

7.ALTERNATİF AKIM EMPEDANS SPEKTROSKOPİ YÖNTEMİ

Alternatif akım empedans spektroskopi yöntemi, düşük voltajlı akımın diş yüzeyine uygulanması ve mineral yoğunluğunun değişimini değerlendirilmesine göre çalışmaktadır (Huysmans et al., 1996). Ağız içeri-

sinde görülemeyen başlangıç mine lezyonlarının ve mine ile kaplı dentin çürüklerinin daha doğru tespit edilmesine yardımcı olacağı bildirilmiştir. Mine tabakası boyunca lezyonun büyüklüğü ve gelişimi ölçümler farklı zamanlarda tekrarlanarak gözlemlenebilir. Kavitasyon oluşmamış çürüklerin teşhisinde ICDAS 'a göre bu yöntemin kullanılabileceği bildirilmiştir (Pitts et al., 2008). Yöntem ortam koşullarından ve ilgili dişin durumundan etkilenebileceği için diş yüzeyleri kuru olmalı, plak ve diş taşı gibi artıklardan uzaklaştırılmış olmalıdır(BALA & AKGÜL, 2015; Mortensen et al., 2014) .Bu çalışma prensibine uygun CariScan Pro (CarieScan Ltd, Dundee, İskoçya) adlı bir cihaz vardır. Şarj edilebilir ve taşınabilir özellikte bir cihazdır. Elektrik iletiminin sağlanması için ağıza yerleştirilen dudak kancası ve uç kısmında yoğunlaşmış sensörler vardır. Sensör, 3 - 5 saniye arasında dişe uygulanır.

Cihaz üzerinde uygulama sonrasında 0-100 arasında değişen bir sayısal değer ve yeşil, sarı, kırmızı LED ışık kaynaklı renk piramidi oluşmaktadır. Çürüğün ilerlemesine göre renk değişimi gözlenmektedir. Renk piramidinde, 0-50 arası yeşil sarı, 51-90 arası sarı kırmızı ve 91-100 arası kırmızı renk oluşmaktadır. Bu yöntemin mevcut teşhis yöntemlerine yardımcı olmak için kullanılması önerilmektedir. Fakat aproksimal yüzey ve kök çürüklerini teşhis edememe, süt dişlerinde kullanılamama, sekonder çürüklerin ayırt edilememesi gibi olumsuz özellikleri bulunmaktadır.

8.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ YÖNTEMİ

Yüksek çözünürlüklü optik görüntüleme yöntemi olan Optik koherens tomografi, biyolojik yapıların kesitsel görüntülerini ve morfolojik olarak derinliklerini inceler. Kullanılan ışığın dalga boyuna göre yüzeyden birkaç milimetre derinlikte görüntü sağlanır (Huang et al., 1991). Yöntemin yüzey altında oluşan defektleri ve çürük lezyonları görüntülemedeki etkinliği birden çok çalışmada incelenmiştir. Dentin çürüğünün teşhisinde başarısız,başlangıç kök çürüklerinde başarılı bulunmuştur. Kök kırıklarının teşhis edilmesine , demineralize dentin ile sağlıklı dentin ve sementtin ayırt edilmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir (Manesh et al., 2008; Shemesh et al., 2008).

9.ULTRASONİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ (ULTRASONOGRAFİ)

Bu yöntem yüksek frekanslı ses dalgalarıyla çalışarak dişlerin görüntülenmesi ve çürük lezyonlarının teşhisi amacıyla kullanılmıştır. Dokular üzerinde ses dalgalarının etkisi birbirinden farklıdır.Bu durum dokuların farklı akustik özelliklere sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle çürük dokular sağlıklı dokulardan farklı akustik özelliğe sahiptir. Doğru teşhis yapılabilmesi için başlık mine dokusuna direkt ve tam olarak temas etmelidir. Diş yüzeyine tam temasın sağlanamaması, başlığın büyük olma-

sı ve yüzeyel lezyonlardaki demineralizasyonun teşhis edilememesi gibi durumlardan ötürü pratikte kullanımı yetersiz kalmıştır (Ng et al., 1988).

10.MİKRO BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ YÖNTEMİ (Micro-BT)

Bu yöntemde, yüksek çözünürlükte kesitsel görüntüler ile dişin üç boyutlu görüntüsü elde edilmektedir. Kesitsel görüntüler ile radyografide karşılaşılan görüntü çakışması (süperpozisyon) sorunu ile karşılaşılmamaktadır (Kamburoğlu et al., 2011).

Bu yöntem kullanılarak yapılan teşhiste kesitsel görüntüler sayesinde çürüğün yeri ve genişliğinin tespitinde daha doğru sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Swain & Xue, 2009).

SONUÇ

Diş çürüğünün erken dönemde ve doğru teşhisi, maliyeti yüksek tedavilerin yapılmasını ve daha komplike hale gelmesini engellemektedir. Ayrıca bu tedavilere ayırılan bütçenin azalmasını da sağlamaktadır. Güncel yöntem ve cihazların kullanıldığı birden fazla çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda teşhis yöntemlerinin tek başına değerlendirilmesinin yerine geleneksel çürük teşhis yöntemleriyle birlikte kullanımlarının daha verimli ve başarılı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

Alkurt, M. T., & Bala, O. (2007). Çürük teşhisinde lazer enerjisi kullanılması. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *24*(2), 125-130.

Altarakemah, Y., Al-Sane, M., Lim, S., Kingman, A., & Ismail, A. I. (2013). A new approach to reliability assessment of dental caries examinations. *Community Dent Oral Epidemiol*, *41*(4), 309-316. https://doi.org/10.1111/cdoe.12020

Angmar-Månsson, B., & ten Bosch, J. J. (1993). Advances in methods for diagnosing coronal caries--a review. *Adv Dent Res*, *7*(2), 70-79. https://doi.org/10.1177/08959374930070021801

Ansari, G., Beeley, J., Reid, J., & Foye, R. (1999). Caries detector dyes—an in vitro assessment of some new compounds. *Journal of oral rehabilitation*, *26*(6), 453-458.

Ashley, P. F., Blinkhorn, A. S., & Davies, R. M. (1998). Occlusal caries diagnosis: an in vitro histological validation of the Electronic Caries Monitor (ECM) and other methods. *J Dent*, *26*(2), 83-88. https://doi.org/10.1016/s0300-5712(97)00007-9

BALA, O., & AKGÜL, S. (2015). *Başlangıç okluzal çürük lezyonlarında farklı teşhis yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi* Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü].

Betrisey, E., Rizcalla, N., Krejci, I., & Ardu, S. (2014). Caries diagnosis using light fluorescence devices: VistaProof and DIAGNOdent. *Odontology*, *102*(2), 330-335. https://doi.org/10.1007/s10266-013-0105-6

Ekstrand, K. R., Luna, L. E., Promisiero, L., Cortes, A., Cuevas, S., Reyes, J. F., Torres, C. E., & Martignon, S. (2011). The reliability and accuracy of two methods for proximal caries detection and depth on directly visible proximal surfaces: an in vitro study. *Caries Res*, *45*(2), 93-99. https://doi.org/10.1159/000324439

Fusayama, T., & Terachima, S. (1972). Differentiation of two layers of carious dentin by staining. *J Dent Res*, *51*(3), 866. https://doi.org/10.1177/00220345720510032601

Fusayama, T., Yamada, T., & Inokoshi, S. (1993). 'The use of a caries detector dye during cavity preparation'. *Br Dent J*, *175*(9), 312-313. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4808312

Gomez, J., Zakian, C., Salsone, S., Pinto, S. C., Taylor, A., Pretty, I. A., & Ellwood, R. (2013). In vitro performance of different methods in detecting occlusal caries lesions. *J Dent*, *41*(2), 180-186. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.11.003

Gugnani, N., Pandit, I. K., Srivastava, N., Gupta, M., & Sharma, M. (2011). International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): A New

Concept. *Int J Clin Pediatr Dent*, *4*(2), 93-100. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1089

Hosoya, Y., Taguchi, T., & Tay, F. R. (2007). Evaluation of a new caries detecting dye for primary and permanent carious dentin. *J Dent*, *35*(2), 137-143. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2006.06.004

Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., & et al. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, *254*(5035), 1178-1181. https://doi.org/10.1126/science.1957169

Huth, K. C., Neuhaus, K. W., Gygax, M., Bücher, K., Crispin, A., Paschos, E., Hickel, R., & Lussi, A. (2008). Clinical performance of a new laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions in permanent molars. *J Dent*, *36*(12), 1033-1040. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.08.013

Huysmans, M. C., Longbottom, C., Pitts, N. B., Los, P., & Bruce, P. G. (1996). Impedance spectroscopy of teeth with and without approximal caries lesions--an in vitro study. *J Dent Res*, *75*(11), 1871-1878. https://doi.org/10.1177/00220345960750110901

Iranzo-Cortés, J. E., Terzic, S., Montiel-Company, J. M., & Almerich-Silla, J. M. (2017). Diagnostic validity of ICDAS and DIAGNOdent combined: an in vitro study in pre-cavitated lesions. *Lasers Med Sci*, *32*(3), 543-548. https://doi.org/10.1007/s10103-017-2146-5

Ismail, A. I., Sohn, W., Tellez, M., Amaya, A., Sen, A., Hasson, H., & Pitts, N. B. (2007). The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol*, *35*(3), 170-178. https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00347.x

Jablonski-Momeni, A., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Klein, S. M. (2014). In vivo performance of the VistaProof fluorescence-based camera for detection of occlusal lesions. *Clin Oral Investig*, *18*(7), 1757-1762. https://doi.org/10.1007/s00784-013-1150-9

Jablonski-Momeni, A., Schipper, H. M., Rosen, S. M., Heinzel-Gutenbrunner, M., Roggendorf, M. J., Stoll, R., Stachniss, V., & Pieper, K. (2011). Performance of a fluorescence camera for detection of occlusal caries in vitro. *Odontology*, *99*(1), 55-61. https://doi.org/10.1007/s10266-010-0139-y

Kamburoğlu, K., Kurt, H., Kolsuz, E., Öztaş, B., Tatar, I., & Çelik, H. H. (2011). Occlusal caries depth measurements obtained by five different imaging modalities. *J Digit Imaging*, *24*(5), 804-813. https://doi.org/10.1007/s10278-010-9355-9

Karlsson, L. (2010). Caries Detection Methods Based on Changes in Optical Properties between Healthy and Carious Tissue. *Int J Dent*, *2010*, 270729. https://doi.org/10.1155/2010/270729

Kidd, E. A., & Fejerskov, O. (2003). *Dental caries: The disease and its clinical management*. Blackwell Munksgaard.

Korkut, B., Tagtekin, D. A., & Yanikoglu, F. (2011). Early diagnosis of dental caries and new diagnostic methods: QLF, Diagnodent, Electrical Conductance and Ultrasonic System. *EÜ Dişhek Fak Derg*, *32*(1), 55-67.

Lussi, A., & Hellwig, E. (2006). Performance of a new laser fluorescence device for the detection of occlusal caries in vitro. *J Dent*, *34*(7), 467-471. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2005.11.002

Manesh, S. K., Darling, C. L., & Fried, D. (2008). Imaging natural and artificial demineralization on dentin surfaces with polarization sensitive optical coherence tomography. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, *6843*. https://doi.org/10.1117/12.778788

Mitropoulos, P., Rahiotis, C., Stamatakis, H., & Kakaboura, A. (2010). Diagnostic performance of the visual caries classification system ICDAS II versus radiography and micro-computed tomography for proximal caries detection: an in vitro study. *J Dent*, *38*(11), 859-867. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.07.005

Mortensen, D., Dannemand, K., Twetman, S., & Keller, M. K. (2014). Detection of non-cavitated occlusal caries with impedance spectroscopy and laser fluorescence: an in vitro study. *Open Dent J*, *8*, 28-32. https://doi.org/10.2174/1874210601408010028

Neuhaus, K. W., Ellwood, R., Lussi, A., & Pitts, N. B. (2009). Traditional lesion detection aids. *Monogr Oral Sci*, *21*, 42-51. https://doi.org/10.1159/000224211

Ng, S. Y., Ferguson, M. W., Payne, P. A., & Slater, P. (1988). Ultrasonic studies of unblemished and artificially demineralized enamel in extracted human teeth: a new method for detecting early caries. *J Dent*, *16*(5), 201-209. https://doi.org/10.1016/0300-5712(88)90070-x

Oya, B., Hülya, C., ALTINÖZ, C., ERDEM, M., & GÖRGÜL, G. In vivo olarak okluzal yüzeylerdeki başlangıç çürüklerinin gözle ve bite-wing radyografi ile değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *14*(1-2), 53-58.

Oya, B., Hülya, C., ALTINÖZ, C., Mukadder, C., & GÖRGÜL, G. (1997). Okluzal yüzeylerdeki başlangıç çürüklerinin tanısının gözle, bite-wing radyografi ve stereomikroskop ile değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *14*(1-2), 67-72.

Pitts, N. (2011). Oral Health Assessment Review: Guidance in Brief. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. In *Oral Health Assessment Review* (pp. 25). Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme.

Pitts, N., Longbottom, C., Hall, A., Czajczynska-Waszkiewicz, A., Los, P., Masalski, M., Biecek, P., & Christie, A. (2008). Diagnostic accuracy of an

optimised ac impedance device to aid caries detection and monitoring. *Caries Res*, *42*(3), 211.

Pitts, N. B., & Ekstrand, K. R. (2013). International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS) - methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries. *Community Dent Oral Epidemiol*, *41*(1), e41-52. https://doi.org/10.1111/cdoe.12025

Ricketts, D. N., Kidd, E. A., Liepins, P. J., & Wilson, R. F. (1996). Histological validation of electrical resistance measurements in the diagnosis of occlusal caries. *Caries Res*, *30*(2), 148-155. https://doi.org/10.1159/000262152

Schneiderman, A., Elbaum, M., Shultz, T., Keem, S., Greenebaum, M., & Driller, J. (1997). Assessment of dental caries with Digital Imaging Fiber-Optic TransIllumination (DIFOTI): in vitro study. *Caries Res*, *31*(2), 103-110. https://doi.org/10.1159/000262384

Shemesh, H., van Soest, G., Wu, M. K., & Wesselink, P. R. (2008). Diagnosis of vertical root fractures with optical coherence tomography. *J Endod*, *34*(6), 739-742. https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.03.013

Swain, M. V., & Xue, J. (2009). State of the art of Micro-CT applications in dental research. *Int J Oral Sci*, *1*(4), 177-188. https://doi.org/10.4248/ijos09031

Tam, L. E., & McComb, D. (2001). Diagnosis of occlusal caries: Part II. Recent diagnostic technologies. *J Can Dent Assoc*, *67*(8), 459-463.

Wenzel, A., Hintze, H., Mikkelsen, L., & Mouyen, F. (1991). Radiographic detection of occlusal caries in noncavitated teeth. A comparison of conventional film radiographs, digitized film radiographs, and RadioVisioGraphy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, *72*(5), 621-626. https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90504-6

Zero, D. T. (1999). Dental caries process. *Dent Clin North Am*, *43*(4), 635-664. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553248

Bölüm 9

ZİHİNSEL ENGELLİ ÇOCUĞA SAHİP AİLELERİN YAŞADIĞI SORUNLAR

Serpil ÖZBAŞ[1]
Sıddıka ERSOY[2]
Fatma Gül TURAN[3]
Şükran ÖZKAHRAMAN[4]

1 Dr. Öğr. Üyesi Serpil ÖZBAŞ/ Süleyman Demirel Üniversitesi/ 0000-0003-3658-8806
2 Dr. Öğr. Üyesi Sıddıka ERSOY/ Süleyman Demirel Üniversitesi/ 0000-0001-8094-8042
3 Hemşire Fatma Gül TURAN/ Süleyman Demirel Üniversitesi/ 0000-0003-1656-4225
4 Prof. Dr. Şükran ÖZKAHRAMAN/ Süleyman Demirel Üniversitesi/ 0000-0001-7286-6477

Giriş

Zihinsel engellilik, birden fazla sosyal ve pratik becerilerin yerine getirilmesinde eksiklikle birlikte hem zihinsel fonksiyonlarda hem de uyum sağlayıcı davranışlarda belirli bir sınırlılıkla kendini gösteren bir engeldir. Zihinsel fonksiyona, entelektüel işleyiş de denir. Zihinsel kapasiteyi ölçmek için kullanılan IQ testinde 70-75 arası entellektüel işlevsellikte bir sınırlandırma olduğunu göstermektedir. Uyarlanabilir davranışlar, günlük yaşamda öğrenilip uygulanan sosyal, kavramsal ve pratik becerilerilerdir. Olası bir engel durumunda bu becerilerde eksiklik meydana gelmektedir (AAIDD, 2021).

Zihinsel engellilik veya zihinsel gelişimsel engellilik, dünya üzerinde en çok karşımıza çıkan nörogelişimsel bozukluklardan biridir. Bireyin okul hayatını ve yetişkinliğe geçiş evresini de içine alarak ortaya çıkan ciddi anlama bozukluğudur. Günlük yaşama uyumda azalma vardır. Soyut ve karmaşık bilgileri anlamada zorlanma da eşlik etmektedir (Des Portes, 2020).

Zihinsel engelli kişilerin ebeveynliği mali, tıbbi, teknik ve ahlaki olmakla birlikte birçok soruna yol açabilmektedir. Bu sorunla karşılaşan aileler, bakım veren kişiler, profesyoneller için son derece endişe vericidir. Bu aileler için endişe verici durumun görülme sıklığı da böylece son derece anlam kazanmış olmaktadır (Kandel, Morad, Vardi & Merrick, 2005). Bu endişe verici durum Covid salgınıyla problemlerin daha fazla artmasına sebebiyet verebilmektedir. Tüm dünyada milyonlarca kişinin ölümüne sebep olan Covid, zihinsel engelli çocukların bakıcılarında aşırı strese maruz kalmalarına, gerginlik yaşamalarına, depresyon katsayılarında artmasına sebebiyet vermiştir. Bu durum zihinsel engelli çocuk içinde kaygı oluşturan bir konu olabilmektedir (Dhiman vd., 2020).

Türkiye'de 2019 Eylül verilerine bakıldığında zihinsel engelli bireylerin sayısı, engelli sağlık raporu almak için hastaneye başvurmamış, devletle temasa geçmemiş bireyler hariç 509.113 kişidir. Nüfusa göre oranı alındığında ise % 20,5 belirlenmiştir.(Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni, 2019) 2021 Kasım verilerine göre ise zihinsel engelli kişi sayısı, engelli sağlık raporu almak için hastaneye başvurmamış, devletle temasa geçmemiş bireyler hariç 385.313 kişidir. Zihinsel engelli kişilerin toplam nüfusa göre oranına bakıldığında % 17,07 olarak belirlenmiştir. Nüfusun önemli bir kısmının zihinsel engelli bireylerden oluştuğu görülmüştür. Bu verilere göre Türkiye'de zihinsel engelli bireylerin sayısında bir azalma olduğu ortaya koyulmuştur.(Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni, 2021)

Zihinsel Engelli Birey ve Çocukların Özellikleri

Zihinsel engelli bireyler ve çocukların bağışıklık sistemlerinin zayıf olmasından dolayı hastalıklara sık yakalanma olasılıkları yüksektir. Zi-

hinsel engelli çocuklar büyürken birtakım gelişimsel gerilikleri meydana gelmektedir. Geç yürüme, dik oturma, ince motor kasların gelişimi gibi davranışlara daha geç başlayabilirler. Saldırganlık gibi yıkıcı davranışlar gösterebilirler. Bu tür davranışların zihinsel engelli çocukların cinsiyeti üzerindeki etkisi çalışmalara konu olmuş ve tartışılmaktadır. Zihinsel engelli çocuklar diğer arkadaşlarına göre daha geç problemleri çözerler ve anlarlar. Sosyal ilişkilerinde arkadaşlarıyla iletişim problemleri çekebilirler. Okulda uyarının daha az olmasından kaynaklı okuldan öğrendikleri bilgileri günlük hayatta uygulamaya koyamazlar. Dikkatleri dağınıktır. Kolay bir şekilde motive olamazlar. Bu yüzden başkalarının yardımına ihtiyaç duymaktadırlar. Bu durumda özellikle zihinsel engelli çocuğa sahip ailelere büyük sorumluluklar düşmektedir.

Zihinsel yetersizlikte dahil birçok engel türü sadece engeli olan kişiyi değil aynı zamanda birlikte yaşadığı ve ortak paylaşımlarda bulunduğu ailesini de ilgilendirmekte ve etkilemektedir (Kagan ve Başgöze, 2020; Einfeld et al., 2010).

Zihinsel Engelli Çocuk ve Ailesi

Aile toplumun en küçük yapı taşı olup anne, baba ve çocuklardan oluşmaktadır. Toplumun geleceği olarak görülen çocukların toplumumuzdaki yeri çok önemlidir. Aileye yeni katılan çocuklar aileye yeni umut, yeni hayaller ve yeni sevinçler verir. Ailede zihinsel engeli bulunan bir çocuğun doğumuyla aile üyeleri endişe, üzüntü, hayal kırıklığı, yetersizlik hissetmektedirler. Zihinsel engelli bir çocuğa sahip olmak ailede birtakım rollerin ve sorumlulukların artması anlamına gelmektedir. Sadece zihinsel engelli çocuğu olan aileler değil çocuğun engel türü ne olursa olsun ailede birçok sorunu da beraber getirmektedir. Bu sorunlarda ailenin işlevselliğinde bir bozulmaya ve ailenin yükünde de bir artmaya sebebiyet vermektedir. Oluşan sorunlar psikolojik, sosyal, finansal, yönetim, fiziksel bakım ve sağlık sorunlarıdır (Aslan A, 2017).

Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerin Yaşadığı Sorunlar

Fiziksel bakım sorunları

Zihinsel engelli çocuğu olan anneler toplumdaki diğer rollerinden vazgeçmektedir ve daha az sosyal yaşama geçmektedir. Ergun ve Ertem (2012)'in yaptığı çalışmada zihinsel engelli çocuklara bakım veren annelerin en çok zorluk çektiği sorunlar arasında fiziksel bakım(banyo yapma, giyinme, soyunma, taşınma vb.) gelmektedir (Ergün ve Ertem, 2012).

Zihinsel engelli çocuğu olan annelerde, yapılan bir diğer araştırma kapsamında %45,5'i çocuğun tedavisi sırasında yaşanan sorunları olduğunu belirtmiştir. %41, 8'inin de çocuğun engeli hakkında gerçekleştirdiği davranışlarını kontrol etmede de zorluk yaşamaktadırlar. Fiziksel bakım

sırasında çocuğun davranışlarını kontrol edemeyen anne, bakıma erken son verebilir veya yanlış uygulamalara sebebiyet verebilmektedir (Özsoy, Özkahraman ve Çallı, 2006).

Sosyal, kültürel sorunlar

Genel bir değerlendirmeye göre engeli bulunan çocukların anne ve babalarının alışkanlıkları benzerlik göstermektedir. Annelerin sosyo-kültürel özellikleri incelendiğinde kendilerine zaman ayıramadıkları, basılı yayınları okuyamadıkları, kişisel gelişim için çeşitli etkinliklere katılamadıkları ve sosyalleşemedikleri görülmüştür. Ebeveynler engeli olan çocuklarıyla farklı mekanlara gidemediklerini, genellikle aynı çevre etrafında kaldıklarını belirtilmişlerdir (Çitil ve Doğan, 2019).

Caicedo, (2014) yaptığı bir çalışmada ise özel gereksinim ihtiyacı duyan çocukların aileleri ile beş ay boyunca ayda bir kere bir araya gelerek, ailenin sağlığı, ailenin işlevselliği ve bakım yükü hakkında bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda ebeveynlerin fiziksel aktiviteleri hakkında; uyanırken zorluk çektikleri, sevdikleri işleri bile yapmak istemedikleri, ev işlerini de yaparken zorlandıkları belirtilmiştir. Ailelerde genel bir yorgunluk söz konusu olduğu görülmüştür. Sosyal olarak; kendilerini başkalarından izole edilmiş hissettiklerini, diğer insanların aile durumlarını anlayamadıklarını belirtmişlerdir.

Ekonomik sorunlar

Özellikle zihinsel engelli çocuklara sahip olan aileler çocuklarına ömür boyu devam eden bir bakım vermek zorundadırlar. Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin büyük bir kısmı da ekonomik sorunlarını nasıl çözeceğini de bilmemekte ve çaresizlik duygusunu yaşamaktadırlar. (Işıkhan, 2005). Çocuklarıyla sürekli ilgilenmek zorunda olan bu aileler tam zamanlı işlerde çalışamamakta ve mecburen yarı zamanlı işlere girmektedirler. Yetersizliği olan çocuklarının birtakım araç ve aletlere ihtiyaçları doğmaktadır. Bu ihtiyaçlara cevap vermek ekonomik olarak aileye zora sokmaktadır (Kaner, 2004).

Zihinsel engelli çocuğu olan anne ve babalar ekonomik yük yaşamaktadırlar. (Sivrikaya ve Tekinarslan, 2013). Engeli olan çocuğun ebeveynlerinin kendi ailelerinden maddi yardım ve bilgilendirme desteği görmemektedir. Ailelerin neredeyse yarısı kendi ailelerinden hiç yardım almadıklarını dile getirmişleridir (Çitil ve Doğan, 2019).

Literatüre bakıldığında zihinsel engeli olan çocukların bakımını ve sorumluluğunu daha çok annelerin aldığından dolayı babalarla yapılan çalışmalar sınırlı sayıda kalmıştır ki babanın gelir durumuna bakılan bir çalışmada zihinsel engelli çocuğu olan babaların gelir düzeyi düşükse davranışsal ve psikolojik sorunları olan çocuklarıyla daha zayıf ilişkiler geliş-

tirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (Langley et al.,2020; Langley, Totsika & Hastings, 2020).

Zihinsel Sorunlar

Zihinsel engelli çocuğu olan ebeveynler görevlerini yetirememekten ve hatırlamaları gereken bilgileri unutmaktan korku duymaktadır. Çocukların ilaç tedavilerinin yan etkileri hakkında kaygılanmakta ve çocuklarının gelecekleri hakkında endişe duymakta ve umutsuz ve hüsrana uğramış hissetmektedirler (Caicedo, 2014).

Zihinsel engelli çocukların annelerinin normal gelişim gösteren çocukların annelerine göre konuşma, yönlendirme yapma olasılıkları düşük; problem çözme becerileri daha zayıf olduğu problem çözmede daha fazla zorluk yaşadığı görülmüştür. Her iki gruptaki annelerin yönlendirmeler dışında, problem çözerken benzer duygulanım göstermişlerdir. Eğitim seviyesi düşük olan zihinsel engelli çocuğu olan annelerin algıladıkları aile işlevleri de düşüktür (Wieland, Green, Ellingsen & Baker, 2014).

Psikolojik sorunlar

Özel eğitim gereksinim ihtiyacı duyan ve engeli olan çocukların ebeveynlerinin Covid'le beraber ruh sağlıklarında görülen bir değişim mevcuttur. Özellikle endişe ve korku katsayılarında yükselme görülmüştür daha düşük derecelerde ise sıkıntılarında artma, ruh hallerinde bir düşme ve kaygılanmalarında da bir artış olduğu belirtilmiştir.(Asbury, Fox , Deniz, Code & Toseeb, 2020)

Zihinsel veya fiziksel engelli çocuğu olan aileler, sürecin başında yoğun kabullenememe, suçluluk, hayal kırıklıklarıyla başa çıkmak zorunda kalmaktadır ve bu süreçteki zorluklarda araştırmalara konu olmuştur. DSÖ Dünya Ruh Sağlığı (WMH) anketleri ile 19 farklı ülkede zihinsel ve fiziksel engelli çocuğa sahip ailelerden veriler toplanmıştır. %23,3-27,1'i psikolojik sıkıntılar çekmektedir. %6,0-17,2'si ise utanma duygusunu yaşadığını dile getirmiştir. Böylece yoğun yaşanılan bu duygular aile içinde psikolojik olarak yük olmaktadır (Viana et al., 2013).

Engelli çocuğu olan ailelerde anne ve babadaki psikolojik yük birden fazla etkenin bir araya gelmesiyle oluşur. Bu etkenler anne ve babanın strese, kaygıya maruz kalmasına ve ne kadar etkilenmelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bilgin (2012)'nin yaptığı çalışmada, ağır ve orta düzeyde zihinsel engelli çocuğa sahip 69 anne 42 baba toplam da 111 ebeveynin katıldığı bir çalışmada; anneler babalara göre daha fazla kaygı ve depresyon yaşamaktadırlar (Bilgin, 2012). Zihinsel engelli çocuğu olan annenin, evdeki artan yükleri ve sorumluluklarından sebeple normal gelişim gösteren çocuğu olan annelere göre de daha düşük benlik saygısını sahip olduğu da görülmüştür (Sarı ve Başbakkal, 2008).

Eğitimsel sorunlar

Engeli olan çocukların aileleri devletten çocuklarıyla ilgili sırasıyla ders kalitesinin arttırılması, iş imkanı, öğretmen sayısının arttırılmasını istemişlerdir. Verilen isteklerden görülüyor ki ders kalitesi ve öğretmen sayısında bir yetersizlik söz konusudur (Yazar, 2021).

Kardeş sorunları

Zihinsel engelli çocuk ve ailelerin sorunları üzerine yapılan çalışmalar çok sayıda olsa da ailede ki kardeşlerin çalışmaların içine dahil edilmediği görülmüştür. Normal gelişim gösteren kardeşi de çalışmalara dahil eden çalışmalarda özellikle babaların normal çocuklara gösterdikleri davranışların çocuklar üzerinde çok etkili olduğu görülmüştür. Normal gelişim gösteren kardeşler özellikle kendilerine ağır gelecek sorumluluklar verildiğinde, zihinsel engelli kardeşlerinin gelecekleri hakkında kaygılanabilir ve strese girebilirler (Çan ve Aslan, 2010).

Yönetim sorunları

Zihinsel engelli çocuğa sahip olan ailelerin yaşadığı sorunlar birçok faktöre göre değişkenlik göstermektedir. Ailelerin bu faktörlere göre de şekil almaya çalışması ve bu sorunları da yönetmeyi bilmesi gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada ise zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin yaşadığı sorunları yönetemedikleri görülmüştür. Çalışma sonuçlarında zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin, çocuğunun olumsuz davranışlarını kontrol etmeyi, çocuğu, eşiyle ve çevresiyle olan iletişimini yönetemedikleri, mental retardasyonlu olan çocuğun ayrıca kardeşleriyle anlaşamamasını da yönetemedikleri görülmüştür (Lafçı, Öztunç ve Alparslan, 2014).

Toplumsal sorunlar

Tanı öncesi ve sonrasında, aileler durumu kabul edememiş, toplumdan kendilerini soyutlamış, konuşmada zorluk yaşamışlardır. Dışlanmak, anlaşılamamak, hastanelerde yaşanan çeşitli sorunlar gibi sıkıntılı süreçlerden geçmişlerdir.

Evde yaşadıkları zorluklara bakıldığında, engeli olan çocukların ailesi daha çok bağırma ve sinirlenme davranışı göstermişlerdir. Sonrasında takıntılı davranışlarda bulunma, sabırlı olamama, uyku problemleri gibi sorunlarla karşılaşmışlardır. Dışarıda yaşadıkları zorluklar ise, engelli çocuğu olan aileler toplumun bakışlardan rahatsız olmaktadırlar. Engeli bulunan çocuklarının hareketli olmasından dolayı toplumda sorun yaşamakta ve aileler yalnız bir yere gidememektedirler. Yalnız yapılan spor ve aktivitelere de zaman ayıramamaktadırlar (Yazar, 2021).

Sosyal destek sorunları

Engelli çocuklar üzerinde yapılan genel bir araştırmada engelli çocuğa sahip ailelerinin büyük bir çoğunluğunun eğitim seviyesinin düşük, köy veya kasabada yaşadığı görülmektedir. Ailelerin ailesinden, sosyal yardım kuruluşlarından belediye gibi resmi kurumlardan da herhangi bir destek almadığı da belirlenmiştir. Ailelerin içinden sadece beşte birinin evde bakım ücreti aldığı görülmüştür (Doğan ve Çitil, 2019).

Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerde Stres

Stres, bireyin herhangi bir iç ve dış uyarılarla karşılaştığında kendisiyle ve çevresiyle ilişkisi sonucu ortaya çıkan; minimum ve normal seviyede kişinin değişimi ve gelişimi için olumlu bir uyaranken aşırı olması durumunda kişiyi bedensel ve zihinsel olarak yıpratan bir süreçtir.

Engelli bir çocuğun doğumu hem aile de hem de akrabalarında stres sorunu yaratacak bir durum olmuştur. Sadece stres değil ailelerde stresle birlikte kaygı, ümitsizlik, kendilerini suçlama gibi duyguları da hissetmişlerdir. Ailenin bu stres düzeyini etkileyen birden çok faktör bulunmuştur (Kaytez, Duruaalp ve Kadan, 2015).

Kaytez, Durualp ve Kadan (2015) engelli bir çocuğu olan ailelerin eğitim seviyelerinin artmasıyla ailedeki stres seviyesinde de bir artma olabileceğini bildirmiştir. Engelli çocuğun yaşı küçüldükçe de stres düzeyi artmıştır. Çocuğun doğumundan sonra tanısı konulmasıyla ilk 3 yılda stres düzeyi en yüksek seviyeyi görmüştür. Fakat çocuğun cinsiyetiyle, medeni durumu, çalışma durumu, çocuk sayısıyla stres düzeyiyle bir ilişkisi bulunamamıştır. Uğuz, Toros, İnanç, ve Çolakkadıoğlu (2004)'nun yaptığı çalışmada da paralel bir sonuç elde edilmiş; engel tanısı doğumdan sonra ilk 3 yılda konan çocuğu bulunan ailelerinin stres düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ayrıca lise mezunu engelli 4-5 yaş arasında da yüksek seyretmiştir ve de engelli çocuğu olan annelerin normal çocuğu olanlara göre de daha yüksek stres daha yüksek depresyon ve anksiyete oranları bulunmuştur.

Emerson, Robertson and Wood (2007) yaptığı çalışmada Kaytez vd. (2015)'nin ele aldığı engelli çocuğun cinsiyet faktörünün ailede ki stres düzeyleri sonuçlarından farklı olarak; erkek zihinsel engelli çocuğu olan annelerin stres düzeylerinin çocuğu kız olanlardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Eğitilebilir zihinsel engelli çocuğu olan babaların stres düzeyini etkileyen faktörler arasında ise babanın herhangi bir sosyal güvencesinin olmaması, çalışmaması bir işinin olmaması stresi arttırmaktadır. Babanın maddi imkânlara sahip olmasıyla dışarıdan artan sosyal destekle ailede ki stresi azaltan faktörlerden biri olarak sayılabilmektedir (Güneysucu, 2010).

Zihinsel engelli çocuğa sahip olan babaların stres seviyesi çocuklarının engel düzeyinin artmasıyla artmaktadır ve çocuklarının engeli hakkında deneyim sahibi olmaya başladıkça da stres seviyeler düşmektedir. Yapılan çalışma da çocuğun zihinsel engel düzeyi(orta-yüksek) ve babanın stres puanlarına göre bakıldığında ağır zihinsel engelli çocuğu olan babanın daha fazla stres olduğu görülmüştür ve babaların deneyimleri arttıkça da stres düzeyleri azalmıştır. Stresle baş etme metodlarına bakıldığında da en çok problem odaklı daha sonra üçte bir oranında da duygusal odaklı strateji geliştirmişler bunlar; uzman- kurum desteği, kabullenme, problem çözme ve yadsımadır (Eren ve Doğan, 2020).

Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerde anne ve babanın evlilik uyumu stres yaratan bir diğer faktördür. 6-12 yaş arası zihinsel engelli çocuğu ile normal çocuğu olan ailelerle yapılan bir çalışmada evlilik uyumu düştükçe stres düzeyinin de yükseldiği görülmüştür (Köksal ve Kabasakal, 2012).

Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerde Kaygı

Kaygı, çevreden gelen uyarı ile başlar ve uyarının artarak devam etmesiyle kişide gerginlik hissinin oluşmasıdır. Durumluk kaygısı, kişide korku ve gerginlikle birlikte oluşan o anki duygu durumunu tanımlar. Sürekli kaygı kavramı ise kişide durumluk kaygısı oluşur ve bu duruma tepki vermesi yatkınlığıdır.

Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin kaygı düzeyi birçok faktöre göre değişkenlik göstermektedir. Bu faktörlerden biri toplumdan topluma fark gösteren kişiye verilen rol kavramı diğeri ise ailenin gelir durumu sayılabilmektedir. Bir çalışmada zihinsel engelli çocuğa sahip ailelerde, annelerin kaygı düzeyi babalara göre daha yüksek çıkmıştır ve gelir durumu yüksek olan ailelerin düşük olan ailelere göre kaygı düzeyi daha fazla olduğu görülmüştür (Avşaroğlu, 2012).

Coşkun ve Akkaş'ın (2009) engelli çocuğu olan annelerin sürekli kaygı düzeylerine ve sosyal destek ihtiyaçlarına bakmak için yaptığı çalışmada annelerin kaygı düzeyleri yüksek çıkmıştır ve yaş arttıkça da kendisi öldüğünde çocuğuna ne olacağını düşünmesinden dolayı sürekli kaygı düzeyi artmıştır. Diğer taraftan annenin eğitim durumu ve gelir düzeyi arttıkça da ailenin kaygı düzeyi azalmaktadır. Engelli çocuğun kız ya da erkek oluşu da anneler için bir farklılık oluşturmamıştır (Coşkun ve Akkaş, 2009).

Zihinsel engelli çocuğu olan ailenin durumluk kaygı düzeyine bakılan bir çalışmada gelecek kaygısı olan ailelerin, gelecek kaygısı olmayan ailelere göre durumluk kaygı puanları daha düşük çıkmıştır. Fakat gelecek kaygısı olan ailelerin ayrıca problem çözme yeteneklerinin daha iyi olduğu anlaşılmıştır (Keskin, Bilge, Engin ve Dülgerler, 2010).

Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerde Tükenmişlik

Birey herhangi bir dış uyarıyla uyarıldıktan sonra, uyarıyı stres faktörü olarak değerlendirir bu durumdan kurtulmak için gerekli olan mücadeleyi vermeye ve yeniden uyum sağlamaya çalışır. Bu direniş aşamasından sonra uyaran şiddetli ve kişi uzun süre stres faktörüne maruz kalırsa tükenme dönemine girmiş olur (Arı, S ve Bal, Ç. 2008). Tükenmişlik yaşayan bireylerin karmaşık duygulanım yaşadıkları için davranış bozuklukları görülmüştür. Bazı araştırma sonuçları tükenmişliğin bir hastalık şekli olduğunu ortaya koymuştur. Tükenmişlik yaşayan kişi aile bireylerini etkiler. Evde gergin, sinirli, üzgün ve psikolojik olarakta yorgun hissedeceklerdir. Bu durumda aile üyeleri arasında tartışma ve kavgalar görülebilir. Aile üyeleri boşanmaya kadar gidebilir. Tükenmişliği etkileyen birçok bireysel faktöre bağlı değişiklik gösterir. Bu bireysel faktörler arasında; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, sosyal destek, kişilik, gelir durumu yer alır.

İleri yaştaki kişilerin deneyimlerinin fazla olması ve problem çözme becerilerinin daha yüksek olmasından dolayı tükenmişliğe karşı daha dirençli olmuşlardır (İnalı, 2012).

Cinsiyet üzerine yapılan genel tükenmişliğe bakan araştırmalar tutarsızlık göstermişlerdir. Fakat zihinsel engelli çocuğu olan ailelerde yapılan araştırmalar tutarlı sonuçlar koymuştur. Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerde annelerin tükenmişlik düzeyleri babalara göre daha fazladır (Duygun ve Sezgin, 2003). Yine benzer bir sonuç elde edilmiş bir diğer çalışma da engelli çocuğu olan toplam 160 anne ve babadan oluşan örneklemde; annelerin tükenmişlik düzeyleri babalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Sünbül, Kurnaz ve Apaydın, 2016).

Çocuğun Zihinsel engellilik derecesine göre de ailedeki tükenmişlik, farklılık göstermiş ve sonucunda da engel derecesinin artmasıyla tükenmişlik düzeyleri de artış göstermektedir. Ailenin sahip olduğu eğitime göre ise ailenin ilkokul mezunu olması ortaokul ve lise mezunu olanlara göre kıyasla tükenmişlikleri yüksektir (Cin, Aydin ve Ari, 2017).

Bu sonucu destekleyen bir diğer çalışmada zihinsel engelli çocuğu olan annelerin gelir düzeyi en az olan ailelerin tükenmişliği en yüksek bulunmuştur (Mutlu, 2015).

Zihinsel engelli çocuğu olan ailelere verilen stres yönetimi eğitim programları, annelere grup rehberliği programları, ailelerin kaygı ve umutsuz seviyelerini azaltmak amacıyla verilen psikolojik destek programları sonunda stres, kaygı ve umutsuz düzeylerinde azalma olmuştur (Güler ve Çapri, 2018).

Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerde Yaşam Doyumu

Yaşam doyumu; kişinin iş hayatında, boş vakitlerinde veya herhangi bir aktivite sırasında genel olarak kendine ayırdığı çeşitli zaman dilimlerinde yaşamına gösterdiği tutumdur. Bir başka deyişle kişideki istek veya gereksinimlerinin karşılanması, temel biyolojik ihtiyaçlarının karşılanması ve sevgi gibi ruhsal ihtiyaçlarının giderilmesi sonucu organizmada dengenin sağlanabilmesi durumudur. Yaşam doyumu birçok faktör üzerinde etkili ve değişkenlik göstermektedir.

Engelli bireylere sahip anne babaların yaşam doyumu ve umut düzeyi, normal çocuklara sahip olanlara göre düşük olabilmektedir. Engel türü, ailenin sahip olduğu çocuğun fiziksel veya zihinsel engelli oluşu ailedeki yaşam doyumunu etkilemektedir.

Annenin eğitim düzeyinin yaşam doyumu üzerinde bir etkisi yokken babanın eğitim düzeyi arttıkça yaşam doyumunun da artmaktadır. Aileye engelli bir bireyin doğumuyla ilkokul mezunu çalışmayan anneler çocukların bakımıyla daha çok ilgilenmekte ve babalarda zamanının büyük çoğunluğunu çalışarak geçirmektedir. Babanın gelir düzeyine bakılan çalışmalarda ise gelir düzeyi arttıkça yaşam doyumunun arttığı görülmüştür. Yaş gruplarına 20-35, 36-50, 50 ve üzeri şeklinde ayrılarak yapılan çalışmada, yaş grupları arasında engelli bir çocuğa sahip annelerin yaşam doyumları arasında bir farklılık yokken babaların yaşam doyumları, gelecekle ilgili duygu ve beklentileri 50 yaş ve üzerinde daha yüksektir. Engelli çocuğun yaşı arttıkça da annenin ve babanın problem çözme becerileri ve stratejilerinin azaldığı görülmüştür (Akandere, Acar ve Baştuğ, 2009; Yelseli ve Şener, 2021; Sarıkaya, 2011).

Ailede oluşan sorun ve gereksinimlere daha çok iyimser davranan, olaylara olumlu yönde bakan ailelerin yaşam doyumu daha düşük çıkmıştır (Avşaroğlu ve Okutan, 2018).

Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Ailelerde Yaşam Kalitesi

Zihinsel yetersizliğe sahip çocukları olan ailelerin yaşam kalitesi normal gelişimi olan çocukların ailesine göre düşüktür ve zihinsel engelli çocukları olan ailelerin yaşanılan sorunlar ve karşılaşılan problemler sonucunda ailenin yaşam kalitesi olumsuz etkilenmekte ve yaşam kaliteleri düşmektedir. Engelli çocuğu olan ailelerin yaşam kalitesi de birçok faktöre göre değişkenlik göstermektedir. Bunlar; çocuğun engel durumu(hafif, orta, ağır), ailenin gelir durumu, tükenmişlik düzeyi, çalışma zamanları(-tam zamanlı, yarı zamanlı), ailenin dindarlık, maneviyat düzeyi, eğitim düzeyi, çocuklarının aldığı sosyal destek, ulaşımlarına bağlı olarak burada yaşanılan sorunlar ailenin yaşam kalitesini düşürmektedir (Gülsün, 2021; Gülsün ve Cavkaytar, 2021).

Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerde görülüyor ki annenin sağlık durumu babalara göre daha kötü durumdadır. Engelli çocukların annelerinde yüksek derecede anksiyete ve depresyon düzeyleri hem kendi yaşam kalitesini hem de evle ve çocukla ilgilenen kişi olan annenin olması doğrudan ailenin de yaşam kalitesinin düşmesi anlamına gelmektedir. Bu durumda babanın ve normal gelişim gösteren kardeşlerin anneye yardım etmesi ailenin yaşam kalitesini arttırır (Lima-Rodríguez, Baena-Ariza, Domínguez-Sánchez & Lima-Serrano, 2018; Canarslan ve Ahmetoğlu, 2015).

Zihinsel yetersizliğe sahip çocukları olan babaların yaşam kalitesi normal gelişim gösteren çocuğu olanlara göre daha düşükken anneler arasında bir fark görülmemiştir. Bu durumda babaların yaşam kalitesi üzerinde durulması gereken konulardan biridir (Karaduman ve Parlar, 2020).

Sonuç ve Öneriler

Zihinsel engelli çocukları olan ailelerin diğer ailelere göre daha fazla dezavantaja sahiptirler. Bu ailelerin ekonomik, sosyal, psikolojik ve toplumsal sorunları daha detaylı göz önüne alınmalıdır. Sadece zihinsel engelli çocukların ihtiyaçlarına değil ailelerin sorunlarına ve ihtiyaçlarına yönelik destek hizmetlerinin verilmesi gerekmektedir (Emerson, 2003).

Zihinsel engelli çocuğu olan anne ve babaların karşılaştığı sorunları nasıl çözdükleri de çok önemlidir. Yaşadığı sorunların çözümüne yönelik bilgisinin olması sorunlar karşısında zorluk yaşamamasına sebep olacaktır fakat zihinsel engelli çocuğu olan ebeveynlerin gereksinim ihtiyaçları oldukça fazladır. Birinci sırada da bilgi gereksinimi gelmektedir. Kimi becerileri nasıl yerine getireceğini bilemeyen ailelerin bilgi gereksinimi karşılanmalıdır. İkinci sırada zihinsel engelli çocuğu olan ebeveynlerin maddi gereksinim duyduğu görülmüştür. Aileler çocuklarının özel araçlarının alınması konusunda ve özel eğitim kurumlarına gitmesi için maddi imkanlarının yeterli olmadığını savunmaktadırlar. Üçüncü sırada aileler çocuklarının engeli hakkında çevreye açıklama gereksinimi duymaktadır (Kumcağız, Bozkurt ve Kurtoğlu, 2018). Dördüncü sırada ise genel destek ve toplumsal hizmet gelmektedir. Bu kategoride aileler çalışmaya gittiği zaman çocuklarını bırakabilecek bir kurum yuva ve bakımevi bulamadığını ve bakıcı bulmakta zorlandıklarını ifade etmişlerdir ve aile içindeki olan problemleri paylaşabilecek birine gereksinim duymaktadırlar.

Aile gereksinimlerini belirleyen bir araç (AGBA) çalışması ilk olarak Sucuoğlu(1995) tarafından yapılmıştır. Ağır ve orta düzeyde zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin gereksinimlerini belirlemek için uyarlanarak (AGBA) nın 29 faktörlük güvenirlik çalışması incelenmiştir. Değişen ve gelişen Türkiye şartlarında (AGBA) nın geçerlik ve güvenirliğinin yeniden yapılmalı, anne baba ayrı olarakta bakılmalı ve değerlendirilmelidir (Cavkaytar, Ardıç ve Aksoy, 2014; akt. Sucuoğlu, 1995).

Zihinsel yetersizliği olan çocukların ailesi yoğun stres, kaygı ve tükenmişlik yaşamakta ve bu durumla karşılaşan aileye verilen sosyal destek ailenin duygusal, fiziksel ve psikolojik olarak yükünün azalmasına yardımcı olur. Hem çocuğa hem de ailesine verilen sosyal destek arttırılmalıdır (Sivrikaya ve Tekinarslan, 2013). Özellikle anneler psikolojik sorunlarla daha çok karşılaşmaktadırlar. Zihinsel yetersizliğe sahip çocukların annelerine verilen sosyal desteğin ve onun yanında psikolojik desteğe gereksinimleri de göz önüne alınmalı ve bir uzman yardımı almalıdır (Şengül ve Baykan, 2013).

Hafif ve sınırda zihinsel engelli çocuklar ve aileleri üzerinde davranışı dışa vurmak için birlikte güçlü durma etkinliği üzerine yapılan çalışmalar gösteriyor ki bilişsel davranışçı tedavi ve ebeveyn yönetim eğitimi çocukların saldırganlık gibi dışsallaştırma problemleri ve olumlu ebeveynlik üzerinde olumlu yanıtlar vermiştir (Schuiringa, van Nieuwenhuijzen, Orobio de Castro & Matthys, 2015); Schuiringa, Van Nieuwenhuijzen, De Castro, Lochman & Matthys, 2017).

Engelli çocukları olan ailelere ve çocuğun bakımıyla ilgilenen bakıcıya ailenin gereksinimi ve sorunlarıyla nasıl baş etmesi üzerine eğitimler verilmelidir. Yapılan çalışmalarda da ailelere verilen eğitimler sonucu ailelerde stres, anksiyete, tükenmişlik düzeylerinde ve yaşam doyumlarında ciddi ölçülerde bir azalma meydana gelmiştir (Bilge vd. 2014: 618; Bilgin & Gözüm, 2009).

Zihinsel engellilik ömür boyu devam eden bir süreç olması nedeniyle, zihinsel engelli çocuk ve ailesi için yaşamları boyunca sorunlarla karşılaşmak ve baş edebilmek güç bir durumdur. Ailenin gereksinimlerinin ve sorumluluklarının artması kaçınılmaz bir hal almaktadır. Zihinsel engelli çocukların ve ailelerinin iyi ve tam bir şekilde değerlendirilmesi ve değerlendirme sonucuna göre de ailenin sorunlarına zamanında müdahale etmek son derece önem arz etmektedir. Değişen ve güncellenen Türkiye şartlarında normal çocuklu ailelerin ihtiyaçları bir değişime uğrarken zihinsel engelli çocukların aileleride farklı sorun ve ihtiyaçlara maruz kalabilirler. Bu değişen sorun ve ihtiyaçlar araştırılmalı ve sorgulanmalıdır. Ailelerin sorunları özel danışanlar tarafından taranmalı, çözüm planı yapılmalı, değerlendirilmeli ve kontrol altına alınmalıdır.

KAYNAKLAR

Akandere, M., Meryem, A., & Baştuğ, G. (2009). Zihinsel ve fiziksel engelli çocuğa sahip anne ve babaların yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerinin incelenmesi. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi,* (22), 23-32.

American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD),(2021) Erişim adresi https://www.aaidd.org/intellectual-disability/definition

Arı, G. S., & Bal, E. Ç. (2008). Tükenmişlik kavramı: Birey ve Örgütler açısından önemi. Yönetim ve Ekonomi: *Celal Bayar Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi,* 15(1), 131-148.

Asbury, K., Fox, L., Deniz, E., Code, A., & Toseeb, U. (2021). How is COVID-19 affecting the mental health of children with special educational needs and disabilities and their families?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(5), 1772-1780.

Aslan Aydın, M. Zihinsel Engelli Bireye Sahip Olan Ebeveynlerin Tükenmişlik Düzeylerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Ticaret Üniversitesi, 2017

Avşaroğlu, S. (2012). Zihinsel Yetersizliğe Sahip Çocuğu Olan Anne-Babaların Kaygı Düzeylerinin İncelenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 9(1), 533-549.

Avşaroğlu, S.,Okutan, H. (2018). Zihin Engelli Çocuğu Olan Ailelerin Yaşam Doyumları, İyimserlik ve Psikolojik Belirti Düzeylerinin İncelenmesi. *Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 7(1), 59-76.

Bilge, A., Buruntekin, F., Demirel, O., Keleş, B., Yalçın, E., Tavukçu, G., Kıray, A., Siviloğlu, T., Bol, S. (2014). Engelli yakınlarına verilen "stresle baş etme ve yaşam doyumunu arttırma" eğitiminin etkinliğinin belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 610-621.

Bilgin S. & Gözüm S. (2009) Reducing Burnout in Mothers with an İntellectually Disabled Child: an Education Programme. *Journal of Advanced Nursing* 65(12),2552–2561.

Bilgin, Ş. (2012). Ağır ve Orta Düzeyde Zihinsel Yetersizliği Olan Çocukların Anne-Babalarının Algıladıkları Sosyal Destek Kaygı ve Depresyon Düzeylerinin İncelenmesi (Master's thesis, Uludağ Üniversitesi).

Caicedo, C. (2014). Families with special needs children: family health, functioning, and care burden. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 20(6), 398-407.

Canarslan, H., & Ahmetoğlu, E. (2015). Engelli Çocuğa Sahip Ailelerin Yaşam Kalitesinin İncelenmesi. *Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 17(1), 13-31.

Cavkaytar, A., Ardıç, A., & Aksoy, V. (2014). Aile Gereksinimlerini Belirleme Aracının Geçerlik ve Güvenirliğinin Güncellenmesi. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi *Özel Eğitim Dergisi*, 15(02), 1-14.

Cin, F. M., Aydin, M. A., & Ari, E. (2017). Zihinsel engelli bireye sahip olan ebeveynlerin tükenmişlik düzeylerinin incelenmesi. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi,* 16(31), 19.

Çan Aslan, Ç (2010). Zihinsel Engelli Çocuğu Olan Anne ve Babaların Psikolojik Belirtileri, Sosyal Destek Algıları ve Stresle Başa Çıkma Tarzlarının Karşılaştırılması (Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü).

Çitil, M. & Doğan, İ. (2019). Engelli Çocuğu Olan Ailelerin Yapısı ve Toplumsal İlişkilerinin Belirlenmesi . *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi* , 19 (43) , 61-108.

Coşkun, Y., & Akkaş, G. (2009). Engelli Çocuğu Olan Annelerin Sürekli Kaygi Düzeyleri ile Sosyal Destek Algilari Arasindaki İlişki. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi,* 10(1), 213-227.

Des Portes, V. (2020). Intellectual Disability. In Handbook of Clinical Neurology (Vol. 174, pp. 113-126).

Dhiman, S., Sahu, P. K., Reed, W. R., Ganesh, G. S., Goyal, R. K., & Jain, S. (2020). Impact of COVID-19 outbreak on mental health and perceived strain among caregivers tending children with special needs. Research in Developmental Disabilities, 107, 103790.

Duygun, T., & Sezgin, N. (2003). Zihinsel Engelli ye Sağlikli Çocuk Annelerinde Stresi, Stres Başaçıkma Tarzlan ve Algilanan Sosyal Desteğin Tükenmişlik Düzeyine Olan Etkisi [Zihinsel Engelli ve Sağlıklı Çocuk Annelerinin Stres Belirtileri, Başa Çıkma Tarzları ve Algılanan Sosyal Desteğin Tükenmişlik Düzeyine Etkileri]. *Türk Psikoloji Dergisi*, 18 (52), 37–52.

Einfeld, S. L., Gray, K. M., Ellis, L. A., Taffe, J., Emerson, E., Tonge, B. J., & Horstead, S. K. (2010). Intellectual disability modifies gender effects on disruptive behaviors. Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities, 3(4), 177-189.

Emerson, E. (2003). Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *Journal of intellectual disability research,* 47(1), 51-58.

Emerson, E., Robertson, J., & Wood, J. (2007). The association between area-level indicators of social deprivation and the emotional and behavioural needs of black and South Asian children with intellectual disabilities in a deprived urban environment. Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 20(5), 420-429.

(''Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni'', 2019) Erişim adresi https://aile.gov.tr/media/17687/bu-lten-eylu-l2019.pdf

(‘’Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni’’, 2021) Erişim adresi https://www.aile.gov.tr/media/95543/eyhgm_istatistik_bulteni_kasim_2021.pdf

Eren, G. & Doğan, U. (2020). Zihinsel Engelli Çocuğa Sahip Babaların Stres Düzeyleri Ve Stresle Başa Çıkma Yöntemlerinin İncelenmesi: Karma Desenli Bir Çalışma . Yıldız Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi , 4(1), 1-21.

Ergün, S., Ertem, G. (2012). Difficulties of mothers living with mentally disabled children. *Journal of The Pakistan Medical Association,* 62(8), 776-780.

Ersoy, A. F., & Buluş, S. (2019). Engelli Çocuğu Olan Annelerde Tükenmişlik: Nitel Bir Çalışma. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 23(3), 764-781.

Güler, M. & Çapri, B. (2019). Grup Rehberliği Programının Engelli Çocuğa Sahip Çalışan Annelerin Mesleki Tükenmişlik, İşle Bütünleşme ve Eş Tükenmişliği Düzeyine Etkisi . *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* , 15 (1) , 28-46.

Gülsün, İ. (2021). Okul Öncesi Dönemde Zihinsel Yetersizliği Olan Çocuk Annelerinin İle Yaşam Kalitesi Algılarının İncelenmesi . *Kesit Akademi Dergisi* , 7 (27) , 134-145 .

Gülsün, İ., & Cavkaytar, A. (2021). Zihinsel Yetersizliği Olan Çocuk Ailelerinin Aile Yaşam Kalitesine İlişkin Sistematik Bir Derleme. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 34(30). Ulusal Özel Eğitim Kongresi Özel Sayısı, 38-83.

Güneysucu, J. (2010). Sosyal-demografik değişkenlere bağlı olarak eğitilebilen zihinsel engelli çocukların babalarının stres düzeyleri ile bu babaların stres düzeyleri arasında araştırma yapılabilir. stresle başa çıkma yeteneği (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Maltepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Hastings, R. P., Totsika, V., Hayden, N. K., Murray, C. A., Jess, M., Langley, E., & Margetson, J. K. (2020). 1000 Families Study, a UK multiwave cohort investigating the well-being of families of children with intellectual disabilities: cohort profile. BMJ open, 10(2), e032919

Kandel, I., Morad, M., Vardi, G., & Merrick, J. (2005). Intellectual disability and parenthood. The ScientificWorld Journal, 5, 50-57.

Işıkhan, V. (2005). Zihinsel engelli çocuğa sahip annelerin psiko-sosyal ve sosyo-ekonomik sorunları. Toplum ve Sosyal Hizmet, 16(2), 35-52

İnalı, Ç. (2012). Zihinsel ve/veya Bedensel Yetersizliği Olan Çocuğa Sahip Annelerin Yaşam Kalitesi ile Tükenmişlik Düzeylerine Anneye Verilen Eğitimin ve Danışmanlığın etkisi/Mental and/or physically disabled children of mothers with the burnout levels of quality of life impact of mother’s education and counseling (Doctoral dissertation).

Kagan, M. & Başgöze, F. (2020). Zihinsel Yetersizliği Olan Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Problem Çözme Becerileri ile Yaşam Doyumlarının İncelenmesi. *OPUS International Journal of Society Researches* , Eğitim ve Toplum Özel sayısı , 5651-5680.

Kaner, S. (2004). Ankara Üniversitesi Akademik Arşiv Sistemi. Engelli Çocukları Olan Anababaların Algıladıkları Stres, Sosyal Destek ve Yaşam Doyumlarının İncelenmesi. Ankara: Erişim adresi https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/68087

Karaduman, H. & Parlar, H. (2020). Gelişimsel Yetersizliğe Sahip Çocuğu Olan ve Normal Gelişim Gösteren Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Aile Yaşam Kalitesi Algılarının İncelenmesi . *İZÜ Eğitim Dergisi* , 2 (3) , 101-121.

Kaytez, N., Durualp, E., & Kadan, G. (2015). Engelli çocuğu olan ailelerin gereksinimlerinin ve stres düzeylerinin incelenmesi. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 197-214.

Keskin, G., Bilge, A., Engin, E., & Dülgerler, Ş. (2010). Zihinsel Engelli Çocuğu Olan Anne-Babaların Kaygı, Anne-Baba Tutumları ve Başa Çıkma Stratejileri Açısından Değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(1), 30-37.

Köksal, G. & Kabasakal, Z. (2012). Zihinsel Engelli Çocukları Olan Ebeveynlerin Yaşamlarında Algıladıkları Stresi Yordayan Faktörlerin İncelenmesi . *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi* , (32) , 71-91.

Kumcağız, H., Bozkurt, Y., Kurtoğlu, E. (2018). Zihinsel Engelli Öğrencilerin Ailelerinin Gereksinimlerinin Belirlenmesi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 1-9.

Lafçı, D., Öztunç, G., & Alparslan, Z. N. (2014). Zihinsel Engelli Çocukların (mental retardasyonlu çocukların) Anne ve Babalarının Yaşadığı Güçlüklerin Belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 723-735.

Langley, E., Totsika, V., & Hastings, R. P. (2020). Psychological well-being of fathers with and without a child with intellectual disability: a population-based study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 64(6), 399-413.

Lima-Rodríguez, J. S., Baena-Ariza, M. T., Domínguez-Sánchez, I., & Lima-Serrano, M. (2018). Intellectual disability in children and teenagers: Influence on family and family health. Systematic review. Enfermería Clínica (English Edition), 28(2), 89-102.

Mutlu, H. (2015). Engelli Çocuğa Sahip Olan Kadınların Tükenmişlik Duyguları ve Evdeki Çocukla İlgili İş Bölümü Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Master's thesis, Hasan Kalyoncu Üniversitesi).

Özsoy, S. A., Özkahraman, Ş., Çallı, F. (2006). Zihinsel Engelli Çocuk Sahibi Ailelerin Yaşadıkları Güçlüklerin İncelenmesi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 9(9), 69-78.

Uğuz, Ş., Toros, F., İnanç, B. Y., & Çolakkadıoğlu, O. (2004). Zihinsel ve/veya Bedensel Engelli Çocukların Annelerinin Anksiyete, Depresyon ve Stres Düzeylerinin Belirlenmesi. Klinik Psikiyatri, 7(1), 42-7.

Viana, M. C., Gruber, M. J., Shahly, V., Alhamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., ... & Kessler, R. C. (2013). Family burden related to mental and physical disorders in the world: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, 115-125.

Sarı, H. Y., Başbakkal, Z. (2008). Zihinsel Yetersiz Çocuğu Olan Aileler İçin Aile Yükü Değerlendirme Ölçeğinin Geliştirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 86-95.

Sarıkaya, S. (2011). Zihinsel Engelli Çocuğu Olan Ebeveynlerin Stresle Başa Çıkma Düzeylerinin ve Yaşam Doyumlarının İncelenmesi (Doctoral Dissertation, DEÜ Eğitim Bilimleri Enstitüsü).

Schuiringa, H., Van Nieuwenhuijzen, M., De Castro, B. O., Lochman, J. E., & Matthys, W. (2017). Effectiveness of an İntervention for Children with Externalizing Behavior and Mild to Borderline İntellectual Disabilities: a Randomized Trial. Cognitive Therapy and Research, 41(2), 237-251.

Schuiringa, H., van Nieuwenhuijzen, M., de Castro, B. O., & Matthys, W. (2015). Parenting and the Parent–Child Relationship in Families of Children with Mild to Borderline İntellectual Disabilities and Externalizing Behavior. Research in Developmental Disabilities, 36, 1-12.

Sivrikaya, T., Tekinarslan, İ. Ç. (2013). Zihinsel Yetersizliği Olan Çocuğa Sahip Annelerde Stres, Sosyal Destek ve Aile Yükü. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 14(02), 17-31.

Solanki, J., Khetan, J., Gupta, S., Tomar, D., & Singh, M. (2015). Oral rehabilitation and management of mentally retarded. *Journal of clinical and diagnostic research*: JCDR, 9(1), ZE01.

Sünbül, A.M., Kurnaz, A., Apaydın, D. (2016, Mayıs). Engelli Bireylerin Ailelerinde Tükenmişlik. ELMIS Uluslararası Özel Eğitim Kongresinde Sunulan Bildiri, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Şengül, S., & Baykan, H. (2013). Zihinsel Engelli Çocukların Annelerinde Depresyon, Anksiyete ve Stresle Başa Çıkma Tutumları. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 14(1), 30-39.

Wieland, N.,.Green, S,. Ellingsen R., and. Baker ,B. L.(2014) Parent–Child Problem Solving in Families of Children with or Without İntellectual Disability. *Journal of Intellectual Disability Research,* 58(1), 17–30.

Yazar, F. B.(2021) Özel Gereksinimli Çocuğu Olan Ebeveynlerin Yaşadığı Zorluklar Hakkındaki Görüşler*, Pearson Journal of Socıal Scıences & Humanıtıes* 6 (11), 107- 122.

Yelseli, Ş., & Şener, Ö. (2021). Zihinsel Engelli Bireyler ile Normal Gelişim Gösteren Bireylerin Annelerinin Yaşam Doyumları ve Umutsuzluk Durumlarının Karşılaştırılması. *Kuram ve Uygulamada Sosyal Bilimler Dergisi,* 5(1), 1-10.

Bölüm 10

SAĞLIK TURİZMİNDE HİZMET KALİTESİ ÖLÇÜM MODELLERİ VE EVRİMİ

Kürşat YURDAKOŞ[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Cumhuriyet Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu, Yönetim ve Organizasyon Bölümü, Sağlık Turizmi İşletmeciliği Programı, Türkiye. ORCID: 0000-0002-1473-5513, yurdakoskursat@gmail.com

1. GİRİŞ

Hizmet kalitesi, müşterilerin bir ürün veya hizmetin genel kalitesine ilişkin geri bildirimi olarak tanımlanmış ve konaklama alanında ciddi bir faktör olarak kabul edilmiştir (Zeithaml, 1988). Çeşitli yönlerini keşfetmek için birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda; hizmet kalitesinin müşterilerin satın alma niyetlerinin önemli bir itici gücü ve müşteri kusurlarını azaltmak için alınan önlemler ile hizmet kalitesi arasında bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (Cronin ve Taylor, 1992). Verilen hizmetlerle ilgili sorunlara hizmet kalitesi çözümlerinin, müşterinin güvenilirlik algısını olumlu yönde etkilediği öne sürülmüştür. Ayrıca hizmet kalitesindeki bir iyileşmenin şirketin finansal rakamları üzerinde olumlu bir etkiye neden olabileceği ancak bu durumun müşteri memnuniyeti ile sağlanabileceği bildirilmiştir (Young, 2000). Yüksek memnuniyet ile sadakat duygusunun, yatırımın, fiziksel çevrenin, tekrar tercih edilmenin ve hizmet sağlayıcı pazarında itibarın artacağı ifade edilmiş, sunulan hizmetten duyulan memnuniyetle, müşteri sadakatinin ötesinde müşterilerin deneyimi tekrar etme niyetlerini ve işletme hizmetlerini başkalarına tanıtmaya hazır olmalarını olumlu yönde etkileyeceği öne sürülmüştür (Barsky, 1996).

Çok sayıda sosyal bilimci fiziksel çevrenin özellikle sağlık kurumları, oteller ve bankalar gibi hizmet sektörlerinde davranışları kontrol edebildiğini, bir imaj üretebildiğini ve bunun işletmenin finansal uygulanabilirliği üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (Kotler 1973; Zeithaml, 1988; Bitner 1992). Ryu ve Jang (2007) fiziksel çevrenin konaklama sektöründe müşterilerin memnuniyetleri üzerinde etkisi olan başka bir yönünü tanımlamıştır. Fiziksel çevre, müşterilerin psikolojisi ve konaklama hizmetlerindeki faaliyetlerini etkileyen en ikna edici belirleyiciler arasında varsayıldığından, müşterilerin duygusal durumu ve davranış değişikliği üzerindeki çevresel bileşenlerin algısını gerçekleştirmek için müşterileri sektöre çekmenin gerekli olduğunu ifade etmiştir.

1.1. Hizmet Kalitesi ve Niş Turizm

Hizmet kalitesi ve müşteri beklentisi kanıtı çok erken dönemlerde ortaya konmuş, bir hizmet sağlayıcısının rakipler arasında belirgin bir gelişme elde etmek için sürekli artan müşteri beklentilerinin bilincinde olması, tutarlı ve üstün hizmet sunmasıyla sağlanacağı ifade edilmiştir (Berry ve ark., 1988). Bu bağlamda, turizm ve sağlık turizmiyle ilgili hizmetlerde kaliteyi korumanın anahtarının ancak müşteri beklentilerini dengelemek ve karşılamaktan geçtiği belirlenmiştir (Grönroos, 2000; Vieira, 2005). Bu durum, turistler birinci sınıf bir hizmet aldığında ortaya çıkmıştır. Çünkü turizm deneyimleri unutulmazdır ve müşteriler sadık olma eğilimindedirler. Aksi takdirde, turizm hizmeti sağlayıcıları turistlerin beklentilerini karşılayamazlarsa, güvenilmez bir itibar kazanarak gelecekte tercih

edilmeleri pek mümkün olmayacaktır (Vieira, 2005). Ancak turistlerin beklentilerini karşılayan ve kalitede lider olan kuruluşlar yükselmiştir. Bu kuruluşlar; i) rekabetçi bir konum elde etmek ve sürdürmek, ii) turizm işlerini teşvik etmek ve ilerletmek, iii) sürdürülebilir bir geleceği yakalamak ve iv) kaliteyi yönetmek için sistematik yöntemler geliştirmeye başlamışlardır. Bir kuruluşun değişken bir iş ortamında negatif entropi için müşteri hizmetlerini, verimli pazarlamayı, kıyaslamayı, dış kaynaklardan yararlanmayı ve çalışanların eğitimini iyileştirmesi gerekmektedir (Jyothis ve Janardhanan, 2009; Bhat, 2011).

Sağlık turizmi kapsamında tıbbi tedavi ve bakım sürecinde müşteri/hasta beklenti ve memnuniyeti ile hizmet kalitesi fiziksel çevresi (ameliyathane, klinik, poliklinik, radyoloji, laboratuvar vb.) yönetim ve organizasyon, teknoloji, mesleki uzmanlık, hastane enfeksiyonları, hasta ve çalışan güvenliği, tehlike ve riskler gibi unsurlardan etkilenmektedir. Bu etkileşimin pozitif yönde ve sürekliliği için hizmet kalitesi, hasta beklenti ve memnuniyetleri bilimsel yöntemlerle ölçülmeli ve karşılanmalıdır.

1.2. Hizmet Kalitesinin Ölçülmesi

Hizmet kalitesinin ölçüldüğü en yaygın yöntemler; i) beklenti-onaylama (expectancy-disconfirmation), ii) performans teorisi ve iii) kalite önem yöntemidir. *Beklenti-onaylama;* müşterilerin gerçekte aldıklarıyla ilgili beklentilerinin değerlendirilmesidir. Bu yöntem hizmet performansını tüketicinin beklentilerine göre ölçer (Oliver, 1980). *Performans teorisi;* müşterilere hizmetin farklı yönlerinden memnuniyet derecelerini sorgulayarak hizmet kalitesini araştırmaktır. Performans teorisi hizmeti müşteri memnuniyetine katkıları olan "teknik" ve "işlevsel" bileşenler olmak üzere ikiye ayırır. Teknik bileşenler dayanıklılık, güvenlik ve fiziksel özellikler; işlevsel bileşenler ise teslimat hızı, nezaket ve iyi niyet gibi hizmet sağlayıcı-müşteri arasındaki ilişkiyle bağlantılı kalite ile ilgilidir. Hizmet memnuniyetinin aksine hizmet kalitesi kavramı, birbiriyle ilişkili iki hizmet unsuruna dayanmaktadır. İlk unsur, belirli kalite özelliklerini değerlendiren "geçişe özel değerlendirme"; ikincisi ise tüm deneyimin kalitesini değerlendiren "genel değerlendirme"dir (Van Ryzin, 2004). Bu yöntem, (medikal) turizm müşterilerinin tam memnuniyetini sağlamak için hizmetin algılanan değeri ile hizmet sunumu arasında bağlantı kurabilir. Bununla birlikte algılanan değer, esas olarak organizasyonun kontrolüne sahip olduğu hizmet özelliklerine dayanır ve müşterinin bakış açısını içermez. *Kalite önem yöntemi;* müşterinin bakış açısının hizmet memnuniyeti ile ilişkili olduğu belirlenen nitelikler üzerindeki etkisine dikkat çeker (Gilbert ve Wong, 2003).

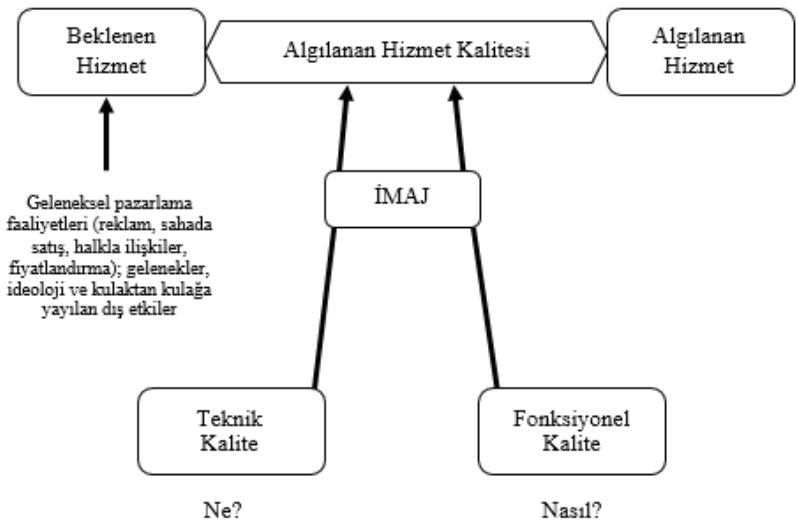
Bu çalışmada, sağlık turizminde hizmet kalitesini ölçebilecek modellerin ve tarihsel süreç içerisindeki evriminin ortaya konması amaçlanmıştır.

Araştırmada gerekli olan literatür taraması Scopus, PubMed, Web of Science (WOS) ve ScienceDirect (SD) veritabanları üzerinden gerçekleştirilmiştir.

2. SAĞLIK TURİZMİNDE HİZMET KALİTESİ ÖLÇÜM MODELLERİ VE EVRİMİ

2.1. Grönroos Hizmet Kalitesi Modeli (1984)

Grönroos 1984 yılında konaklama sektöründe hizmet kalitesinin müşteriler tarafından nasıl algılandığını tanımlayan hizmet kalitesi modelini geliştirmiştir. Müşteri yalnızca üretim sürecinin bir sonucu olarak ne elde ettiğiyle değil, sürecin kendisiyle de ilgilenir. Teknik sonucu veya teknik kaliteyi fonksiyonel olarak nasıl elde ettiği, kendisi ve aldığı hizmete bakış açısı bakımından da önemlidir. Bu kalite boyutu fonksiyonel kalite olarak adlandırılabilir. Fonksiyonel kalite, bir hizmetin etkileyici performansına karşılık gelir. Dolayısıyla, doğası gereği birbirinden oldukça farklı iki kalite boyutu vardır. Birincisi müşterinin ne aldığı sorusuna yanıt veren teknik kalite iken, ikincisi müşterinin onu nasıl aldığı sorusuna yanıt veren fonksiyonel kalitedir. Bu durum Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte Şekil 1 üçüncü bir kalite boyutunu, bazı durumlarda kalite modelinde üçüncü bir değişken olarak görülebilen kurumsal imajı içermektedir. Müşterilerin beklentileri şirkete bakışlarından yani imajdan etkilenir. Kurumsal imaj, müşterilerin firmayı nasıl algıladıklarının bir sonucudur. Bir firmanın müşterilerinin gördüğü ve algıladığı en önemli parçası hizmetleridir. Bu nedenle, kurumsal imajın esas olarak hizmetlerinin teknik kalitesi ve fonksiyonel kalitesi tarafından oluşturulması beklenebilir.



Şekil 1. *Hizmet Kalitesi Modeli*

Kaynak: Grönroos (1984, s.40)

Grönroos (1984) tarafından yapılan araştırmada hizmet kalitesi ve kurumsal imaj modeli ile ilgili aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

a) Çoğu durumda müşterilerle günlük temas (alıcı-satıcı etkileşimi) pazarlamanın reklamcılık, kitle iletişimi vb. gibi geleneksel pazarlama faaliyetlerinden daha önemli bir parçasıdır.

b) Kurumsal imaj, geleneksel pazarlama faaliyetlerinin sonucundan çok müşterinin şirketle olan temaslarının (alıcı-satıcı etkileşimi) sonucudur.

c) Geleneksel pazarlama faaliyetleri, yalnızca firmanın bugün sahip olduğu müşterilerin kurumsal imajının görünümü açısından marjinal öneme sahiptir.

d) Ağızdan ağıza iletişim, potansiyel müşteriler üzerinde geleneksel pazarlama faaliyetlerinden daha önemli bir etkiye sahiptir.

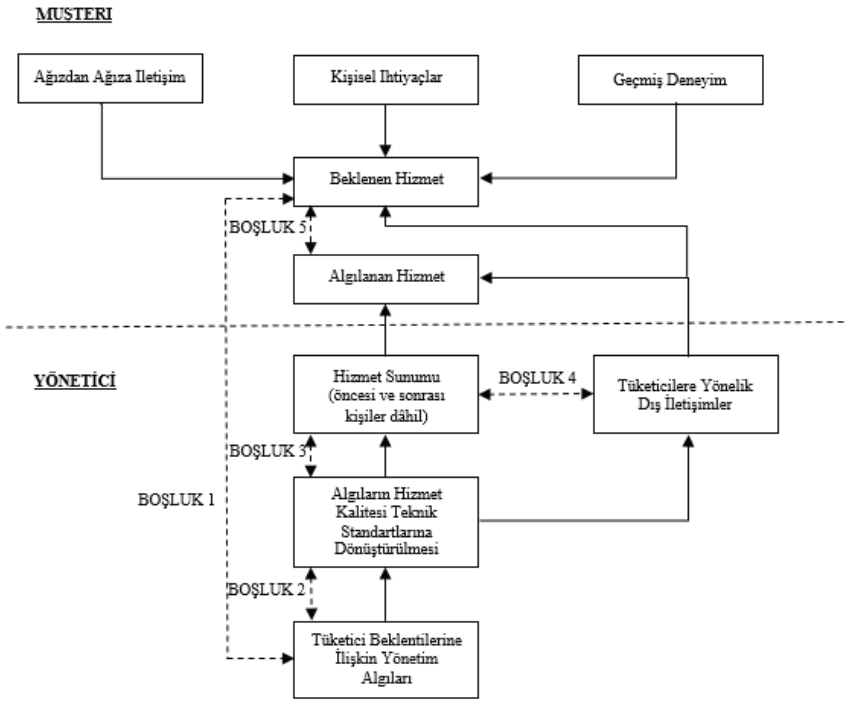
e) İrtibat personelinin müşterilerle temasları ele alma şekilleri müşteri odaklı ve hizmet odaklıysa; i) hizmetin teknik kalitesiyle ilgili geçici sorunlarını ve ii) daha düşük bir teknik kalite seviyesini bile telafi edecektir.

İlk beş maddede fonksiyonel kalitenin ortaya çıktığı alıcı-satıcı etkileşimi, pazarlamanın geleneksel pazarlama faaliyetlerinden daha önemli bir parçası olarak görülmektedir. (b)'den (d)'ye kadar olan maddeler, geleneksel pazarlama faaliyetlerini kurumsal imaj için marjinal olarak önemli kabul ederken, buna karşın alıcı-satıcı etkileşimi ve ağızdan ağza iletişimin kurumsal imaj için daha etkili olarak kabul edildiğini göstermektedir. Madde (e), fonksiyonel kalitenin çok önemli görüldüğünü; yüksek düzeyde bir fonksiyonel kalite (irtibat personeli performansı), teknik kalite ile ilgili geçici sorunları ve daha düşük bir teknik kalite seviyesini bile telafi edecektir. Grönroos'un hizmet kalitesi modeline McDougall ve Levesque (1994) tarafından üçüncü bir boyut olan "fiziksel çevre" eklenmiştir.

2.2. Parasuraman Modelleri (1985;1988)

Hizmet kalitesine ilişkin en iyi bilinen araştırma; bireysel bankacılık, menkul kıymet komisyonculuğu, ürün onarımı ve bakım işlerinde müşterinin hizmet kalitesi değerlendirmesi üzerine yürütülen araştırmaya dayanan Parasuraman'ın (1985) araştırmasıdır.

Parasuraman (1985) "Gap (boşluk/açıklık) modeli"ni kurarak hizmet kalitesi anlayışında beş önemli potansiyel boşluk belirlemiştir (Şekil 2). Bu alandaki sonraki araştırmaların çoğu bunun üzerine inşa edilmiştir.



Şekil 2. *Hizmet Kalitesi Boşluk Modeli*

Kaynak: Parasuraman et al., (1985, s.44)

Boşluk 1: Müşteri beklentisi-Yönetim Algısı Boşluğu

Hizmet firması yöneticileri, müşterilerin ihtiyaçlarını karşılamak için bir hizmetin sahip olması gereken özellikleri tanımakta başarısız olabilir. Ancak, kaliteli hizmet sunumunun elde edilebilmesi için verilen hizmetlerin istenilen niteliklerinin uygulanması gerekmektedir. Bu durum hizmetin önemini etkileyen müşterilerin değerlendirmesiyle sonuçlanır.

Bu bağlamda müşteri beklentileri ile yönetici algıları arasında anlayış eksiklikleri ortaya konmuştur:

- Müşteri beklentisi olarak işlemler sırasındaki mahremiyet veya gizlilik temel bir kalite özelliği olarak ortaya çıkmıştır. Fakat yöneticilerin bu düşünceden uzak oldukları belirlenmiştir.

- Sunulan hizmetlerinde fiziksel ve güvenlik özellikler müşteri beklentisi olarak önemli görülürken, yöneticiler nezdinde önemli görülmemiştir.

- Müşterilerce, büyük hizmet firmasının yüksek kaliteli bir firma olma olasılığı düşük iken, küçük bağımsız firmalar sürekli olarak yüksek

kalitelidir. Buna karşılık çoğu yöneticiye göre bir firmanın büyüklüğü kalite bağlamında gücü işaret etmektedir.

Bu anlayış eksiklikleri müşterilerin kalite algılarını etkileyebilir. Müşteri beklentileri ile bu beklentilere ilişkin yönetimin algıları arasındaki boşluk, müşterinin hizmet kalitesi değerlendirmesini etkileyecektir.

Boşluk 2: Yönetim Algısı-Hizmet Kalitesi Teknik Standartlar Boşluğu

İkinci boşluk, müşterilerin beklentilerinin yerine getirilmesindeki başarısızlığı tanımlamıştır. Çeşitli faktörler (kaynak kısıtlamaları, piyasa koşulları ve/veya yönetimin ilgisizliği), yönetimin müşteri beklentilerine ilişkin algıları ile bir hizmet için oluşturulan gerçek özellikler arasında bir tutarsızlığa neden olabilir. Dolayısıyla bu farklılık müşterilerin kalite algılarını etkileyebilir. Bu bağlamda, müşteri beklentilerine ilişkin yönetimin algıları ile firmanın hizmet kalitesi özellikleri arasındaki boşluk, müşterinin bakış açısından hizmet kalitesini etkileyecektir.

Boşluk 3: Hizmet Kalitesi Özellikleri-Hizmet Sunum Boşluğu

Hizmetleri etkili ve verimli gerçekleştirmek ve müşterilere doğru yaklaşımlarda bulunmak için yönergeler oluşturulsa da, yüksek kaliteli hizmet performansı kesin olmayabilir. Örneğin, medikal turizm hizmetleri sunulurken her ne kadar iyi hizmet performansı ve müşteri tedavisi için kurallar belirlense de, yüksek hizmet kalitesi her zaman garanti edilemez. Hizmet sunan sağlık çalışanları performanslarında tutarsızlıklar yaşayabilir. Dolayısıyla performansın beklendiği gibi olmaması durumunda hizmet sunumu olumsuz etkilenecektir. Sonuç olarak, hizmet kalitesi özellikleri ile gerçek hizmet sunumu arasındaki boşluk, hizmet kalitesini müşteri bakış açısından etkileyecektir.

Boşluk 4: Hizmet Sunumu-Dış İletişim Boşluğu

Hizmet firması yöneticileri tarafından gerçekleştirilen medya reklamcılığı ve diğer iletişimler müşteri beklentilerini etkileyebilir. Şayet hizmet kalitesine ilişkin müşteri algılarında beklentiler önemli bir rol oynuyorsa, firma iletişimde gerçekte sunabileceğinden daha fazlasını vaat etmemek zorundadır. Aksi takdirde verilebilecekten fazlasını vaat etmek başlangıçtaki beklentileri artıracak, ancak sözler yerine getirilmediğinde kalite algısını azaltacaktır. Sonuç olarak, gerçek hizmet sunumu ile hizmetle ilgili dış iletişim arasındaki boşluk, bir tüketicinin bakış açısından hizmet kalitesini etkileyecektir.

Boşluk 5: Beklenen Hizmet-Algılanan Hizmet Boşluğu

Yüksek derecede hizmet kalitesinin devamlılığı için müşterilerin beklentilerinin giderilmesi gerekir. Yüksek ve düşük hizmet kalitesi kararı, müşterilerin deneyimden önce gerçek hizmet performansını nasıl al-

gıladıklarına bağlıdır. Bu durum hastaneler ve sağlıklı yaşam tesislerinin müşterilerine sundukları hizmetlerin kalitesini iyileştirmede kullanılabilecekleri önemli bir stratejidir. Sonuç olarak, bir müşterinin bir hizmette algıladığı kalite, beklenen hizmet ile algılanan hizmet arasındaki boşluğun büyüklüğü ve yönünün bir fonksiyonudur.

Şekil 2'de gösterilen boşluklar, tüketiciler tarafından algılanan hizmet kalitesinin özünü ve belirleyicilerini özetleyen bir modelin temelini oluşturmuştur. Bir tüketici tarafından algılanan hizmet kalitesi, boşluk 5'in boyutuna ve yönüne bağlıdır. Kısaca bu durum hizmetlerin tasarımı, pazarlaması ve sunumu ile ilgili boşlukların temelidir. Hizmetler: boşluk5 = f(Boşluk 1, Boşluk 2, Boşluk 3, Boşluk 4)

Parasuraman ve ark.'nın (1985) araştırması geliştikçe müşterilerin, çeşitli hizmet kalitesini kapsayan on "algılanan hizmet kalitesi belirleyicisi"ni önemsedikleri tespit edilmiştir. Kolaydan zora doğru değerlendirilen bu belirleyiciler; "erişim, iletişim, yeterlilik, nezaket, inanılırlık, güvenilirlik, cevaplanabilirlik, güvenlik, maddi varlıklar, müşteriyi anlamak/tanımak" unsurlarıdır.

Ancak, 1988'de Parasuraman ve ark., hizmet organizasyonlarında müşteri hizmet kalitesi algılarını değerlendirmek için Hizmet Kalitesi (Service Quality (SERVQUAL)) olarak adlandırılan bir ölçek geliştirmişlerdir. SERVQUAL sadece beş farklı boyuta sahipken (maddi varlıklar, güvenilirlik, cevaplanabilirlik, güvence ve empati), 1985 yılında yaptıkları araştırmadaki kavramsallaştırdıkları 10 boyutun tümünün yönleri yakalanmıştır. Son iki boyut (güvence ve empati); erişim, iletişim, yeterlilik, nezaket, inanılırlık, güvenlik ve müşterileri anlama/tanıma gibi yedi orijinal boyutu temsil eden maddeleri kapsamıştır.

SERVQUAL'ın beş boyutu incelendiğinde şu kısa tanımlar önerilmiştir: Maddi varlıklar: Fiziksel tesisler, ekipman ve personelin görünümü; güvenilirlik: Söz verilen hizmeti güvenilir ve doğru bir şekilde yerine getirebilme; cevaplanabilirlik: Müşterilere yardım etme ve hızlı hizmet sunma istekliliği; güvence: Çalışanların bilgisi ve nezaketi ve onların güven ve itimat telkin etme yetenekleri; empati: Firmanın müşterilerine sunduğu özenli, kişiselleştirilmiş ilgidir. Bu SERVQUAL aracı hizmet kalitesini, tüketicilerin beklentileri ve deneyimleri arasındaki teyit edilmiş farka dayalı olarak ölçer. Beklenti deneyime göre daha yüksek, daha düşük veya eşdeğer ise, olumsuz veya olumlu etkiler elde edilebilir.

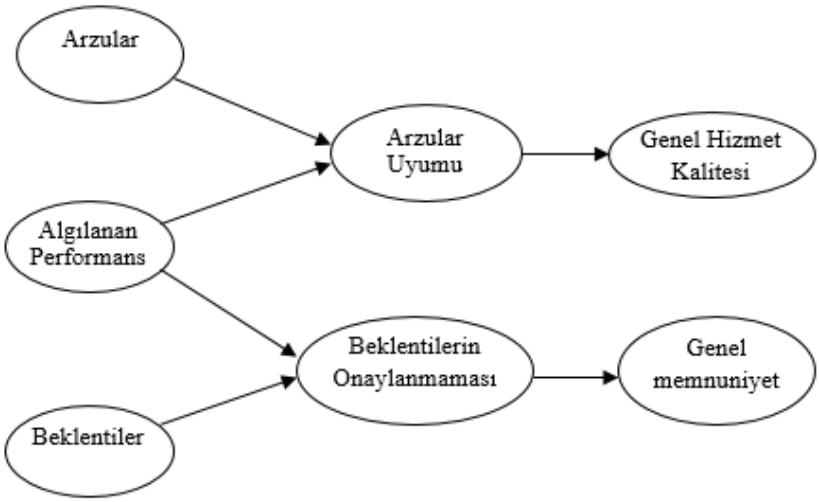
Teas (1993), Grönroos (1984) ve Parasuraman ve ark. (1985; 1988) tarafından oluşturulan hizmet kalitesi farklılığı algısındaki sınırlamaların bir kısmını çözmek için "Değerlendirilmiş Performans Modeli"ni geliştirmiştir. İlk SERVQUAL projesinde müşterilerin açıklamalarını incelemiş ve müşterilerin; hizmet özniteliğinin önemi, tahmin edilen, hak edilen,

ideal, hakkaniyetli ve minimum tolere edilebilir performansları içeren altı ifadeden herhangi birini kullanıyor olabileceklerini bulmuştur. Hizmet özniteliğinin önemi; müşterilerin ifadeleri önem derecesine göre derecelendirebileceği anlamına gelir. Tahmin edilen performans; müşterilerin beklenen performanslarını tahmin etmek için bir ölçek kullandığı yerdir. İdeal performans; optimal veya ulaşılabilir performanstır. Hak edilmiş ve minimum tolere edilebilir performanslar; "müşterilerin bir dizi maliyet göz önüne alındığında almaları gerektiğini düşündükleri algılanan performans seviyesi" ile ilgilidir.

Bu açıklamaların her biri biraz farklıdır. Teas (1993), SERVQUAL aracının potansiyel ölçüsündeki tutarsızlığın önemli bir oranının, müşterilerin açıklamalarındaki değişiklikle anlaşılabileceğini öne sürmüştür. Buradan yola çıkarak, bir özelliğin gözlemlenen performansı ile beklenen değeri arasındaki farkı, müşterilerin beklentileri olmaksızın değerlendirmeyi önermiştir. Parasuraman ve ark. (1994) bu eleştirilere, hizmet sağlayıcılar tarafından sunulan normal hizmetlerden ziyade "müşterilerin mükemmel hizmet kuruluşlarından bekleyeceği hizmet beklentileri"ni yeniden tanımlayarak yanıt vermiştir. Ayrıca orijinal anketlerindeki 22 madde sayısını 10'a indirmişler ve SERVQUAL araştırmasında bu ifadelerin kullanımlarını ve yorumlarını Teas'ın eleştirilerine karşı savunmuşlardır.

2.3. Algılanan Hizmet Kalitesi ve Memnuniyetinin Spreng ve Mackoy Modeli (1996)

Oliver (1993), hizmet kalitesi ile memnuniyet arasında ayrım yapmak için algılanan hizmet kalitesini belirlemiştir. Hizmet kalitesinin, kalite boyutlarıyla ilgili performans arzuları ve iç görülerini karşılaştırarak ölçüldüğünü; memnuniyetin ise hem kalite hem de kalite dışı boyutlar için tahmin edilemeyen beklentilerin onaylanmamasından kaynaklandığını ifade etmiştir. Bununla birlikte, bu model arzu uyumu/onaylanmaması ve tatmin arasındaki ilişkiyi tanımlamamış ve beklentilerin algılanan performans üzerindeki sonuçları üzerinde ısrarcı bir durum sergilememiştir. Bu boşluğu doldurmak için Spreng ve Mackoy (1996), iki kavram (arzu onaylama ve memnuniyet) arasındaki ayrımı doğrulayan ve memnuniyetin doğrudan arzu uyumuna/onaylanmamasına tabi olduğunu göstererek algılanan hizmet kalitesi modelini iyileştiren bir model geliştirmişlerdir (Şekil 3). Bu nedenle arzu, algılanan performans tarafından karşılandığında; genel memnuniyet düzeyi, arzunun karşılanmadığı duruma göre daha yüksek olacaktır.



Şekil 3. *Memnuniyet-Hizmet Kalitesi Modeli*

Kaynak: Spreng and Mackoy (1996, s.203)

Şekil 3'de görüldüğü üzere Spreng ve Mackoy'un modeli aynı zamanda beklentilerin memnuniyet üzerindeki çifte etkisini şu nedenden dolayı tanımlamıştır: Onaylama sırasında beklentilerin memnuniyet üzerindeki olumsuz etkisi, daha düşük beklentiler ve fazla hizmet sunumundan kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla daha düşük beklenti, daha yüksek olumlu onaylama ile sonuçlanır ve bu da daha fazla memnuniyete yol açar.

Belirtmek gerekir ki, eğer beklentiler düşürülürse organizasyon performans algılarını düşürme riskiyle karşı karşıyadır ve bu da daha sonra memnuniyeti azaltabilir. Bu nedenle sağlık kurum ve kuruluş yöneticileri, beklentilerin pozitif ve negatif neticelerini öngörerek, müşterilerin medikal turizm hizmetleri kalitesine ilişkin beklentilerini giderebilmek amacıyla plan yapmalıdır.

2.4. Philip ve Hazlett Temel-Çekirdek-Çevresel Nitelik Modeli (1997)

Philip ve Hazlett (1997), üç hiyerarşik yapıya sahip bir model geliştirmişlerdir: i) Temel, ii) çekirdek ve iii) çevresel nitelik (Şekil 4). Modellerinin ana unsuru "son ürün" veya "çıktı" ile ilgilidir.

Müşterinin belirli bir kuruluşa yaklaşma kararının arkasındaki nedeni belirlemede toplu olarak temel nitelikler olarak kabul edilen nitelikler, modellerinin merkezinde yer almıştır. Yani bu nitelikler dizisi, müşterinin belirli bir hizmetin kullanımı yoluyla elde etmeyi umduğu sonucu ifade eder.

Şekil 4. *Temel - çekirdek - çevresel nitelik modeli*

Kaynak: Philip and Hazlett (1997, s.274)

Bir hizmet deneyiminde, müşteri hizmet organizasyonu içindeki herhangi biriyle tanışıyor veya onlarla ilgileniyorsa, o zaman bu anlaşmaların temel nitelikler olduğu kabul edilir. Örneğin, çalışanların saygılı ve ince davranması, şefkati ve güvenilirliği müşterinin takdir ve memnuniyet düzeylerinde temel özellikler olarak kabul edilir. Çevresel yönler ise hizmet sağlayıcı tarafından hizmete "kesinlik" kazandıracağı ve aynı zamanda tüm müşteri memnuniyeti için bütünsel bir karşılaşma sağlayacağı "tesadüfi ekstralar" olarak kabul edilir. Bir müşteri herhangi bir karşılaştığı hizmeti değerlendirerek memnun kalırsa, bu durum hizmet sağlayıcı tarafından kritik noktaların iyi sunulduğu anlamına gelir.

Bu modeli benimsemeyi planlayan herhangi bir hizmet sektörü veya bireysel hizmet kuruluşu, kendisine aşağıdaki üç soruyu sorarak başlamalıdır.

1. Hizmetimizin müşterilerimize sağladığı çıktılar veya "teslimat" nelerdir? Kuruluş bu soruyla, hizmet arzındaki bir dizi eylemleriyle ilgili Temel nitelikleri tanımlayabilecektir.

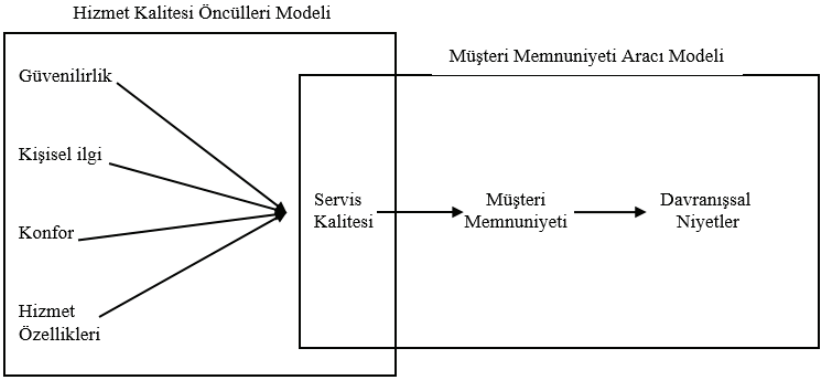
2. Hizmetin sunulmasında rol oynayan personel kimlerdir ve rol oynayacak organizasyon yapıları nelerdir? Hizmetin sunumunda yer alan personelin ve organizasyonel yapıların rolünün başarılı bir şekilde anlaşılması, organizasyonun temel ve çevresel özellikleri tanımasını ve izole etmesini sağlayacaktır.

3. Sürekli "aynı" hizmeti tecrübe edinen müşteriler farklılaşan beklentileriyle başa çıkmada nasıl bir yol izleyebilir? Hizmet sunucuları, müşteri tabanına homojen bir kitle gibi davranamaz. Çıkış noktası, her müşterinin farklı kuruluşlar da daha önceki karşılaştığı hizmetlerin sayısını inceleyerek başlaması olmalıdır. Hizmeti ilk kez tecrübe edinen bir müşteri, aynı hizmeti daha önceden birçok kez kullanan bir müşteriden daha fazla temel/önemli niteliklere ağırlık verebilir. Bu durum ise müşteri ile hizmet sunanlar arasında yaşanan temasın düzeyi ve niteliğinden etkilenir.

2.5. Hizmet Kalitesi Öncülleri Modeli ile Müşteri Memnuniyeti Aracı Modeli (2000)

Dabholkar ve ark. (2000) ortaya koydukları modelde hizmet kalitesiyle ilgili güvenilirlik, kişisel ilgi, konfor ve hizmet özellikleri şeklinde dört öncül belirlemiştir (Şekil 5). Bu öncüller ile müşteri memnuniyetinin hizmet kalitesinin davranışsal niyetler üzerindeki etkisine güçlü bir şekilde aracılık ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu öncüller kuruluşların sağlanan hizmetin tam bir değerlendirmesini elde edebilecekleri bir temel oluşturmuştur.

Dabholkar ve ark. (2000) geliştirdikleri modelle, çeşitli hizmet niteliklerinin yanı sıra hizmet kalitesinin ayırt edici bir değerlendirmesini formüle ettiğini belirlemişlerdir. Müşterilerin çoğu verilen hizmetin kalitesini değerlendirirken tüm hizmet özelliklerine yani belirlenen dört öncüle (güvenilirlik, kişisel ilgi, konfor ve hizmet özellikleri) odaklanmak yerine verilen hizmeti tek bir nitelik temelinde değerlendirmiştir.



Şekil 5. *Hizmet Kalitesi Öncülleri ile Müşteri Memnuniyeti Aracı Modelleri*

Kaynak: Dabholkar *et al.,* (2000, s.145)

Araştırmada, müşteri memnuniyetinin; verilen hizmetin güvenilirliği veya rahatlığı gibi faktörlerle bağlantılı olduğu, davranışsal niyetler düze-

yinde ise hizmet kalitesinin ürünü olduğu belirlenmiştir (Şekil 5). Ayrıca araştırmada, müşterinin hizmet değerlendirmesi belirlenirken, müşteri memnuniyetini hizmet kalitesinden ayrı olarak ölçmenin önemi de doğrulanmıştır. Sağlık hizmetleri sunarken güvenilirlik, kişisel ilgi, konfor ve hizmet özelliklerinden oluşan dört öncülün uygulanmasına odaklanarak, medikal turizm hizmet arzı kurumları, müşterilerinin, verilen hizmetin kalitesine ilişkin beklentilerini karşılayabilecek ve yüksek düzeyde tatmin olmalarını sağlayabilecektir.

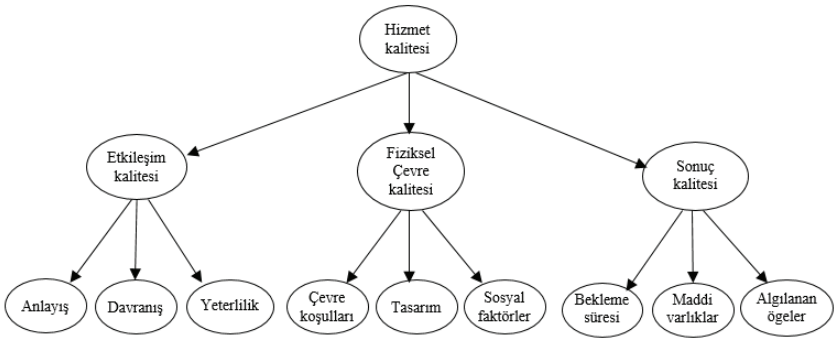
2.6. Brady ve Cronin Hizmet Kalitesi Modeli (2001)

Brady ve Cronin (2001), her biri müşteriye çalışanlarla etkileşimlerin kalitesini, çevreyi ve sonucu değerlendirme fırsatı verdiği için fastfood, fotoğrafçılık, eğlence parkları ve kuru temizleme alanlarında, hizmet kalitesini üç temel boyutta ve hiyerarşik bir yapıda ortaya koymuştur: Etkileşim kalitesi, fiziksel çevre kalitesi ve sonuç kalitesi. Verilen hizmetin kalitesini genel olarak değerlendirmek için üç boyutun tamamı kullanılır. Spesifik olarak ise etkileşim kalitesi boyutu, hizmet sağlayıcılar ve müşteriler arasındaki ilişkiyi analiz etmede; fiziksel çevre kalitesi boyutu, hizmetlerin verildiği fiziksel özelliklerin değerlendirilmesinde; sonuç kalitesi boyutu, verilen hizmetlerin etkisini ölçmede kullanılmıştır (Şekil 6).

Modelin yönetimsel etkileri, yöneticilerin müşterilerinin hizmet deneyimlerinin kalitesini nasıl değerlendirdiğini anlamalarına yardımcı olmaktadır. Temel olarak üç temel konu ele alınmıştır: (1) Hizmet kalitesi algılarını neyin tanımladığı, (2) hizmet kalitesi algılarının nasıl oluştuğu ve (3) hizmet deneyiminin nerede gerçekleştiğinin ne kadar önemli olduğudur. Bu üç temel konu, müşterilerin hizmet kalitesi algılarını iyileştirmelere yönelik faaliyetlerde yönetimin dikkatini gerektirir. Bu nedenle model, müşterilerin hizmet deneyimlerini geliştirmeye katkı sağlarken yöneticilere rehberlik edebilir.

Modelin faydaları:

- Hizmet kalitesinin her bir birincil boyutu daha derinlemesine incelenebilir.
- Müşteri-çalışan etkileşiminin kalitesi, hizmet ortamı ve hizmet sonucu ampirik olarak analiz edilebilir.
- Boyutların önemi sektör özelliklerine bağlı olarak değişebilir.
- Etkileşimlerin kalitesine, hizmet ortamına veya sonuçlara ilişkin müşteri algılarının genel hizmet kalitesi algılarına ve ayrıca müşterinin tekrar ziyaret etmeye veya pozitif yönde ağızdan ağza reklam yapmaya istekli olup olmadığı konusunda sorular gündemini korumaktadır. Model bu konulardaki araştırmaları kolaylaştırabilir.



Şekil 6. *Hizmet kalitesi modeli*

Kaynak: Brady ve Cronin (2001, s. 43)

Sağlık hizmeti arzında, bu boyutların her biri ayrıca üç alt boyuta ayrılmıştır: **Etkileşim kalitesi boyutu**; anlayış, davranış ve yeterlilik, **fiziksel çevre kalitesi boyutu;** çevre koşulları, tasarım ve sosyal faktörler, **sonuç kalitesi boyutu**; bekleme süresi, maddi varlıklar ve algılanan öğeleri içermiştir.

2.7. Saravanan ve Rao'nun Müşteri Algısına Bağlı Hizmet Kalitesi Modeli (2007)

Saravanan ve Rao (2007) hizmet sektöründe pazar payını, kârları ve yetkinliği geliştirmeyi hedeflemiştir. Bu bağlamda, otomobil endüstrisinde gerçekleştirdiği araştırmada; müşteri tarafından algılanan hizmet kalitesini ölçmek için altı kritik faktör belirlemiştir:

1) Hizmet sunumunun insani yönleri (tutarlılık, kabul edilebilirlik, garanti ve sempati gibi)

2) Temel hizmet (yerine getirme, nitelikler)

3) Sosyal sorumluluk (paylaşılan imaj iyileştirme)

4) Hizmet sunumunun sistemleştirilmesi (teknoloji, prosedürler, uzmanlık ve yapılar gibi)

5) Hizmetin maddi unsurları (ekipman, araç-gereç, tabela, işlevsel görünüm)

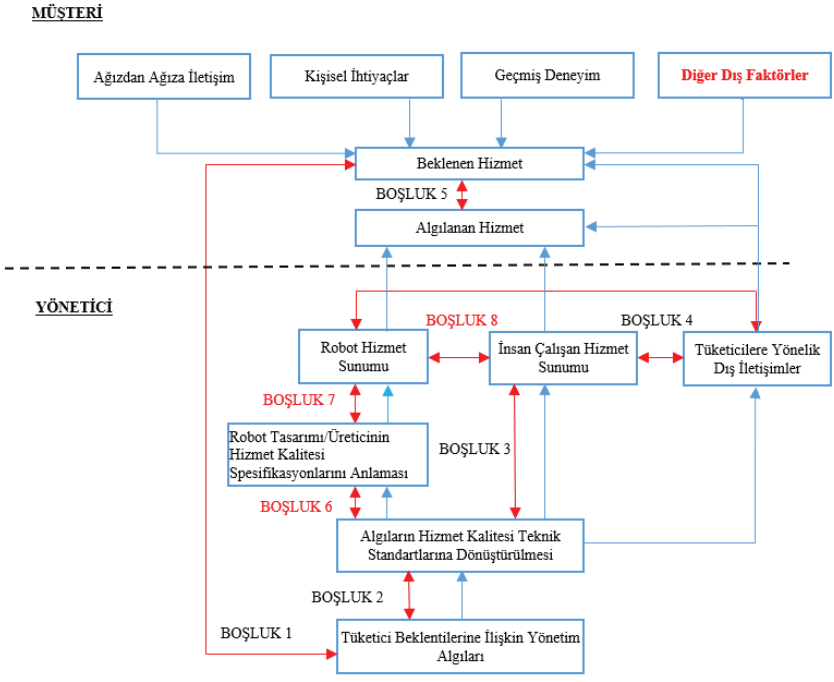
6) Hizmet pazarlaması.

Altı kritik faktör hedefte; i) hizmet kalitesinin daha iyi tanınmasına, ii) müşteri memnuniyetine ve iii) müşteri sadakatine yol açabileceğinden medikal turizm organizasyonları için önemlidir.

2.8. Hizmet Robotları Hizmet Kalitesi Boşluk Modeli (2022)

Parasuraman ve ark. (1985) tarafından SERVQAUL'in öncüllerini tanımlayan hizmet kalitesi boşluk modeli; hizmet kalitesinin, müşteri tarafından algılanan ve beklenen hizmet arasındaki boşluğa (Şekil 2, "Boşluk 5") bağlı olduğunu ve hizmet sürecindeki diğer boşluklardan kaynaklanabileceğini ortaya koymuştur (Şekil 2, "Boşluk 1-4"). Hizmet robotlarının ortaya çıkması verilen hizmetlerin kalitesini etkilemiştir. Ancak, bu etkilerin nasıl meydana geldiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle, Zhang ve ark. (2022), Parasuraman ve ark. (1985) tarafından oluşturulan orijinal hizmet kalitesi boşluk modelini robot hizmeti bağlamında revize ederek hizmet robotlarının hizmet kalitesi üzerindeki etkilerini ortaya koymuşlardır.

Hizmet kalitesi orijinal boşluk modeline (Şekil 2) robotların ve robot üreticilerinin rolleri dâhil edilerek revize edilmiş boşluk modeli üç yeni boşluktan oluşmuştur: Boşluk 6 (üreticilerin anlayış boşluğu), Boşluk 7 (teknik boşluk) ve Boşluk 8 (hizmet koordinasyon boşluğu). Gözden geçirilmiş boşluk modeline dayalı olarak, hizmet robotlarının hizmet kalitesi üzerindeki etkileri açıklanmıştır. Yani, Boşluk 5 sadece Boşluklar 1-4'ten değil aynı zamanda Boşluklar 6-8'den de etkilenebilir.



Şekil 7. *Robot Hizmeti için Revize Edilmiş Boşluk Modeli*

Kaynak: Zhang et al., (2022, s.8)

Boşluk 6: Üreticilerin Anlama Boşluğu

Üreticilerin ve yöneticilerin hizmet kalitesi özelliklerini anlamakta zorlandıkları bir durumu yansıtmıştır. Günümüzde farklı üreticiler farklı alanlara odaklanırken, üretilen hizmet robotları da performans açısından çok farklıdır. Örneğin, iRobot'un Roomba temizlik robotu yüksek maliyetli performansa ve yaygınlaşmaya odaklanırken, Amerikan Da Vinci cerrahi robotu yüksek teknolojili hassas üretime odaklanmıştır.

Boşluk 7: Teknik Boşluk

Parasuraman ve ark.'nın (1985) hizmet kalitesi boşluk modeli aracılığıyla yansıtılamayan, üreticiler tarafından anlaşılan hizmet kalitesi özelliklerine göre hizmet robotlarının hizmet sağlayamadığı bir durumu yansıtmaktadır. Yani robotlar hizmet sunumu gerçekleştirirken, teknik bir arıza ya da dış etkenlerden (örneğin, elektrik kesintisi veya kırılma) ya da insan kaynaklı (örneğin, uygunsuz çalıştırma) bir hasar olmadığı sürece, üreticinin tasarladığı prosedürlere uygun olarak hizmet sunumunu tamamlayabilirler.

Boşluk 8: Hizmet Koordinasyon Boşluğu

Hizmet şirketinin yanlış insan-robot iş koordinasyonunu yürüttüğü ve müşterilerin robot hizmet sunumuyla ilgili olumsuz deneyimlerine yol açtığı bir durumu yansıtmıştır. Hizmet sunanlar için duygunun etkisi müşteri memnuniyetinde kritik bir husus haline gelmiştir. Duygusal bulaşma teorisi, farklı duyguların müşteri memnuniyeti üzerinde farklı etkileri olduğunu ve genel hizmet kalitesinin bir müşterinin duygularını nasıl yorumladığına bağlı olduğunu belirtir. Bu nedenle, robot ve insan çalışanların duygusal çalışmalarını karşılaştırmanın, müşterilerin algılanan hizmet kalitesini etkileme olasılığının çok yüksek olduğu ifade edilebilir. Müşteriler, bir robotla karşılaşmanın duygusal etkisinin, bir insan çalışanla karşılaşmanın duygusal etkisinden daha üstün olduğuna inandıklarında, müşterilerin robot hizmet kalitesi algıları iyileşecektir.

Bu bağlamda, modelde; robot üreticileri hizmet kalitesi boşluk modelinin bir parçası olarak ele alınmış ve hizmet robotlarının hizmet kalitesi üzerindeki etkilerini keşfetmek için dinamik bir model kullanılmıştır. Diğer taraftan modelle, hizmet robotu ve boşluk modeli yanında; hizmet şirketlerine, hizmet sağlamak için robotları kullanırken hizmet kalitesini artırmada anlamlı bir çerçeve sunulmuştur.

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde hizmet kavramını anlamak veya değerlendirmek, hizmet sektörü yönetiminde gündemini koruyan bir konudur. 30-40 yıl öncesinde ortaya konan hizmet kalitesi boşluk modelleri, bugün robotların hizmet

alanında kullanıma girmesiyle revize edilerek hizmet kalitesi boşlukları tekrar şekillendirilmiştir. Bu boşluk modellerine robotların ve robot üreticilerinin rolleri dâhil edilerek revize edilmiş, hizmet robotlarının hizmet kalitesi üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Hizmet kalitesi ölçüm modellerini anlamadaki odak; müşterinin bakış açısıyla, kuruluşların hizmet sunumlarıyla uyumlu olan ve verilen hizmet kalitesini iyileştiren kuruluş stratejilerini açıklamada kullanılabilecek verimli modeller oluşturma ihtiyacından etkilenmiştir.

Hizmet kalitesi modelleri yeni bir kavram olmamakla birlikte, sağlık hizmetleri arzında nispeten yenidir. Sağlık turizmi kapsamında ise tıbbi tedavi ve bakım süreci; hasta beklenti ve memnuniyeti, hizmet kalitesi, fiziksel çevre, yönetim ve organizasyon, teknoloji, mesleki uzmanlık, hasta ve çalışan güvenliği, tehlike ve riskler gibi unsurlardan etkilenmektedir. Bu etkileşimin pozitif yönde ve sürekliliği için hastaların sunulan hizmetlerden beklentileri, algıları ve memnuniyetleri bilimsel yöntemlerle ölçülmeli ve karşılanmalıdır.

Hizmet kalitesi ölçüm modelleri ağızdan ağıza iletişim, kişisel ihtiyaçlar, geçmiş deneyim, beklenen hizmet, algılanan hizmet, müşterilere yönelik dış iletişimler, müşteri beklentilerine ilişkin yönetim algıları gibi konulara katkıda bulunmak için kullanılmıştır. Hizmet kalitesi ölçüm modelleri genel olarak medikal turizmde hizmet kalitesi ile ilgili tüm sorunları çözemeyebilir fakat süreç anlama, optimizasyon, değerlendirme, kontrol, etkinlik ve verimlilik açısından en iyi çözümün seçimini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir.

Aynı zamanda sağlık turizmi kapsamında medikal turizm hizmeti sunan kurumlar matriks yapıda faaliyet gösteren organizasyonlar olup çok sayıda istatistiksel veriye ulaşmaktadır. Genellikle bir sağlık kurumunun hizmet sunumunda kaliteli ve az maliyetle performans göstermesinde izlenecek aksiyonların ortaya konması halen mümkün değildir. Çünkü elde edilen verileri süreçlerin etkililiğini ve verimliliğini ölçmek ve izlemek için ilişkilendirilmede güçlükler yaşanmaktadır. Bu nedenle, medikal turizmde kaliteli ve düşük maliyetli bir hizmet sunmak ve ülke adına katma değer sağlamak için hizmet kalitesi ölçüm modelleri çerçevesinde hasta beklenti ve algılarının, hangi bilgi ve faaliyetlerin gerekli olduğunun tespit edilmesi önemlidir. Hizmet kalitesi ölçüm modelleri ile elde edilen performans medikal turizm yöneticileri için önemli ve katkı sağlayıcı olabilir. Bu kapsamda sağlık turizmi işletmeleri yöneticileri; müşterilerin/hastaların daha eşitlikçi ve daha şeffaf, güvenli ve güvenilir bir organizasyonda etkili ve verimli bir hizmet almalarını sağlamak için hizmet kalitesi ölçüm modellerinin uygulanmasını teşvik edebilirler.

KAYNAKLAR

Barsky, J.D. (1996). Building a Program for World-Class Service. *Cornell Hotel and Restaurant Administration Quarterly*, 37(1), 17-27.

Berry, L.L., Bennett, D.R., Brown, C.W. (1988). *Service quality: A profit strategy for financial institutions*. First Edition, 2nd Printing, Homewood, IL: Dow Jones-Irwin.

Bitner, M.J. (1992). Servicescapes: The impact of physical surroundings on customers and employees. *Journal of Marketing,* 56, 57-71.

Brady, M., Cronin, J. (2001). Some new thoughts on conceptualising perceived service quality: A hierarchical approach. *Journal of Marketing,* 65, 34-49.

Cronin, J., Taylor, S. (1992). Measuring service quality: A re-examination and extension. *Journal of Marketing,* 6, 55-68.

Dabholkar, P., Shepherd, C., Thorpe, D. (2000). A comprehensive framework for service quality: an investigation of critical conceptual and measurement issues through a longitudinal study. *Journal of Retailing,* 76(2), 131-139.

Gilbert, D., Wong, R. (2003). Passenger expectations and airline services: A Hong Kong Based Study. *Tourism Management,* 24, 519-532.

Grönroos, C. (1984). "A service quality model and its marketing implications", *European Journal of Marketing*, 18(4), 36-44. https://doi.org/10.1108/EUM0000000004784

Grönroos, C. (2000). Service Management and Marketing: A Customer Relationship Management Approach, 2nd Edition, Chichester: John Wiley & Sons.

Jyothis, T., Janardhanan, V.K. (2009). Service quality in health tourism: An evaluation of the health tourism providers of Kerala (India). *South Asian Journal of Tourism and Heritage*, 2(1), 77–82.

Kotler, P. (1973). Atmospherics as a Marketing Tool. *Journal of Retailing, 49*(4), 48-64.

McDougall, G., Levesque, T. (1994). A revised view of service quality dimensions: An empirical investigation. *Journal of Professional Service Marketing,* 11(1), 189-209.

Oliver, R.L. (1980). A Cognitive Model of the Antecedents and Consequences of Satisfaction Decisions. *Journal of Marketing Research*, 17(4): 460–9.

Oliver, R.L. (1993). A conceptual model of service quality and service satisfaction: compatible goals, different concepts. *Advances in Service Marketing and Management,* 2, 65-85.

Parasuraman, A., Zeithaml, V.A., Berry, L.L. (1985). A conceptual model of service quality and its implications for future research. *The Journal of Marketing, 49*(4), 41-50.

Parasuraman, A., Zeithaml, V.A., Berry, L.L. (1988). SERVQUAL: A multiple-item scale for measuring consumer perceptions of service quality. *Journal of Retailing, 64*(1), 12-40.

Parasuraman, A., Zeithaml, V.A., Berry, L.L. (1994). Alternative scales for measuring service quality: a comparative assessment based on psychometric and diagnostic criteria. *Journal of retailing*, 70(3), 201-230.

Philip, G., Hazlett, S. (1997). The measurement of service quality: a new P-C-P attributes model. *International Journal of Quality & Reliability Management,* 14(3), 260-286.

Ryu, K., Jang, S. (2007). The effect of environmental perceptions on behavioural intentions through emotions: The case of upscale restaurants. *Journal of Hospitality & Tourism Research,* 31(1), 56–72.

Saravanan, R., Rao, K. (2007). Measurement of service quality from the customer's perspective – An empirical study. *Total Quality Management,* 18(4), 435-449.

Spreng, R., Mackoy, R. (1996). An empirical examination of a model of perceived service quality and satisfaction, *Journal of Retailing,* 72(2), 201-214.

Teas, K. (1993). Expectations, performance evaluation, and consumers' perceptions of quality. *Journal of Marketing,* 57, 18-34.

Van Ryzin, G.G. (2004). Expectations, Performance, and Citizen Satisfaction with Urban Services. *Journal of Policy Analysis and Management* 23(3): 433–48

Vieira, A. (2005). Delivering quality service all for one. *Journal of Quality Assurance in Hospitality and Tourism,* 6(1/2), 25-42. doi: 10.1300/J162v06n01_03

Young, S. (2000). *The effects of customer loyalty on profitability*. UMI.: Published dissertation, Saint Louis University.

Zeithaml, V. (1988). Consumer perceptions of price quality and value: A means-end model and synthesis of evidence. *Journal of Marketing,* 52(3), 2-22.

Zhang, S., Huang, C., Li, X., Ren, A. (2022). Understanding Impacts of Service Robots with the Revised Gap Model. *Sustainability,* 14(5), 2692. https://doi.org/10.3390/su14052692

Bölüm 11

ORTOGNATİK CERRAHİDE TEŞHİS PRENSİPLERİ

Mustafa AYHAN[1]

1 DDS PhD, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, drmustafaayhan@gmail.com, ORCID iD 0000-0001-5532-9514

Giriş

Ortognatik cerrahinin amacı maksillofasial kompleksi kafa tabanına göre doğru iskeletsel pozisyona getirmektir. Hastalar estetik beklentiler yada fonksiyon kaybı (etkin çiğneyememe) gibi gerekçelerle ortognatik cerrahiye ihtiyaç duyarlar. İskeletsel malformasyonlara çok büyük oranda malokluzyonlar eşlik eder. İskeletsel malokluzyonlar, çiğneme, konuşma, yutkunma problemlerine neden olabilir, çiğneme sırasında dil ısırma gibi travmatik etkilere neden olabilir (Khechoyan DY, 2013).

Ortognatik cerrahi büyük oranda hastaların hayat kalitesini yükseltir ve öz güven kazandırır. Cerrahi, asıl hedefinin yanında üst hava yollarında anatomik değişikliğe neden olacağı için, uygulanan operasyona göre var olan apneyi ortadan kaldırır veya uyku apnesine, dispneye neden olabilir. Yine temporomandibular eklemin sağlığı olumlu veya olumsuz etkilenebilir (Posnick JC, 2021; Epker BN, 1982).

Ortognatik cerrahi düşünülen her hastadan öncelikle psikolojik ve psikiyatrik yapının da değerlendirilebileceği çok ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Hastaların istekleri dinlenmeli ve gerçekçi olmayan istekleri varsa hastanın dismorfik olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

TANIDA KULLANILAN RADYOLOJİK VE KLİNİK KAYITLAR

Hastalığın veya iskeletsel deformasyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir çok teknik vardır.

1) Radyolojik değerlendirmeler
   - Panoromik
   - Lateral sefalometrik
   - Posterior-anterior grafi
   - Bilgisayarlı tomografi (Sanal cerrahi planlama düşünülüyorsa)
   - BT ile 3 boyutlu fasial yumuşak doku görüntülenmesi
2) Dental ölçü modelleri
2) Fotoğraflamalar
3) Klinik kayıtlar
   - Üst dudak uzunluğu
   - Keser görünüm miktarı (yaş ile birlikte görünümü azalır)
   - Alt keser görünüm miktarı (yaş ile birlikte görünümü artar)
   - Gülme esnasında keser ve diş eti görünüm miktarı

· Nazal taban genişliği ve alar genişlik miktarı

5) Konuşma kaydı

4) Kilo kaydı

Gerekiyorsa sintigrafi veya tek fotoemisyon bilgisayarlı tomografi tekniğinden (kondil büyüme yerinin aktivasyonunun değerlendirilmesinde) faydalanılır. Hastanın iskeletsel yapısı koronal (frontal), transvers (horizontal) ve sagittal (anteriorposterior) planlarda değerlendirilir. Bununla birlikte ortognatik hareketler, sagittal, vertikal ve transvers olarak uygulanır (Naini FB, 2011).

Örneklendirecek olursak;

· İskeletsel klas 2 ilişkiye sahip hastaya SAGİTTAL yönde mandibulası anteriora konumlandırılır.

· Orta yüz yüksekliği düşük olan bir hastada maksilla cerrahi ile VERTİKAL olarak aşağıya konumlandırılır ve greftlenir.

· Unilateral kondiler hiperplazi nedeniyle mandibular laterognatisi olan bir hastaya sagittal split osteotomisi ile mandibulası TRANSVERS olarak uygun iskletsel yapıya konumlandırılır mandibula keser orta hattı yüz orta hattı ile çakıştırılır.

HASTANIN SEFALOMETRİK KAYITLARININ DEĞERLENDİRMESİNDE ÖNEMLİ NOKTALAR

Aşağıda sefalometrik değerlendirme lokalizasyonları açıklanmıştır (Naini FB, 2011,Naini FB, 2017):

· Glabella (G): frontal kemiğin sagittal planda ve orta hatta en ön noktasıdır

· Nasion (N veya Na): Frontal ve nazal süturun birleşim yeridir

· Orbitale (Or): Orbital tabanın en alt noktasıdır

· Anterior nazal spin (ANS)

· A noktası (A) (subspinale): anterior nazal spin ile maksiller alveolar proses arasındaki en derin dokta

· B noktası (B) (supramentale): pogonionla alt alveolar proses arasımdaki en derin noktadır.

· Pogonion (Pog): Mandibular simfiz konturunun en ön noktasıdır

· Gnathion (Gn): Simfiz bölgesinin en alt ön noktasıdır

· Menton (Me): Simfiz bölgesinin en alt noktasıdır

· Sella (S): Pitutuar fossanın (Sella tursika) orta noktasıdır

· Porion (Po): eksternal kulak yolunun en üst noktasıdır

· Condylion (Co): Mandibular kondilin en geri en üst noktasıdır

· Articulare (Ar): Oksipital kemiğin bazal kısmı ile mandibular ramusun çakışma yeridir

· Basion (Ba): Foremen magnumun ön kenarının en alt noktasıdır

· Opisthion: Foremen magnumun arka kenarının en alt noktasıdır

· Pteriogomaksillare superious (Ptms): Pterigomaksillar fissürün en üst noktasıdır

· Posterior nazal spin (PNS): Pterigomaksiller birleşimin en alt noktası (Ptm) ile hemen hemen aynı hizadadır

· Gonion (Go): mandibula angulusun konturunun en alt arka noktasıdır

Yukarıda bahsedilen sert doku noktalarının bazılarının yumuşak doku yansımaları da preoperatif ve postoperatif değerlendirmede kullanılmaktadır.

İDEAL YÜZ ÖLÇÜLERİ

Doğru bir klinik değerlendirme için hastanın doğal baş pozisyonunda değerlendirilmesi gerekir. Doğal baş pozisyonu aslen hastanın en rahat ettiği ve alıştığı baş pozisyonudur. Doğal baş pozisyonunda Poriondan (Po) Orbitaleye (Or) çizilen doğru True horizontal doğrudur, bu doğruya Glabelladan dik çizilen bir başka doğruya ise True vertikal doğru denir (Lloyd T, 2017; Bueller H, 2018; Malkoc S, 2016).

· Vertikal yüz yüksekliği ortalama olarak boyun 1/ 10'udur.

· Fasiyal yükseklik ve genişlik oranına bakıldığında, bizigomatik mesafe saçlı deriden (Trichion) (Tr) yumuşak doku menton arası uzaklığın % 70-75'idir. İki temporal bölge yumuşak dokusu arası mesafe yüz uzunluğunun % 80-85'i, iki yumuşak doku gonion arası mesafe % 70-75'idir. Bigonial uzaklık iki zigoma arası uzaklıktan biraz daha az olmalıdır.

· Sagittal planda doğal baş pozisyonunda yumuşak doku Gnation, Yumuşak doku Subnazale ve yumuşak doku pogonion aynı doğrultuda olmalıdır. Bu doğru hastanın fasial sagittal kontur tipini belirler. Klas 2 bireylerde Yumuşak doku pogonion doğrunun gerisindedir ve konveks yüz tipi gözlenir. Klas 3 bireylerde yumuşak doku pogonion bu doğrunun önündedir ve konkav bir yüz tipi görülür.

· Yüz yüksekliği 3 bölmede değerlendirilir. Trichion glabella arası mesafe üzt yüz, glabella subnazale arası orta yüz ve subnazale yumuşak doku menton arası alt yüzü olarak sınıflandırılır. Bu üç mesafe birbirine eşit olmalıdır. Fakat özellikle erkeklerde alt yüz yüksekliğinin bir miktar fazla olması kabul edilebilir.

· Alt yüz yüksekliği kendi arasında 2 ye ayırılır. Subnazale stomion arası uzaklık stomion yumuşak doku menton arası mesafenin yarısı kadardır.

Yüz yüksekliği ortognatik cerrahi ile arttırılabilir. Orta yüz yüksekliği maksillanın aşağı konumlandırması ile arttırılabilir (Greftleme ile birlikte). Aynı zamanda maksiller sagittal yetmezlik varsa maksiller ilerletme yapılabilir. Alt yüz yüksekliği mandibula ilerletme ile artacaktır (Preop spee eğrisi düzeltilmez ve postoperatif molar ekstrüzyonu yapılır) bununla birlikte tek başına genioplasti ve interpozisyonel greftleme ile alt yüz yüksekliği arttırılabilir (Naini FB, 2017; Lloyd T, 2017; Bueller H, 2018; Malkoc S, 2016).

Yüz transvers olarak 5 eşit parçada değerlendirilir.

· Alar taban genişliği interkantal mesafeye eşittir. Kantustan inilen dik alar tabandan geçer.

· İrisin medial kenarından stomiona inilen dik komissuradan geçer. İki iris arası mesafe dudak genişliğine eşittir.

· Bigonial mesafe iki lateral kantus arası mesafeden az miktarda fazladır.

· Bigonial mesafe bizigomatik mesafenin %75'i kadardır.

· İki komissura arası mesafe erkeklerde 55 +- 3 mm, kadınlarda 50 +- 3 mm dir.

Yüz asimetrisi şayet orbital malformasyon yok ise interpupiller çizgiye göre değerlendirilir. Transver yönde interokluzal çizgi, maksiller ve mandibular okluzal plan çizgileri interpupiller çizgiye paralel olmalıdır.

Gülme esnasında oluşan bukkal koridor komissura ile arka dişlerin bukkal yüzeylerinde oluşan boşluktur. Maksiller transvers darlıkta bu boşluk artar. Özellikle 1. ve 2. Premolar dişlerin palatinal eğim fazlalığı bu koridoru arttırır. Maxiller retrognati bukkal koridoru arttıracaktır. Genellikle alt yüz yüksekliği arttıkça bukkal koridor artar, bunun sebebi maksillomandibular darlıktır. Estetik bir gülüş için bukkal koridorun az olması tercih edilir (Naini FB, 2017; Lloyd T, 2017; Bueller H, 2018; Malkoc S, 2016).

Sagittal plan değerlendirmesinde klinisyenler bir çok analiz methodundan yararlanır.

· Burston çizgisi Subnazaleden yumuşak doku pogoniona (Pog) çizilen doğrudur,

· Rickets'in E çizgisi ise Burun ucundan (Pr) yumuşak doku pogoniona çizilen doğrudur.

· Steiner çizgisi (S line) burun ucu - subnazale orta noktasına pogoniondan çizilen doğrudur. Dudaklar bu çizgiye dokunmalıdır.

· Harmoni çizgisi (H line) pogoniondan üst dudağa uzatılan çizgidir ve burun ile çakışmalıdır.

Sagittal plandan bakıldığında dudak uçları Burstone çizgisiyle (Sn-Pog) Ricketsin E çizgisi (Pr-pog) arasında kalan açı içinde konumlanmalıdır.

Gerçek vertikal doğruya göre üst dudak önde alt dudak ise çok az geride kalmalıdır veya temas etmelidir.

Ricketsin doğrusuna göre ise üst dudak 4 mm önde alt dudak ise 2 mm arkada olması gerekmektedir.

· Erişkinde normal dudak uzunluğu erkekte 22 + - 2 mm, kadında 20 + - 2 mm dir.

· Filtrum uzunluğu komissura uzunluğuna eşit veya komissuranın 1-2 mm yukarısındadır.

Çene ucu sagittal planda değerlendirildiğinde pogonion, yumuşak doku glabelladan çizilen True vertikal doğru ile temasta, 2 mm önde veya geride olabilir (Naini FB, 2017; Lloyd T, 2017; Bueller H, 2018; Malkoc S, 2016).

Maksillanın sagittal pozisyonu True vertikal çizgiye göre değerlendirildiğinde. Yumuşak doku glabella dan çizilen True vertikal çizgi yumuşak doku subnazaleden geçmelidir.

Nazolabial açı ırklar arasında farklılıklar gösterir. Ortalama açılar

· Beyaz erkekte 100 + - 12^0 , beyaz kadında 105 + - 10^0

· Afro-Amerikan erkekte 72 + - 15^0 , kadında 74 + - 15^0 dir

Labiomental açı ortalama 130^0 dir. Yumuşak doku pogonion True verikal çizgi ile çakışır veya 2 mm gerisinde veya önünde olabilir. daha önce bahsedildiği gibi true vertikal doğru yumuşak doku Glabella, Subnazale ve pogoniondan geçer ve bu yüz profilini oluşturur.

· Submental - servikal açı ortalama 110^0 dir.

SEFALOMETRİK ANALİZ

Sefalometrik açılar ve ölçümler etnik köken veya cinsiyet gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Analiz, ortodontist ve cerrahlar için bir yol gösterici olsa da son yıllarda klinisyenler sefalometrik ölçümlerin dışında planlama yapabilmektedirler. Aşağıda belli sefalometrik ölçümler ve değerleri verilmiştir.

Alt ve üst çenenin kafa tabanına göre sagittal iskeletsel ilişkisi Sella (S), Nasion (N), A noktası ve B noktasına göre değerlendirilir ortalama değerler şunlardır:

· SNA: 82 + - 3^0 normalin altındaki değerlerde klas 3 iskeletsel ilişkiyi gösterir, üstündeki değerler klas 2 iskeletsel ilişkiyi gösterir.

· SNB: 79+ - 3^0 normalin altındaki değer klas 2 iskeletsel ilişkiyi gösterir, üstündeki değerler klas 3 iskeletsel ilişkiyi gösterir.

· ANB: 3 + - 1^0 üst ve alt çenenin bir birleriyle olan ilişkisini gösterir.

· SNPog: 80 + - 3^0

Maknamara analizinde Frankfurt horizontal doğrusu kullanılır. Bu doğruya nasiondan çizilen dik, referans alınır. Vertikal doğrunun önünde kalan noktalar + değer alırken gerisinde kalanlar – değer alır bu analize göre normal değerler şu şekildedir

· A noktası tam doğru üzerinde veya 1 mm öndedir

· B noktası 2 – 3 mm geridedir

· A – B noktaları arası 4 mm dir

· Sert doku Pogonion kadında 4 mm geridedir veya tam doğru üzerindedir, erkekte 2 mm geridedir veya 5 mm ileridedir.

Sefalometrik analizlerde yukarıdaki değerlerin kullanılabilmesi için SN – True horizontal doğru arası açının 6 -7 derece olması gerekir. Bazı sendromik durumlarda anatomik yapıların konumu normal yerlerinde oluşmaz ve sefalometrik ölçümler klinisyenleri yanıltabilir. Örneğn Crouson sendromunda kafa tabanı büyümesi yetersizdir ve S – N noktaları arası mesafe kısadır, bu nedenle açılar olması gerekenden fazla çıkabilir.

· Trichion – Glabella, Glabella – ANS, ANS – Menton arası mesafeler yüz yüksekliğini belirler ve bu mesafeler eşittir.

· ANS – Menton arası mesafe alt ön yüz yüksekliğini gösterir (LAFH) . Gonion – Artikulare arası mesafe alt arka yüz yüksekliğini gösteriri.

· Posterior nazal spin (PNS) – Gnathion arası mesafe posterior alt yüz yüksekliğidir (LPFH).

· LPFH / LAFH: 7/ 10

· Maxillomandibular plan açısı (ANS – PNS / Menton – Gnathion) : 27 + - 5^0

· Gonial açı : Menton – Gnathion – Articulare arasında kalan açıdır : 120^0 – 130^0

· Nazion – Gnathion arası çizilen doğru fasial derinlik doğrusudur. Fasial derinlik doğrusu Gnathion – Articulare arasındaki açı 50^0 dir.

Dentoalveolar ilişkilere bakıldığında

· Maksiller insizal dişler ile maksiller plan arası açı 109 – 112 + - 6^0 dir

· Mandibular insizal dişler ile mandibular plan arası açı 92 + - 5^0 dir

· Anterior maksiller dentoalveolar yükseklik posterior maksiller dentoalveolar yükseklikten çok az fazladır. Anterior mandibular dentoalveolar yükseklik posterior mandibular dentoalveolar yükseklikten yaklaşık 5 mm fazladır.

· Mandibula dinlenme pozisyonunda anterior alt ve üst dişler arası mesafeye Free way space denir ve 2 – 3 mm dir (Naini FB, 2017; Lloyd T, 2017; Bueller H, 2018; Malkoc S, 2016).

KLİNİK VE RADYOLOJİK PARAMETLER VE TEDAVİLERİ

· Scleral görünme fazlalığı: Maksiller retrüzyon nedeniyle oluşur. lefort 1 veya lefort 3 osteotomi ile maksiller ilerletme uygulanır (Wermker K, 2014).

· Paranazal çöküklük: Maksiller hipoplazi ve retrüzyon nedeniyle oluşur. Maksiller ilerletme uygulanır (Wermker K, 2014).

· Nazaolabial açı: Maksiller ilerletme ile burun ucu kalkar ve açı artabilir. Bu sayede düşük burun ucu kalkar kolumella uzar ve estetik sağlanır. Kolumella eğimi fazla ise maksiller ilerletme durumu kötüleştirebilir (Garcia C, 2015).

· Üst dudak eğimi: Bu eğim geriye doğru artmışsa, dentoalveolar retrüzyon vardır. maksiller ilerletme veya dentoalveolar protrüzyon uygulanır. Eğim ileri doğru artmışsa ortodontik tedavi dentoalveolar segment geri alınır. Segmental cerrahi uygulanabilir. Maksiller posterior gömme yaparak insizal eğim açısı azaltılabilir (Dall'Magro AK, 2021).

· Nazal taban ve burun kanadı genişliği: maksiller ilerletme ve gömme nazal tabanı ve kanatları genişletir. Alar cinch sütur uygulanabilir veya operasyondan sonra rinoplasti uygulanabilir (Dall'Magro AK, 2021; Zebeib AM, 2014).

· Vertikal yüz yüksekliği: Üst, orta ve alt yüz yükseklikleri (UFH, MFH, LAFH) eşit olmalıdır. Alt yüz yüksekliği erkeklerde bir miktar fazla olabilir. Alt posterior yüz yüksekliği (LPFH) alt anterior yüz yüksekliğinin (LAFH) % 65-75 i kadar olmalıdır (Posnick JC, 2018).

· Mandibular plan açısı: Yüz yüksekliğinin analizinde kullanılır. Artmış plan açısında maksiller gömme ile açı azaltılabilir. Açık kapanışı olan hastalarda ise maksiller posterior gömme ve mandibular otorotasyon ile açı azaltılabilir (Tabrizi R, 2017).

· Üst dudak yüksekliği: Kısa dudak cerrahi olarak uzatılabilir. Erkekler için uzun dudak belli bir miktarda kabul edilebilir. Uzun dudak gerekirse cerrahi olarak kısaltılabilir. (Naini FB, 2003).

· Maksiller insizal görünümü: İstirahat halinde maksiller insizal görünümü 2-5 mm arasında olmalıdır. Kadınlarda bir miktar fazla olması kabul edilebilir. Yetersiz insizal görünümünde maksilla ileri alınabilir ve aşağı pozisyonlandırılabilir (greft ile birlikte). Fazla görünüm miktarı varsa maksiller gömme uygulanabilir. Gülme sırasında maksiller insizal diş eti görünümü 1-3 mm olması kabul edilir (Naini FB, 2003; Willinger K, 2020).

· Maksiller okluzal planın transver kantı: Maksiller okluzal plan inter pupiller çizgiye paralel olmalıdır (orbital defekt yoksa). Kant varlığında İNSİZAL GÖRÜNÜMÜNE göre eksik hipoplazik taraf sarkıtılır veya hiperplazik taraf gömülür. Bimaksiller cerrahi uygulanmalıdır (Reyneke JP, 2020).

· Maksiller keser eğimi: Doğal baş pozisyonundayken hasta gülerken profiline bakılır. Üst keser yüzeyinden geçen çizgi True vertikal çizgiyle (True horizontal doğruya glabelladan indirilen dik çizgi) aynı doğrultuda veya neredeyse değecek kadar yakın ve paralel olmalıdır. Bahsedilen ilişki ortodontik tedavi ile sağlanabilir. Maksiller cerrahi düşünülüyorsa keser eğimi buna göre cerrahi öncesi hazırlanmalı (Naini FB, 2003; Willinger K, 2020).

· Üst dudak, alt dudak ve çene ucu yumuşak dokuların sagittal planda değerlendirilmesi: Bu dokuların uyumları sıklıkla iskeletsel yapıya bağlıdır (Naini FB, 2003; Willinger K, 2020).

· Maksiller dental orta hat : Maksiller orta hat sapması varsa maksillaya 4 mm kadar rotasyon yaptırılabilir. Bu miktardan fazla rotasyonlar

posterior dişlerde okluzal bozukluklara neden olur. 1-2 mm lik küçük sapmalarda cerrahi düzeltmeye gerek yoktur. 3-4 mm den fazla sapmalarda cerrahi ve devamında ortodontik düzeltme önerilir. Gerekirse tekrar cerrahi uygulanabilir. Beraberinde kant varsa bu cerrahi sırasında düzeltilmelidir (Naini FB, 2003; Willinger K, 2020; Reyneke JP, 2020).

· Mandibular dental orta hat: Orta hat sapması varsa iskeletsel olarak düzeltilebilir veya küçük sapmalar ortodontik olarak düzeltilebilir (Naini FB, 2017; Naini FB, 2016).

· Mandibular keser eğimi: Mandibular otorotasyon düşünülüyorsa mandibula keser eğimi bu hareketle değişir ve cerrahi öncesi bu durum hesaba katılmalıdır (Naini FB, 2017; Naini FB, 2016; Omran A, 2020).

· Mandibular okluzal planın transvers kantı: kondiler hiperplazi veya hemimandibular hiperplazi nedeniyle olur. Bimaksiller cerrahi ile düzeltilir. Gerekirse mandibular korpus bazisi osteotomize edilir. Alınan parça greft olarak kullanılıp hipoplazik taraf rekonstrükte edilebilir (Posnick JC, 2019; Nelke KH, 2018).

· Sagittal çene ucu fazlalığı: Klas 3 ve Klas 2 bireylerde olabilir. Bazen çene ucu sadece gülme sırasında fazla görülebilir. Gerekirse genioplasti uygulanır (Naini FB, 2012).

· Labiomental kıvrım , açı ve derinlik: Dudaktan çene ucuna kadar S şeklinde bir kıvrım çene ucunun sagittal pozisyonundan daha önemlidir (Naini FB, 2012; 24).

· Bilateral inferior mandibular sınır: Hemi mandibular hiperplazi tipinde bir asimetri varlığında alt kemik sınırının osteotomisi gerekli olabilir (Posnick JC, 2019; Nelke KH, 2018).

· Submental - servikal açı: Mandibular ilerletme bu açı estetiğini olumlu etkilerken geriye hareketleri submental dokuları yığar ve estetik olumsuz etkilenir. Mandibulanın saat yönü tersine otorotasyonu estetik açıdan olumlu etki eder (Naini FB, 2020; Posnick JC; 2018).

· Submental – servikal uzunluk: Mandibular ilerletme dokuları gerer ve estetik açıdan olumlu etki yapar. Mandibular geri alma ise dokuları sıkıştırır ve estetik olumsuz etkilenir (Naini FB, 2020; Posnick JC, 2018).

Sonuç

Hastaların klinik ve radyografi kayıtları dikkatle incelenip, beklentileri ile uyumlu bir tedavi planlaması yapıldığı takdirde, ortognatik cerrahi maksiller retrognati, mandibuler retrognati, mandibuler prognati, açık kapanış, yüz asimetrileri, alt yüzde vertikal yönde eksiklik veya fazlalık gibi durumlar ve uyku apnesi vakalarında hem iskeletsel hem de yumuşak

dokuda son derece tatminkar sonuçlar vermekte ve hastaların fiziksel ve emosyonel durumları üzerine öngörülebilir, stabil ve pozitif katkılar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: ortognatik cerrahi, çift çene cerrahisi, ortognatik cerrahide teşhis, ortognatik cerrahide planlama.

KAYNAKÇA

1. Bueller H. Ideal Facial Relationships and Goals. *Facial Plast Surg.* 2018;34(5):458-465. doi: 10.1055/s-0038-1669401.
2. Dall'Magro AK, Dogenski LC, Dall'Magro E, Figur NS, Trentin MS, De Carli JP. Orthognathic surgery and orthodontics associated with orofacial harmonization: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;83:106013. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106013.
3. Epker, B.N., T. Turvey, and L.C. Fish, Indications for simultaneous mobilization of the maxilla and mandible for the correction of dentofacial deformities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1982; 54(4): 369-381. doi:10.1016/0030-4220(82)90381-4.
4. Garcia C, Olivi P. Nasolabial angle and orthognathic surgery. *Int Orthod.* 2015;13(1):43-60. doi: 10.1016/j.ortho.2014.12.015.
5. Khechoyan DY. Orthognathic surgery: general considerations. *Semin Plast Surg*. 2013;27(3):133-6. doi: 10.1055/s-0033-1357109.
6. Lloyd T, East C, Naini FB. The Facial Soft Tissue Effects of Orthognathic Surgery. *Facial Plast Surg.* 2017;33(5):519-525. doi: 10.1055/s-0037-1606334.
7. Malkoc S, Fidancioglu A. The Role of Ideal Angles, Ratios, and Divine Proportions in Aesthetic Evaluation of Adolescents. *Aesthetic Plast Surg.* 2016;40(1):1-12. doi: 10.1007/s00266-015-0581-x.
8. Naini FB, Cobourne MT, Garagiola U, McDonald F, Wertheim D. Mentolabial angle and aesthetics: a quantitative investigation of idealized and normative values. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2017;39(1):4. doi: 10.1186/s40902-017-0102-8.
9. Naini FB, Cobourne MT, McDonald F, Wertheim D. Submental-Cervical Angle: Perceived Attractiveness and Threshold Values of Desire for Surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016;15(4):469-477. doi: 10.1007/s12663-015-0872-4.
10. Naini FB, Donaldson AN, McDonald F, Cobourne MT. Assessing the influence of chin prominence on perceived attractiveness in the orthognathic patient, clinician and layperson. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(7):839-46. doi: 10.1016/j.ijom.2012.01.012.
11. Naini FB, Hunt NP, Moles DR. The relationship between maxillary length, differential maxillary impaction, and the change in maxillary incisor inclination. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;124(5):526-9. doi: 10.1016/j.ajodo.2003.07.001.
12. Naini FB, Laskin DM, Garagiola U, Cobourne MT, McDonald F, Wertheim D. The Opinion of Different Observer Groups About the Esthetic Impact and Need for Surgical Correction of Varying Submental Lengths.

J Oral Maxillofac Surg. 2020;78(4):630.e1-630.e9. doi: 10.1016/j.joms.2019.11.023.

13. Naini FB. Facial proportions. In: Naini FB. *Facial Aesthetics: Concepts and Clinical Diagnosis.* Oxford: Wiley-Blackwell,2011.

14. Naini FB. Historical Evolution of Orthognathic Surgery. In: Naini FB, Gill DS, (eds) *Orthogathic Surgery: Principles, Planning and Practice.* Oxford: Wiley -Blackwell, 2017, p.23-82. Gill DS,

15. Nelke KH, Pawlak W, Morawska-Kochman M, Łuczak K. Ten years of observations and demographics of hemimandibular hyperplasia and elongation. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(6):979-986. doi: 10.1016/j.jcms.2018.04.003.

16. Omran A, Wertheim D, Smith K, Liu CYJ, Naini FB. Mandibular shape prediction using cephalometric analysis: applications in craniofacial analysis, forensic anthropology and archaeological reconstruction. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020;42(1):37. doi: 10.1186/s40902-020-00282-3.

17. Posnick JC, Chavda A, Kinard BE. Orthognathic surgery in "older" adults with Hemi-Mandibular Elongation: Long-term occlusion outcomes. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(2):195-203. doi: 10.1016/j.jcms.2018.11.027.

18. Posnick JC, Egolum N, Tremont TJ. Primary Mandibular Deficiency Dentofacial Deformities: Occlusion and Facial Aesthetic Surgical Outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(10):2209.e1-2209.e15. doi: 10.1016/j.joms.2018.06.009.

19. Posnick JC, Liu S, Tremont TJ. Long-Face Dentofacial Deformities: Occlusion and Facial Esthetic Surgical Outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(6):1291-1308. doi: 10.1016/j.joms.2017.11.006.

20. Posnick JC. Orthognathic Surgery: Past - Present - Future. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021;79(10):1996-1998. doi: 10.1016/j.joms.2021.04.036.

21. Reyneke JP, Conley RS. Surgical/Orthodontic Correction of Transverse Maxillary Discrepancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020;32(1):53-69. doi: 10.1016/j.coms.2019.08.007.

22. Tabrizi R, Nili M, Aliabadi E, Pourdanesh F. Skeletal stability following mandibular advancement: is it influenced by the magnitude of advancement or changes of the mandibular plane angle? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(3):152-159. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.3.152.

23. Wermker K, Kleinheinz J, Jung S, Dirksen D. Soft tissue response and facial symmetry after orthognathic surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(6):e339-45. doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.032.

24. Willinger K, Cede J, Guevara-Rojas G, Sinko K, Figl M, Schicho K, Nemec S, Klug C. Midfacial Advancement Line-A Comparative Evaluation of a

New Measurement Method in Orthognathic Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020;78(2):286.e1-286.e9. doi: 10.1016/j.joms.2019.10.013.

25. Zebeib AM, Naini FB. Variability of the inclination of anatomic horizontal reference planes of the craniofacial complex in relation to the true horizontal line in orthognathic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014;146(6):740-7. doi: 10.1016/j.ajodo.2014.08.012.

Bölüm 12

DENTAL İMPLANTLAR VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Abdulsamet Kundakçıoğlu[1]

1 DDS PhD, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, akundakcioglu@istanbul.edu.tr, ORCID iD 0000-0003-3409-3519

GİRİŞ

Diş kaybı insanların tarih boyunca karşılaştıkları bir sorundur. Antik çağlarda daha az işlenmiş gıdaların tüketilmesi, diş kayıplarına sebep olmaktaydı ve bu kayıplar beslenmeyi etkilediği için insan sağlığını çok yakından ilgilendiriyordu. Zamanla gıdaların daha fazla işlenmesiyle diş eksikliği sebebiyle beslenememe problemi ortadan kalktı. İnsanların günümüzde diş eksikliklerinin gidermesi için ana motivasyon, çiğneme fonksiyonun geri kazanılması ve estetik beklentidir.

Diş eksikliğinin giderilmesi için çene kemiği destekli bir protez fikri yüzyıllar öncede denenmiş bir yöntemdir. Antik çağlardan itibaren başka bir kişiden (kölelerden ya da ölülerden) alınan dişler, diş eksikliklerinin bulunduğu çenelere yerleştirilmeye çalışılmıştır.

1950' lerde kemik içi iğneler ya da kemik korteksine yerleştirilen sepet şeklinde nikel-krom implantlar kullanılmıştır. Fakat bu denemeler diş etinde ve implantın etrafında gelişen enfeksiyonlar ve oluşan alveolar kemik rezorpsiyonu neticesinde başarısız olmuş ve yaygın kullanıma geçilememiştir. Bu nedenle diş eksikliklerinin giderilmesi için ana yöntem sabit köprüler ve hareketli protezler olarak kalmıştır. 1960' lı yıllarda kemik içine yerleştirilen biyolojik olarak uyumlu bir metalin osteointgerasyonu kavramını ortaya atan ve bu şekilde diş eksikliklerinin kemik içi destekli bir protezle giderilmesini öneren kişi Branemark olmuştur.

Dr Brenemark deneysel bir çalışmada kemik defektlerine yerleştirilen titanyum çubuklara kemiğin sıkı bir şekilde bağlandığını tespit ettimiştir[1]. Bu durum, biyouyumluluk olarak tanımlanmıştır. Kemiklerin, pasif hale getirilmiş titanyum (titanyum her zaman bir titanyumoksit tabakası ile kaplanır) yüzeyine doğrudan bağlandığının histolojik olarak tespiti yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu, Brånemark'ın titanyumun osseo-entegrasyonu kavramını, canlı kemik ile implantının yüzeyi arasında doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlamasına yol açmıştır[2]. Bununla birlikte, Branemark dental implantların cerrahi olarak yerleştirilmesinin ve protez adımlarının metodolojisini de tanımlamıştır.

1980'lerde, dental implantoloji sağladığı terapötik olanaklar nedeniyle oldukça gelişmişti. Yöntemin klinik başarısı aşağıdaki noktalara dayanıyordu:

• Hastanın spesifik anatomisine uyumlu II. Sınıf ASTM titanyum (Amerikan Test ve Malzemeler Topluluğu) dental implantların kullanılması;

• Osteositlere ve osteoblastlara özellikle zarar verebilecek ve bu şekilde osseo entegrasyonuna engelleyecek bir ısınmayı önlemek için düşük hızda ve serum fizyolojik irrigasyonu altıda bir preperasyon yapılması [3];

• implantasyon işleminin sonunda implant abutmant bağlantısını sağlayan vidanın kilitlenmesi. Kilitlemenin 20-30 N tork ile sağlandığı tahmin edilmektedir;

• Cerrahi işlem sonunda implantın üstündeki diş eti dokusunun dikilmesi;

• Protezin, 6 aylık bir sürede yüksek biyomekanik yeterliliği olan lameller kemiğin implanta sıkıca entegrasyonu olduktan sonra, implant üzerine yerleştirilmesi[4].

Bu cerrahi sürecin uygulanabilirliği, kullanılan implant materyalin doğası ve uzun vadeli başarı oranları nedeniyle diş hekimliği camiası tarafından hızla benimsendi. İlk kez, böyle kesin bir protokol, vakaların %95'inde 10 yıl sonra implantın ve protezin kalıcılığını sağlamıştı[5]. Brånemark'ın önerileri yirmi yıl boyunca bir dogma ve dental implantolojideki başarının ön şartı olarak kabul edildi. Bu İsveç kaynaklı keşif dünyanın tüm sanayileşmiş ülkelerinde yayıldı. Cerrahi aletler konusunda uzmanlaşmış çok sayıda şirket, İsveçli Nobel Biocare firması tarafından geliştirilen orijinal implantların varyantlarını geliştirmiştir. Vida şekilli implant kavramı bugüne kadar değişmeden kalsa da implantta (V sınıfı titanyum, yani, TA6V kullanımı) ve cerrahi protokolde önemli değişiklikler meydana geldi. Almanya'da bir implantın gömülü kalması gerekliliiği kavramı tartışıldı ve diş eti seviyesinde yeni implant sistemleri ortaya çıktı. İmplant destekli protezlerin sürdürülebilirliğini değiştirmeyen bu yeni tasarım, dental camia tarafından kabul edildi. Bununla birlikte, gingival sınırda implant protez bağlantısı açıkta bir protezin estetik bir sonuç vermediği görülmüştür. İmplant tedavisi öncelikle parsiyel dişsizlik ve tek diş eksiklikleri için önerilmiştir fakat artık günümüzde tüm diş eksikliklerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Biyolojik ve Fonksiyonel Değerlendirme

Osseointegrasyon, implant yerleştirmenin birincil hedefidir. 1952'de Branemark, kemik iliği iyileşmesinin mikroskobik dolaşımı üzerine kapsamlı çalışmalara başladı. Bu çalışmalar sonucunda, 1960'ların başlarında, Branemark köpeklerde yumuşak ve sert dokularda önemli olumsuz reaksiyonlar olmadan implant entegrasyonunun kurulduğu tespit etmiştir. Osseoeintegrasyon, implant ve kemik arasında yumuşak doku olmadan, canlı kemik ve implant yüzeyi arasında doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanabilir.[6] Klinik olarak osseoeintegrasyon, bir implantın asemptomatik rijit fiksasyonu olarak tanımlanabilir.[7] Rijit fiksasyon, implalantın 1 ila 500 gr arasında uygulanan bir kuvvet karşısında gözlemlenebilir bir hareketinin olmamasını ifade eder.

Biyomateryaller, implantoloji ve nanoteknolojideki ilerlemeler biyoteknolojiyi geliştirdi ve kemik-implant arayüzünün anlaşılması, tedavi sonuçlarının iyileşmesine ve implantların daha fazla kullanılmasına neden oldu. Gelişmiş görüntüleme teknikleri tanıya yardımcı olur, implant geometrisinin, yüzeyinin ve cerrahi tekniklerin çeşitliliği, çoğu hastaya implant tedavisi yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Maksillofasiyal bölgede kompozit greftler ve otojen kemik greftleri de dahil kemik rejenerasyonuna yardımcı olmak için çok sayıda malzeme mevcuttur.

Tüm implant prosedürleri için standart steril bir şekilde cerrahi hazırlık önerilmektedir. Amaç, kemiğin kontaminasyonunu, mekanik ve termal yaralanmalarını en aza indirmektir. Osteotomiler, yüksek tork ve yavaş hızda keskin diriller kullanılarak bol irrigasyon altında yapılmalıdır. Kemik yüzeyindeki sıcaklığı 47 ° C'nin altında tutmak çok önemlidir. Sıcaklık 47 ° C'yi aştığında kemik nekrozu ve osseointegrasyonda başarısızlık oluşabilir.

İmplantlar için tercih edilen malzemenin kemikle biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak inert olması gerekir. Titanyum, bu gerekli özelliklerin her ikisini de kapsayan en uygun malzemedir.

İmplant ile temas eden kemik hacmi ve kalitesi başlangıç stabilitesini belirler. İmplant yüzeyinde kemiğin oluşması için bu stabilite korunmalıdır. Başarılı osseoegrasyon için iyileşme süreci boyunca implantın hareketsizliği şarttır. İmplantlar, başlangıçtaki stabilite ve mevcut kemik kalitesine bağlı olarak aşamalı bir cerrahi plan kullanılarak yerleştirilebilir. Tek aşamalı bir ameliyat yeterli primer stabilite olduğu durumlarda yapılabilir ve implant hemen yüklenebilir. 2 aşamalı cerrahide, başlangıç stabilitesi yeterli olmadığında, implantın kapalı iyileşmeye bırakılır ve 3 ila 4 ay içinde cerrahi olarak üzeri açılarak diş eti şekillendirici parça takılır.

İmplant Materyalleri.

Saf titanyum cpTi, titanyum alaşımı (HA ile veya HA olmadan) ve zirkonyum dental implantlar için tercih edilen malzemelerdir. Üreticiler, klinik deneylerle sağlam bilimsel kanıt üretemediği sürece, diğer materyallerden yapılan implantlar kullanılmamalıdır. Laboratuvar çalışmaları, gerçek hasta sonuçlarını ve klinik başarıyı tam olarak göstermediği için dental implantların uygulanabilirliği için tek başlarına yeterli değillerdir.

Titanyum

Titanyum biyolojik olarak inerttir ve yüzeyinde metali ortamından ayıran bir titanyum oksit (Ti02) filminin kendiliğinden oluşması nedeniyle korozyona karşı yüksek bir dirence sahiptir. Tipik olarak, bu oksit tabakasının kalınlığı yaklaşık 3 ila 10 nm'dir[8].Titanyumun üzerinde oluşan koruyucu ve kararlı yapıya sahip oksitlerin, osseointegrasyon sağlayabildiği

bilinmektedir. Oksitin yüzeyin stabilitesi güçlü bir şekilde titanyumun üzerinde oluşan film tabakasının bileşim yapısına ve kalınlığına bağlıdır[9]. Bu oksit film tabakası, dental implantlarının kullanımında titanyum ve alaşımlarına bu kadar yüksek biyouyumluluk sağlar. Titanyum üzerinde oluşan pasif film, ağız boşluğu kadar zorlu bir biyolojik sistemde bile stabil kalır.

cpTi ve titanyum alaşımları şu anda dental implantlar için en çok tercih edilen malzemelerdir. Alaşımsız cpTi, 1'den 4'e kadar derecelendirilen çeşitli saflık derecelerine sahiptir.

Derecelendirme, titanyumun korozyon direnci, süreklik ve mukavemet gibi özellikleri ile ilgilidir. cpTi grade 1 en yüksek saflığa, en yüksek korozyon direncine, şekillendirilebilirliğe, en düşük derece olan 4 ise en yüksek mukavemeti ve orta derecede şekillendirilebilirliği sunar.

Dental implantların çoğu, diğerlerine nazaran daha mukavemetli olduğu için grade 4 cpTi'den yapılır[10]. Dental implantlar için kullanılan titanyum alaşımı, dental implant uygulamaları için özel olarak üretilmiştir. Kullanılan spesifik alaşım, saf titanyumdan daha yüksek akma mukavemeti ve yorulma özelliklerine sahip olan derece 5 titanyum alaşımdır. Genellikle Ti6Al4V olarak adlandırılan 5. derece alaşım, % 6 alüminyum, % 4 vanadyum, % 0.25 (maksimum) demir, % 0.2 (maksimum) oksijen ve% 90 titanyumun kimyasal bileşimine sahiptir[11]. Ti6Al4V'nin üstün korozyon direnci, yüksek yorulma mukavemeti ve stres birikimini azaltan düşük elastik modül gibi avantajları vardır[12]. cpTi, sınırlı mekanik özelliklere sahiptir. İyi mekanik özelliklerin gerekli olduğu durumlarda, ısırma kuvvetlerinin yüksek olduğu çenelerin posterior bölgeleri gibi, Ti6Al4V alaşımı tercih edilir.

Zirkonyum

Zirkonya (Zr), yüksek oranda biyouyumlu olan ve osseointegrasyon kapasitesine sahip "seramik" bir bileşiktir[13,14]. Saf haliyle, zirkonyum diş hekimliğinde kullanılamaz. Diş hekimliğinde kullanılabilmesi için birçok farklı işlemden geçmesi gerekir. Zirkonyum implantların üretim süreci çok katıdır, ancak her implant şirketi için faklılık gösterir[15]. Şirketler, implantlarının yüzey özellikleri hakkında kapsamlı bilgi sağlamadıkları için zirkonyum implantların yüzeylerinin değerlendirilmesi nihai ürün farklı kimyasal bileşimlere sahip olabileceği için zordur. Ancak test edilen malzemelerin bileşimi farklı olsa bile zirkonyumun biyouyumluluğunun iyi olduğu gösterilmiştir. Dental implantlar için bir biyomateryal olarak zirkonyum, bükülme mukavemeti (900-1200 MPa), sertlik (1200 Vickers) ve yeterli eşik stres yoğunluk faktörü gibi çok uygun fiziksel özelliklere sahiptir[16]. Başka bir özellikleri de korozyona karşı olan dirençleridir. Oldukça düşük bir ihtimal olmasına rağmen, titanyum korozyona maruz ka-

labilir, bu nedenle uzun ömürlülüğü ve dayanıklılığı teorik olarak zirkonyumdan daha azdır. Titanyumun korozyon miktarı neredeyse tamamen demir içeriğine bağlıdır. Oda sıcaklığında titanyum yüzeyinde oksidasyon tabakası oluşur ve bu tabaka daha fazla oksidasyon oluşumunu sınırlayan bir oksit kaplama olarak işlev görür. Bu oksit kaplama titanyum ile çok güçlü bağlanır ve kimyasal olarak kararlıdır. Zarar görürse kendiliğinden ve anında kendini onarabilir. cpTi grade 4, en güçlü alaşımdır, en fazla % 0.5 demir içeriğine sahiptir. Nispeten yüksek demir içeriğine rağmen, cpTi grade 4'ün korozyon direnci, oksijene maruz kaldığında kendiliğinden oluşan kararlı, sürekli, adherent oksit tabakası sebebiyle yüksektir.

Hayvan çalışmaları, titanyum implantlarla karşılaştırıldığında zirkonyum için benzer biyouyumluluk ve osseointegrasyon değerleri olduğunu göstermektedir[17]. Yapılan kapsamlı bir derlemede, literatür zirkonyum implantların titanyum implantlarla karşılaştırıldığında daha düşük derecede osseointegrasyona (çıkarma torku testleri) sahip olduğunu göstermiştir. Ancak zirkonyum implantların yüzeylerinde yapılan yapısal değişikliklerinin çıkarma torku test değerlerinin titanyum implantlarla elde edilen değerlere yaklaşmasını sağlamıştır. Çıkarma torku test değerleri, implant malzemesinin kendisinden daha fazla yüzey yapısının özelliklerine bağlıdır[15]. Zirkonyum implantların başlıca tercih nedeni, özellikle anterior bölgede estetik beklentileri metallerden daha iyi sağlamalarıdır. Wennerberg ve Albrektsson zirkonyum implantların kullanımlarına geçişte tedbirli olunmasını tavsiye etmişlerdir[18].

İmplant Yüzey Pürüzlendirilmesi

Titanyum plazmasprey

Bu yöntem plazma meşalesiyle ısıtılan titanyum partiküllerinin implant yüzeyine çarpmasıyla implantın pürüzlendirilmesidir. Bu işlem sıcak titanyum partikülleri havada patlayıcı olduğu için argon gazı altında yapılır.

Partikül ve asitle pürüzlendirme

İmplantlar çeşitli partiküller (genellikle seramik partikülleri (corundum)) üzerlerine püskürtülerek pürüzlendirilir. Bu sekilde implant yüzeyinde düzensizlikler oluşturulur fakat bu mikro girintilerde pürüzlendirmek için kullanılan partiküller kalabilir. Bu partiküllerin eliminasyonu için HF, HCL ve HNO_3 gibi güçlü asitler kullanılmaktadır.

Implant yüzeyinin anodizasyonu

Anodizasyon mikro ve nano dokulu pürüzlendirilmiş yüzey oluşturmak için kullanılır. Bu sayede gözeneklerdeki titanyum oksit yüzeyinin pasifizasyonu sağlanır.

Osseointegrasyon

"Osseointegrasyon" terimi ilk defa Branemark tarafından ortaya atılmıştır.

Dr. Branemark yaptığı çalışmada implant yüzeyinde oluşan titanyum oksit katmanının, kemiğe arada başka hiçbir doku olmadan kalıcı bir şekilde bağlandığını tespit etmiştir. Günümüzbu tespit osseointegerasyon kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Osseointegrasyon kavramı klinik, anatomik, histolojik ve ultrastrüktürel olarak incelenebilir[19]. Osseointegrasyon hakkındaki klinik bilgilerimizin çoğu dental implantlar ve eklem protezleri ile ilgili deneyimlerimizden kaynaklanmaktadır. Titanyum yüksek gerilme mukavemeti dışında, titanyum oksit tabakası korozyon direnci sağlar ve makrofajlar ve fibroblastlar için toksik olmayan mükemmel biyouyumluluğa sahiptir.5 Buna ek olarak, oksit tabakası hasar gördüğünde yeniden oksidasyon ile kendini onarabilir. İmplantların yüzey özellikleri, kemik entegrasyonunu arttırmak veya kemik fiksasyonu için gereken süreyi kısaltmak için değiştirilebilir.

Osseointegrasyonun Aşamaları

Osseointegrasyonun aşamaları aşağıdaki gibidir[19]:

- İmplantasyona ilk doku yanıtı
- Peri-implant osteogenezi
- Peri-implanter kemiğin yeniden modellenmesi

İmplantasyona İlk Doku Yanıtı

Osseointegrasyonun ilk aşaması, implant soketinin kemik içinde hazırlanması ve ardından titanyum implantın hazırlanan sokete yerleştirilmesi ile başlar. İmplant sokete pasif olarak yerleştirilir ve implantın primer stabilizasyonu sağlanmış olur. Kortikal kemik primer stabilizasyon açısından süngerimsi kemiğe tercih edilir. Bol irrigasyon altında soğutularak implant dirillerinin kullanılması ve bu şekilde implant soketinin açılması cerrahi olarak önemlidir çünkü dirilleme sırasında kemik sıcaklığının 1 dakika boyunca 47 °C üstünde olması nekroza neden olmaktadır[20]. Kemikte implant soketinin oluşturulması ekstraselülar matriste sonundan hematom formasyınuna neden olan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınması ile karakterize enflamatuar bir tepki oluşturur. 2,7 Pıhtı içinde, trombositler adezyon ve agregasyon kaskadına girerler ve bunun sonucunda oluşan fibrin matrisi, lökositlerin ve mezenkimal hücrelerin kılcal damar sonrası venüllerden peri-implant bölgesine göçü, proliferasyonu ve farklılaşması için bir iskele görevi görür[21,22]. Bu işlem implant cerrahisinden sonraki 1 ila 3 gün içinde gerçekleşir.

Peri-İmplant Osteogenezi

İlk 7 gün boyunca peri-implant boşluğunda anjiyogenez gerçekleşir ve 1. günden 2 haftaya kadar, mezenkimal hücreler, hücre içi kemikleşme yoluyla hücre zengini, olgunlaşmamış, bir kemik dokusu oluşturan osteoblastlara ayrılır[23].

Mezenkimal hücreler, implant yüzeyinde kalsiyum, fosfor, osteopontin ve kemik sialoprotein bakımından zengin, 0.5 mm kalınlığında afibriler, kollajenöz olmayan bir hücre dışı matris tabakası üretir[24].11 İmplant-kemik arayüzünde 20 ila 50 mm'lik ayrı bir osteoblast benzeri hücreler, kalsifiye kollajen fibrilleri ve erken mineralizasyon bulunana bir alan vardır.12 ilkel kemik (woven bone) implantasyondan 2 hafta sonra oluşmaya devam eder ve implant yüzeyi biyomimetik bir iskele görevi görür[25].

Kemik iliği dokusu zengin vaskülarizasyonu ile mezenkimal hücreleri destekler ve öncül osteoklast hücrelerini sağlar. Dokuma kemiği kollojen liflerin rastgele oryantosyonu sebebiyle düşük mekanik yeterliliğe sahiptir. Ancak yaklaşık 10. günden sonra, köprü benzeri mimarisi ile hızla oluşan trabeküler kemik implantın erken aktif biyolojik sabitlenmesini sağlar. Bu durum optimal olarak implant ve kemik arasındaki boşluk 500 mm'yi aşmadığında ortaya çıkar.

Peri-Implant Kemik Remodeling

Osteoklastlar ilkel kemiğin kemiğin rezorpsiyon ve remodeliingini ve daha yüksek mineralizasyona sahip lameller kemikle yer değiştirmesini sürecini yönetirler. Osteoklastlar mineralize kolajen matrisine bağlanır- ve bir sızdırmazlık bölgesi oluşturur bu şekilde kemiği doğrudan implant yüzeyine depolar. Lamellar kemik paralel şekilde biriken kemik fiberleri ve implantın uzun eksenine dik olarak sirküler şekilde implantın etrafını saran osteonlarla, implantın daha büyük yüklere karşı adaptasyonuna izin verir[26]. İmplantasyondan 3 ay sonra, titanyum implantların etrafında woven ve lameller kemik dokusu bulunurken, osseointegrasyonun geç aşamasının tamamlanması bir yıl veya daha uzun sürebilir. Bu süre zarfında, implant tarafında titanyumun oksidasyonu gözlenir.

İmplantın etrafını saran kemiğin 1mmlik kısmı içinde stres ve mekanik yüklere karşı bir yanıt olarak sürekli bir kemik yapım ve şekillenme faaliyet devam eder. Bu durum, implant yüzeyinin yanında osteoklastlar, osteoblastlar, mezenkimal hücreler ve vasküler doku içeren kemik iliği boşluklarının uzun süreli varlığı ile doğrulanır. Osseointegrasyon ile elde edilen stabilite derecesi, kemik-implant temas (BIC) miktarı derecesinden daha önemlidir. Aşağıdakilere bağlı olarak osteogenez hatası oluşabilir[19].

- Osteojenik hücrelerin sayısında ve / veya aktivitesinde azalma

- Artmış osteoklastik aktivite
- Kemik oluşumunda anabolik ve katabolik faktörler arasındaki dengesizlik
- İmplantın mikro hareketi veya osteolize yol açan mekanik stres
- Peri-implant dokusunun bozulmuş vaskülarizasyonu

İyileşme sırasında implantın mikro hareketi, kemik-implant ara yüzünde değişikliklere ve implant çevresinde fibröz bir membran oluşumuna neden olur. Bu aseptik fibröz oluşum, osseointegrasyonun inhibisyonuna ve implant kaybına neden olabilir. Yapılan bir hayvan çalışmasında, 20 nm' ye kadar olan mikro hareketler osteointegrasyon ile uyumluyken, 40 ve 150 nm'lik hareketlerin tolere edilemediği ve kemik implant ara yüzünde fibröz doku oluşumuna neden olduğu görülmüşütür[27].

İmplant yüzey Özelikleri

Literatürde, implant yüzeyinin pürüzlülüğü arttırmak için yapılan modifikasyonların osseointegrasyon lehine önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir[28]. Pürüzlü yüzeyler trombosit ve monosit yapışmasını, osteoblast bağlantısının artmasını ve sonrasında ki proliferasyon ve farklılaşmayı ayrıca implantın yüzey alanının artışını sağlar. Ek olarak, daha fazla yüzey pürüzlülüğüne sahip implantlarda makrofaj hücresi proliferasyonu ve adhezyonu, proenflamatuar markerların salınması ve TGF-b ve BMP-2 gen ekspresyonu artar[29]. Son olarak, yüzey pürüzlülüğü M2 makrofaj fenotipini teşvik eder ve makrofajların osteoklastlara farklılaşmasını hızlandırır[30,31].

Yüzey topografisi, makroskopik tasarımdan veya implant şeklinden, mikroskopik, mikron altı veya nano düzeyde yapılara kadar birçok seviyede modifiye edilebilir. Yüzey pürüzlülüğü; plazma sprey kaplama (implant yüzeyine ısıda çözünmüş titanyum püskürtme), parçacık püskürtme (seramik veya silika ile parçacık püskürtme), asitle pürüzlendirme (hidroflorik, sülfürik veya nitrik asit uygulayarak), kumlama ve asitleme, anodizasyon (titanyum oksit tabakasını parçalamak için voltaj uygulanması) veya biyomimetik kaplama ile sağlanabilir[32]. Bu modifikasyonlar biyomateryal yüzeylerde değişen şekillerin nanoyapılarını oluşturabilir. Optimum işlevsellik sağlamak için nano düzeydeki yapıların implant yüzeylerindeki ideal boyutu, en boy oranı veya dağılımı yoğun şekilde araştırılmaktadır. Pürüzlü implant yüzeyinin kemiğin internal yapısıyla eşleştirmek ideal biyoaktif potansiyel sağlar[18].

Wennerberg and Albrektsson yüzey alanına (Ya) göre yüzey pürüzlülüğü için takip eden sınıflamayı yapmışlardır.

- Pürüzsüz yüzeyler: Ya değeri 0,5 nm'den az

- Minimal pürüzlü yüzeyler: Ya değeri 0,5 ila 1,0 nm'den az, Branemark tipi implantlar dahil.

- Orta derecede pürüzlü yüzeyler: Ya değeri 1 ila 2,0 nm'den az, Astra Tech TiOblast ve Osseospeed implantlar dahil.

- Pürüzlü yüzeyler: Ya değeri 2 nm veya daha büyük, implant yüzeylerinin plazma sprey ile pürüzlendirildiği implantlar dahil.

Şu anda büyüme faktörlerinin (kemik morfogenetik proteinleri, osteojenik protein-1, insülin benzeri büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü b ve fibroblast büyüme faktörü) ve hücre dışı matris bileşenlerinin (Kollajen, kondroitin sülfat, fibronektin ve hyaluronik asit) eklenmesi gibi birçok biyoaktif yüzey modifikasyonunun etkilerini değerlendirmek için çalışmalar devam etmektedir. Hipotez, bu biyolojik kaplamaların osseointegrasyonun kalitesini hızlandırabileceği veya artırabileceğidir, ancak şimdiye kadar biyo kaplamalı diş implantları için yapılan hayvan çalışmalarında herhangi ek bir fayda tespit edilememiştir[33].

Osseointegrasyon Yükleme ve Klinik Değerlendirmeler

İmplantasyondan sonra geleneksel yükleme protokolü, titanyum implantın iyileşmeyi tamamlamasını yani implantın mikro hareketini önlemek için sekonder kemik iyileşmesinin sağlanması için yeterli süre beklemeyi öngörür. Daha önce belirtildiği gibi, erken entegrasyon implantasyondan birkaç hafta sonra oluşur fakat tam osseointegrasyon süreci aylar sürebilir. Kemik destekli implant uygulamasının erken dönemlerinde, bir implantın yüklenmesi en az 3 aylık kesintisiz iyileşme süresinden sonra gerçekleştirilirdi. Günümüzde birçok merkezde çok daha kısa süre bekledikten sonra implantlar yüklenmekte ve bunun implant kaybı üzerinde çok fazla etkisi olmadığı görülmektedir.

İmplant stabilitesi osseointegrasyonun dolaylı bir göstergesidir ve klinik olarak çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir.

- Klinik mobilizasyon testi
- Radyolojik görüntüleme
- Rezonans frekans analizi (RFA)

Radyolojik görüntüleme, kemik ve implant arasında doğrudan göstererek kemik-implant ara yüzünde fibröz dokunun varlığının tespitini sağlar. Görüntüleme çözünürlüğü ve radyografik görüntüleri standartize etmekteki zorluk, kullanımını sınırlandırmaktadır.

RFA cihazı, implanta bağlanan bir piezoelektrik eleman ve ona karşılık gelen rezonans frekansını okuyan bir prob içerir. Bu frekans, 1 ila 100 arasında değişen bir implant stabilite katsayısına (ISQ) çevrilir ve 100

en yüksek stabilite durumudur. Açıkta kalan implant uzunluğu, iyileşme süresi, çevresindeki kemiğin sertliği, implant geometrisi ve implantın yeri ISQ değerini etkileyebilir. Ayrıca, klinik kullanıma rehberlik edecek belirlenmiş bir tanı eşiği kriteri yoktur.

Yerleştirme Torku

Yüksek yerleştirme torkunun artmış kemik implant temas alanı ve artmış kemik yoğunluğundan kaynaklandığı ve bununda başarıyı artıracağı düşünülebilir. Bununla birlikte, bu durumu araştıran 6 çalışmanın meta analizinde yerleştirme torku ve marjinal kemik kaybı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir[34].

Osseointegrasyonu Etkileten Faktörler

Osteointegrasyonun başarısı implantın başarısını ve ömrünü etkileyen en önemli faktördür. İmplant kaybı, 1000'den fazla implant ile yapılan bir çalışmada hastaların % 8.3' ünde kaydedilmiştir[35]. Yapılan bir meta analizde implant başarısızlığı % 2 ila % 17 arasında değiştiği gösterilmiştir[36]. 18 yaş altındaki hastalarda ve 60 yaşından büyük hastalarda, daha az kemik hacmi olan, azalmış kemik vaskülaritesi bulunan ve bruksoman hastalarda daha yüksek kayıp oranları görülmektedir.

Osseointegrasyonu etkileyebilecek faktörler şunlardır:

- İmplant ilişkili faktörler: tasarım, şekil, uzunluk, çap, implant materyelinin bileşimi ve biyouyumluluğu, yüzey makroskopik ve mikroskopik topografyası, osteojenik kaplamalar, yüzey gerilimi ve ıslanabilirlik, implant mikro hareketi;

- Konak faktörler: implant yatak bölgesi, kemiğin kanlanması ve yoğunluğu (osteoporoz), intrinsik osteojenik potansiyel, sistemik hastalıklar (romatoid artrit, böbrek yetmezliği, beslenme yetersizliği), hasta alışkanlıkları (sigara, oral hijyen), ilaçlar (bisfosfonatlar, statinler, immünosüpresanlar ve steroidler, sisplatinum, varfarin, heparinler , steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar) ve geçirilmiş radyoterapi.

- Cerrahi teknik: operasyonda oluşan doku travması, operasyon sırasında enfekte diş etleri ve kemik için lezyonların uzaklaştırılması, sürekli soğutma altında ve düşük hızda drilleme.

- Kötü osseointegrasyon potansiyeli bulunan hastalarda kapalı iyileşme süresi ve 2 aşamalı cerrahi prosedür tercih edilebilir

- Yükleme koşulları: aşırı oklüzal yük (bruksizm ya da erken temas) osseointegrasyonu engelleyebilir.

İn vitro ve hayvan çalışmalarında osteoporozun, daha yavaş osseointegrasyon ve daha yüksek implant başarısızlığı oranı ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir[37].54,55 Osteoporoz, mezenkimal hücrelerin çoğalmasını, protein sentezini ve hücre reaktivitesini etkiler. Osteoblast sayıları ve aktiviteleri azalır, vaskülarite bozulur ve osteoklast sayıları ve aktiviteleri artar.

Radyo terapinin osseointegrasyon üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, radyoterapinin kemik remodellingde gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir[38].59 Bir çalışma, ameliyat öncesi veya sonrası ışınlanmış bölgelerden alınan Branemark implantlarını incelemiş ve in situ daha kısa süreli implantların seyrek osseointegrasyona sahip olduğunu, ancak yerinde daha uzun süreli implantların %70' e kadar yüksek BIC' ye sahip olduğunu bildirmiştir[39]. Tam doz ışınlama alan bölgelerde osseointegrasyonun hala başarılı olabileceği düşünülmektedir, ancak genel olarak daha yüksek implant kayıp oranları vardır.

Yumuşak Doku

Peri-implant yumuşak dokusunu anlamak ve yönetmek klinik ve estetik açıdan uzun vadeli başarı için kritik öneme sahiptir. Yumuşak doku epitelle sarılmış bağ dokusundan oluşur ve epitelyal sulkus çizgisine kadar uzanır. Yumuşak doku kalınlığı ameliyattan önce değerlendirilmelidir, yumuşak doku kalınlığının dişsiz dikey mesafeyi nasıl etkilediğine dikkat edilmelidir. Simante bir kuron için gereken minimum dikey boşluk 9 mm'dir; bununla birlikte, doku kalınlığı posterior mandibulada 3 mm kadardır ve implant yerleştirme derinliğini etkiler.

Sert Doku

Maksilla tipik olarak mandibuladan daha az kemik yoğunluğuna sahiptir ve bunun maksillaya yerleştirilen implantlar için daha yüksek başarısızlık oranlarına yol açması beklenebilir. Yapılan çalışmalar bu beklentiyi destekler gözükmektedir. Maksillada implant kayıp oranlarının mandibulanın 3 katı olduğunu gösteren çalışmalar vardır[40]. Del Fabbro ve meslektaşları, açılı eğimli veya dik implantları inceledikleri 10 klinik çalışmada (1992 implant) ilk yıl içinde başarısız olan implantların %96' sının maksillada olduğunu tespit etmişlerdir[41]. Bu nedenle tedavi planlamasında maksillada implant sayısının fazla tutulması implant tedavisinin başarısını artıracaktır.

Biyomekanik Değerlendirme

Düzgün yerleştirilmiş implantların uzun vadeli başarısı büyük ölçüde biyomekanik faktörlere bağlıdır. Osseointegre implantın yük taşıma kapasitesi, işlev sırasında beklenen yükten daha büyük olmalıdır. Oklüzal yükler implantın yük taşıma kapasitesini aştığında, biyolojik ve mekanik problemler meydana gelebilir. Mekanik problemler, protezin kırılması, abutmant vidasının gevşemesi ya da kırılması gibi durumlarla kendini

gösterir. Oklüzal yük, implant-kemik bağlantısının yük taşıma kapasitesini aştığında biyolojik problemler ortaya çıkar. İmplant çevresindeki kemik kaybı biyolojik başarısızlığın erken bir göstergesi olabilir. Kemik kaybı tüm implantın etrafında ilerleyebilir, bu da implant kaybına neden olur. İmplantların sayısı ve boyutu, açısı ve pozisyonu, kemik-implant arayüzünün hacmi ve kemiğin kalitesi gibi çeşitli faktörler implantların yük taşıma kapasitesini belirler. İmplantların oklüzal düzlem ve oklüzal kuvvetlerin yönü ile ilgili açılandırılması, kuvvetlerin implantlara ve çevresindeki kemiğe çevrilmesinin optimize edilmesinde önemli bir belirleyicidir[42]. Protezler, yükleri implantın uzun ekseni boyunca yönlendirmelidir. İdeal olarak, implanta gelen yüklerin kemiğe doğrudan iletilmesi için implantlar en fazla 20^{o} açıyla yerleştirilmelidir. Daha büyük açılarda kemiğe iletilen yük, oklüzal düzlem ve kemik düzlemindeki açıdan dolayı oklüzal yükten daha fazla olacaktır.

İmplantla İlgili Makroskopik Özellikler

İmplant Şekli

İmplant şekli kemik/implant kontağını etkileyen etkenlerden biridir. İmplant/kemik arayüzde üç tip kuvvet vardır. Bunlar sıkıştırma, çekme ve kesme kuvvetleridir. Sıkıştırma kuvveti kemik yoğunluğunu artırma eğilimindedir implant başarısını artırıcı bir etki sağlar. Bunula birlikte çekme ve kesme kuvvetleri ise kemik/implant birleşimine karşı iş görür[43]. Oluşturulan kuvvet tipi, implantın şekline ve yerleştirildiği yere bağlıdır. Bu nedenle ideal bir implant tasarımı, kesme kuvvetlerinin oluşumunu en aza indirirken basınç ve çekme kuvvetleri arasında da bir denge sağlamalıdır. Kullanımda uzun ekseni boyunca çok farklı tasarımlara sahip çok sayıda implant vardır. İmplant üzerindeki yivlerin amacı, primer stabilite için gereken sıkışma miktarını basit bir frezleme sistemiyle oluşturabilmektir. Primer stabilite için oluşturulan bu yivlerde aynı zamanda yüksek kuvvetler ve gerilmeler ortaya çıkabilir.

İmplantın şekli kemik tepkisini etkilese de farklı implant tasarımları, tedavi başarısı için önemli bir faktör olarak açıkça tanımlamamıştır. Tedavide yüksek başarı için implant tasarımı krestal kemik kaybını, biyomekanik yükü ve kemiğin mikrokırıklarını azaltmalı ve ayrıca implantın primer stabilitesini arttırmalıdır.Tip 1 ve 2'deki yoğun kemik için tasarım önemli bir rol oynamaz. İmplant şeklinden bağımsız olarak, yoğun kemik dokusunda daha iyi primer stabilite ve göreceli olarak daha fazla başarı sağlanır. İmplant tasarımlarının etkisi, primer stabiliteyi sağlamaktaki zorluk sebebiyle tip 4 kemikte daha belirgindir. Bu nedenle amaç, yumuşak kemikte gelişmiş primer stabilite ile sonuçlanabilecek bir implant tasarımına sahip olmaktır. Trabeküler kemiğin remodellingi sırasında stabilite daha yoğun ve kaliteli bir kemiğin oluşmasını sağlar.

İlk Branemark tasarımından itibaren endosseöz implantlar belli bir süre paralel olarak tasarlanmıştır. Fakat yapılan sonlu eleman analizi incelemelerinde, konik gövde formunun düz tasarıma kıyasla hem kortikal hem de trabeküler kemikteki gerilmeleri azalttığını göstermiştir[44,45]. Tip 1 ve tip 2 kemikte implant şeklinin başlangıç stabilitesi, osseointegrasyon ve nihai başarı üzerinde çok fazla etkisi yoktur. Başarı veya başarısızlık implant şeklinden daha çok cerrahi prosedüre ve protezin başarısına bağlıdır. Konik vidalı implantlar, düşük kaliteli kemikte daha iyi başlangıç stabilitesi sağlar ve oklüzal kuvveti, düz vida tiplerinden daha eşit olarak çevre kemiklere dağıtır[46]. Ayrıca kemik perforasyon riski konik şekli nedeniyle daha azdır.

İmplant Boyun Tasarımı

İmplant boynundaki pürüzlü yüzeyler plak tutunmasını artırabilir, bu nedenle pürüzlü yüzeylerin implant boynunda kemik tutuculuğunu sağlamadaki faydasının, gelecekteki olası peri-implantitis riskini dengeleyecek kadar önemli olup olmadığı klinikte karar verilmesi gereken önemli bir olgudur. Boyunları mikroyivli veya yivsiz implantlar üzerinde yapılan 5 klinik çalışmanın dördünde, mikro-yivli implantların kullanıldığı olgularda daha az marjinal kemik kaybı olduğunu bildirmiştir ve meta-analiz bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (P5.03)[47]. Tabi ki mikro yivlerin şeklinin önemli olup olmadığı merak edilebilir veya bu implantlarda başarı boyun kısımlarının pürüzlü olmasından mı kaynaklanmaktadır? İki sistematik inceleme, boyun pürüzlülüğünün etkisini mikro yivlerden ayrıca değerlendirmeye çalışmıştır. İlk incelemede 626 mikroyivli pürüzsüz boyunlu implant, 499 mikroyivsiz pürüzlü boyuna sahip implant ve 177 mikro yivli pürüzlü boyuna sahip implant içeren 11 klinik çalışmayı gözden geçirmiştir. 12 ila 60 aylık bir takip süresi boyunca, pürüzsüz mikroyivli (% 87 ila% 98 başarı) ve pürüzlü (% 94 ila% 100) boyunları olan implantlar için benzer başarı oranları bulunmuştur ancak mikro yivli ve pürüzlü olan implantların başarı oranları incelenen 11 çalışmada da %100 olarak bulunmuştur[48] . Benzer şekilde 12 klinik araştırmada toplamda 1163 implantın incelendiği bir çalışmada, pürüzlü mikroyivli boyuna sahip implantlarda daha marjinal kemik kaybı olduğu görülmüştür (ortalama fark = 0.83mm P<0.1)[49]10.Özet olarak, pürüzlü, mikroyvli boyun tasarımının marjinal kemiğin korunması açısından önemli olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır.

Yukarıda bahsi geçen incelemelerde, marjinal kemik seviyesinin korunmasında implant yüzey pürüzlülüğünün önemi gösterilmiştir. Bu nedenle optimal implant pozisyonu için, implantın kemik seviyesinden ne kadar aşağı veya yukarı yerleştirilmesi gerektiği sorusu akıllara gelebilir. Kemik seviyesine göre implant boynunun yüksekliğinin etkilerini belirlemek için yapılan 13 çalışmanın meta-analizinde: Pürüzlü-pürüzsüz yüzey

geçiş hattında suprakrestal konumlandırılan implantların, subkrestal konumlandırmaya göre 0.835 mm daha az marjinal kemik kaybına yol açtığı ve bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (P <.001). Ayrıca, derin subkrestal konumlandırılan implantların, daha yüzeysel subkrestal pozisyonu olan implantlara göre daha fazla marjinal kemik kaybı yaşadığı tespit edilmiştir[50]. Bu nedenle estetik olarak problem yaratmayacak bölgelerde tissue level implantların kullanımı savunula bilir. Ayrıca bu implantlar posterior bölgelerde kullanıldıklarında çıkış platformları geniş olacağından yapılacak protezi de olumlu yönde etkiler.

Kısa İmplantlar

Birçok durumda, özellikle maksiller sinüs bölgesinde, ortalama uzunlukta bir implant yerleştirmek için yeterli kemik miktarı her zaman bulunamayabilir. Bu nedenle kısa implantların klinik kullanımı popüler bir hala gelmiştir. Kısa implantlarla ilgili yapılan bir meta-analizlerde pürüzlü yüzeylere sahip kısa (8-10 mm) implantlarla tedavinin ortalama 10 mm'den daha uzun implantlarla tedavi kadar başarılı olduğu bulunmuştur[51]. Bununla birlikte yapılan başka bir meta analiz kısa (<10mm) ve ultra kısa (<7mm) implantlar karşılaştırılmış ve aralarında ciddi bir başarı farkının olmadığı görmüşlerdir[52]. Bunun sebebi implantlarda başarısızlığın genellikle osseointegrasyon aşamasında görülmesi ve bu aşamada risklerin hem uzun hem de kısa implantlar için aynı olmasıdır. Ayrıca 9mm' den uzun implantların yapımı için gereken augmentasyon işlemlerinin de kendi içinde riskleri olduğu unutulmamalıdır. Buna karşılık olarak yapılan takipler belli sürelerle sınırlıdır ama impantlar çok uzun süreler kullanımak üzere uygulanırlar. Bu nedenle klinik olarak kısa implant ya da augmentasyon arasında karar vermemiz gereken durumlarda sormamız gereken sorular şunlardır:

- Kemik eksikliği estetik bir problem yaratıyor mu?
- Kemik eksikliği protetik bir problem oluşturacak mı?
- Hastanın implantı kullanacağı süre?
- Hastanın augmentasyon işlemine toleransı?

Bu soruların cevapları implant tercihinde bize bir rehber oluşturacaktır.

İMPLANT TEDAVİSİ

Dental implantlar, diş kayıplarında öngörülebilir, etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Dental implantlar tam veya kısmi dişsiz hastalara doğal dişlerle dişlerle sahip oldukları işlevleri ve estetiği sağlamayı amaçlar. Hastalar normal çiğneme fonksiyonunu, estetiği, artiküler fonksiyonu ve gülüş estetiğini yeniden kazanırlar. Kraniomaksillofasiyal defekti olan

hastalarda implantlar kulak, burun, göz ve diğer maksillofasiyal eksiklikleri tamamlamak için kullanılır. Tüm bu kazanımların sağlanabilmesi için hastaların çok detaylı bir şekilde muayene edilmesi, hasta beklentileri ve klinik olanakların değerlendirilmesi ve tedavi süreçlerini hastaya tam olarak açıklanması gererkir. Bu şekilde hastanın tedavinin seyrini ve tedavi sonundaki kazanımlarını tam anlamıyla anlaması sağlanmalıdır.

Asıl Şikâyet

İmplant tedavisi öncesi muayenede hastalar kendi sözleriyle sorunlarını tarif etmelidirler. Klinisyen, konuşma sırasında hastanın tedaviyle ilgili endişelerini, çekincelerini anlamalı ve tedavi sonucu için hasta istek ve dileklerini gerçekçi hedeflere yönlendirmelidir.

Hastaların tıbbi durumlarının değerlendirilmesi

Tedavi başlamadan önce hastalardan detaylı anamnez alınmalıdır. Hastanın sağlık durumunun tam olarak anlaşılması, hastanın operasyonu tölerans kapasitesinin belirlenmesi ve tatminkâr bir iyileşme süreci geçirmesi için önemlidir. Her cerrahi prosedür operasyon öncesinde değerlendirilmesi gereken kesin ve göreceli kontra-endikasyonlar içerir. Dental implant cerrahisinde kesin kontra endikasyon olarak sayılabilecek durumlar çok fazla değildir. Bu durumlar;

- Akut hastalıklar
- Kontrol altında olmayan metabolik hastalıklar
- Kemik ve yumuşak doku patolojileri ya da enfeksiyonları
- Büyük defek ya da anomali varlığı.

Olarak sıralanabilir. Hastaların akut hastalıkları ya da metabolik hastalıkları kontrol altına alındığında implant tedavisine başlanabilir.

Göreceli kontra-endikasyonlar ise;

- Kemik metabolizması bozuklukları
- İmmun sistem yetersizlikleri
- Diabet
- Osteoporoz
- Bifosfonat kullanımı
- Kemoterapi
- Baş-boyun bölgesinden uygulanan radyo terapi
- Parafonksiyonel alışkanlıklar
- Davranışsal, nörolojik, psiko-sosyal ve psikiyatrik bozukluklar

Olarak sıralanabilir.

İntraoral Muayene:

Implant cerrahisi öncesi ağız içi yumuşak ve sert doku muayenesi şüphesiz son derece gerekli ve önemlidir. Klinisyen hastanın ağızdaki dişlerin, protezlerin, periodontal sağlığının, vestibul sulkus derinliklerinin, keratinize ve hareketli dişetlerinin, çene ilişkilerinin ve gülme hattının muayenensini dikkatli bir şekilde yapmalıdır. Kretler arası mesafe ve ilişkiler değerlendirilmelidir. Yapılacak restorasyon için yeterli mesafe olup olmadığı kontrol edilmelidir. Özellikle karşıt dişlerin sarkması ya da mukozal kalınlaşma nedeniyle klinikte kuron yapmak için yeterli mesafe her zaman olmayabilir. Bu durumda implant tedavisine ek işlemler yapılması gerekebilir. Kemik rezorpsiyonu sebebiyle çeneler arasında mesafe arttığında diş eksikliğinin telafisi için (implant için yeterli kemik olsa bile) klinik kuron boyunun çok uzun olmaması için kemik augmentasyonu yapılması gerebilir. İmplant tedavisinin başarısı için, hastaya tüm bu muayene verilerinin dikkatli şekilde değerlendirilmesi ve buna göre bir tedavi planı sunulması gerekir.

Radyografik Muayene

Radyo grafik muayene geleneksel periapikal röntgenlerden başlayarak okluzal grafiler, panoromik filmleri, cross-section görüntülemeleri de içine alarak farklı yöntemlerle yapılabilmektedir. Fakat hem kullanım yaygınlığı hem radyasyon dozu hem de hastanın diş, çene ve çevre yapılarının aynı anda değerlendirilmesini sağlayan panoromik radyografiler implant cerrahisi için en çok kullanılan radyografik değerlendirme yöntemidir. Panoromik radyografilerle emin olamadığımız ya da kesit olarak değerlendirme yapmak istediğimiz durumlarda Dental Volumetrik Tomografiler (DVT) kullanılmaktadır.

Operasyon öncesi radyografik muayene klinisyene kemik miktar ve kalitesini değerlendirme, önemli anatomik yapıların tespitini, implant planlanan alanların değerlendirilmesini ve hastada farklı bir patoloji varlığının olup olmadığının tespitini sağlar. Operasyon sonrası görüntülemeler implant iyileşmesinde bir problem olup olmadığının tespiti, protez-impant uyumu ve uzun dönem de implant-kemik integrasyonunun değerlendirilmesi için kullanılır.

Görüntüleme Yöntemleri

- Periapikal Radyografi
- Panoromik Radyografi
- Oklüzal Radyografi
- Sefalometrik Radyografi

- Tomografik Radyografi
- Bilgisayarlı Tomografi
- Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme

Standart panoromik radyogariler üzerinden ölçüm yapılacağı zaman, bu radyogafilerin görüntüyü yaklaşık %25 oranında büyüteceği unutulmamalı ve planlama buna göre yapılmalıdır. İmplant yapılacak alandaki magnefikasyon miktarının tespiti için büyüklüğü bilinen metal toplar implant yapılacak bölgenin kret tepesine yerleştirilip bu şekilde röntgen çekilir ve topların radyografideki görüntüsü referans alınarak magnifikasyon hesaplanabilir.

Birçok faktör radyografi tekniğinin seçimini etkileyebilir. Maliyet, bulunabilirlik, radyasyon miktarı, vakanın türü gibi faktörlerle beraber belirli bir kemik içinde önemli anatomik yapıları belirleme ve bu yapılara zarar vermeden cerrahi yerleşimi gerçekleştirebilme doğruluğuna göre değerlendirilmelidir. Radyografik olarak değerlendirilecek yapılar ve alanalar aşağıdaki gibidir:

Önemli anatomik yapıların yerileri:

• Mandibular kanal

• Mandibular kanalın anterior loopu

• Mandibular kanalın anterior dalı

• Mental foramen

• Maksiller sinüs (zemin, bölmeler ve ön duvar)

• Burun boşluğu

• İnsiziv foramen

Kemik yüksekliği

Mevcut dişlerin köklerinin şekil ve açısı

Kortikal kemiğin değerlendirilmesi

Kemik yoğunluğu ve trabekkülasyonu

Patoloji (örn. Apse, kist, tümör)

Anatomik varyantların varlığı

Kesitsel topografi

Sinüs sağlığı

Çene ilişkilerinin iskelet sınıflaması (en iyi lateral sefalometrik görüntülerin kullanımı ile değerlendirilmiştir)

Geleneksel radyografiler potansiyel büyütme için kalibre edilmelidir. Dijital olarak elde edilen periapikal, panoramik, lateral sefalometrik görüntüler ve CT ve CBCT taramaları, çok doğru ölçüm yapılmasını sağlayan yazılım uygulamalarına sahiptir. İmplant yerleşimine özgü kritik ölçümler aşağıdakiler gibidir:

• Maksiller ve nazal sinüslerin tabanlarından en az 1 mm daha aşağıda kalmalıdır

• İnsiziv kanaldan kaçınılmalıdır

• 5 mm mental foramenin önünde konumlandırılmalıdır

• Mandibular kanaldan 2 mm daha üstte konumlanmalıdır

• İmplantlardan 3 mm dişlerin köklerinden 1,5 mm uzakta konumlanmalıdır.

CT ve CBCT görüntü veri dosyaları, simülasyon yazılımı kullanılarak kişisel bilgisayarlarda yeniden biçimlendirilebilir ve görüntülenebilir. Bu, tanı ve tedavi planlama süreçlerinin ölçümler ve boyutlar açısından daha doğru olmasını sağlar. Kritik anatomik yapılar her üç koordinat ekseninde de görüntülenebilir, böylece süperior-inferior, anterior-posterior, bukkal-lingual konumu tanımlanabilir.

İmplant Cerrahisi

- İmplant sahası epinefrin içeren bir lokal anestezikle uyuşturulmalıdır. Eğer hastadan aynı seansta diş çekimi yapılmayacaksa rejyonel anestezi yapılması gerekmez.
- Ağız içi antiseptik bir solüsyon ya da gargarayla yıkanmalıdır.
- İnsizyon kret tepesinden, 15 numara bistüri ile, keratinize diş etinde ve tam kalınlıklı olarak yapılmalıdır.
- Rahatlatıcı insizyonlar -eğer gerekliyse- flebin tabanı geniş kalacak şekilde 45^{o} açıyla yapılmalıdır. Dikey insizyonlar skar görünümünü engellemek için mümkün olduğunca posteriordan yapılmalıdır.
- Rahatlatıcı insizyonlar paplilerin ortasından yapılmamalıdır. Papilleri korumak için ya papillerin öncesinde ya da dişlerin orta hizasından yapılmalıdır.
- Tam kalınlık flep periosta zarar vermeden kaldırılmalı ve implant yapılacak sahada kemik vestibülden ve lingualden tam olarak görülecek şekilde ortaya çıkarılmalıdır.

- Operasyon sahasının daha iyi görünmesi için vestibül flebin altına bir tampon rulo yapılarak yerleştirilebilir. Böylece bölgede hemoroji kontrol altına alınarak daha rahat bir görüş sağlanabilir.

- İmplant yapılacak bölgedeki kemik dikkatli şekilde değerlendirilmeli kemik üzerinde bulunan "kemik balkonlarına" dikkat edilmelidir.

- Implant yapılırken drillerin sürekli irrigasyon altında olması gerektiği unutlmamalı ve anguldruvadan gelen irrigasyonun miktarı ve yönü kontrol edilmelidir.

- Genelde implant için drilleme işlemi 1:20 anguldruva ile 800 rpm devirde yapılır. (implant firması aksini önermedikçe)

- Işaretleme frezi kullanılarak implantin yapılacağı yer işaretlenmelidir. Bu işaretleme yapılırken implant yerleştirildiğinde implantlar arasında minimum 3mm implant diş arasında minimum 1.5 mm mesafe olması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

- Pilot frez, implant boyu ve yönü belirlenerek planlanan derinliğe kadar uygulanmalıdır. Sert kemiklerde ya da kret tepesi dar kemiklerde, finalde implant kret tepesinden daha aşağıda pozisyonlanacağı için, implant derinliği 1-2mm fazla şekilde oluşturulabilir.

- İmplantın poziyonunun tespiti için kemik soketine rehber pinler yerleştirilerek kontrol edilmelidir.

- Çoklu implantlarda bu aşamada pinler kullanılarak implantların birbirlerine göre pozisyonlarının belirlenmesi gerekir. Eğer varsa değiştirilmesi gereken pozisyonlar bu aşamada belirlenmelidir.

- Pilot frezden sonra genişletmek için kullanılan frezle derinlik artırılmaya çalışmamalıdır.

- Genişletme frezleri minimum travmayla tek doğrultuda kullanılmalıdır.

- Eğer kemik çok yumuşak değilse ya da yüksek primer stabilizasyon gerekmiyorsa boyun açıcı ve yiv açıcı frezler kullanılmalıdır. (Burada implantın morfolojisiide önemlidir. Pasif implantlarda genelde yiv açmak gerekmez)

- Kemik miktarının az olduğu kapalı/açık sinüs lifting gibi durumlarda, primer stabilitenin sağlanabilmesi için, yiv ve boyun açıcı frez kullanılmayabilir.

- D3-D4 kemiklerde final frezi olarak kullanılacak çaptan bir önceki frezde kalınabilir. Bu şekilde implant soket duvarlarından daha fazla destek alır.

- İmplantın implant soketine minimum travmayla yerleştirilmesi için bu işlemde anguldruva kullanılması önerilir. Rachet, anguldruvanın torkunun yeterli olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.
- İmplant minimum konteminasyon için soket hazırlandıktan sonra açılmalı ve anguldruvaya yerleştirilmeli.
- İmplant anguldruvaya yerleştrilirken implantın düşmesini engellemek için implantın tepesi havaya bakacak şekilde tutulmalı ve anguldruvaya tam oturduğundan emin olunmalıdır.
- İmplant yerleştirilirken anguldruvanın hızının düşürülmesi unutulmamalıdır. İmplantasyonda kullanılan hızlar implant yerleştirilirken tehlikeli olabilir.
- İmplant tamamen kemik içine yerleştirilmeli hiçbir şekilde pürüzlü yüzey kemik üzerinde kalmamalıdır.
- İmplant yerleştirilirken kemik üzerinde çatlak oluşmamalı ya da implantın rengi kemikten yansımamalıdır. Böyle durumlarda kemiğin greftlerle desteklenmesi gerekebilir.
- İmplantta tek aşamalı ya da iki aşamalı iyileşme protokolünden hangisinin uygulanacağına karar verilmeli ve buna göre implant iyileşme vidası ya da gingival şekillendirici parçayla kapatılmalıdır.
- İnsizyon primer sutüre edilmelidir.
- Önce mesial ve distal dikey insizyonlar dikilmelidir.
- Tek veya iki implant gibi kısa insizyonlar primer sutürlarla kapatılır.
- Uzun insizyonlar kilitli devamlı sutür kullanılarak kapatılabilir.
- Dikişler 7-10 gün süreyle ağızda kalmalıdır.
- Dikişlerde oluşacak besin tutulumunun engellenmesi için monoflement dikişler tercih edilebilir

Postoperatif Aşama

Ameliyat sonrası diğer dişlere, impantlara, sinüs ve inferior alveoler kanal gibi bitişik göre implantın konumunu değerlendirmek için bir radyografi alınmalıdır.Hastalara analjezik verilmelidir. Hafif ila orta şiddette analjezikler genellikle yeterlidir. Antibiyotikler ameliyattan önce profilaktik olarak verilir ve post op 5 gün devam edilir.

Hastalara ayrıca ameliyattan sonra 1 hafta boyunca %0,12 klorheksidin glukonat içeren gargaralar kullanması önerilebilir. Bu şekilde iyileşme sırasında ağızdaki bakteri sayısı minimumda tutulur. Hasta yumuşak

doku yara iyileşmesi tamamlanana kadar haftalık olarak sonrasında da aylık olarak kontrol edilmelidir. Yapılan aylık kontroller implant kapak enfeksiyonu olarak isimlendirilen, implantın kapağı üzerinde subperiostal olarak gelişen enfeksiyonun takibi açısından önemlidir. Bu enfeksiyon müdahale edilmediğinde implant kaybına yol açabilir. Kontrollerde bu durum fark edildiğinde implantın gingiva şekillendirici parçası takılmalıdır.

Hasta implantı üzerinde yumuşak doku destekli bir protez kullanıyorsa, operasyondan 2 hafta sonra protezin içi yumuşak bir astar maddesiyle desteklenerek hastanın kullanmasına izin verilebilir. Sert doku destekli geçici protezler ya da ortodontik splintler yumuşak doku temasları ortadan kaldırılarak operasyondan hemen sonra kullanılabilir.

İmplantın Üstünün Açılması

Osseointegrasyon için gerekli iyileşme süresi hastadan hastaya farklılık gösterir. Yerleştirme torku değerleri, kemik kalitesi, kemik grefti kullanımı, hastanın genel sağlığı, implantın yerleşim yeri, implant sayısı ve yumuşak doku kalitesi iyileşme süresi üzerinde etkilidir. Tipik olarak implantların iyileşme süreleri 3-6 aydır. Tek aşamalı implantasyonda, implantları cerrahi olarak açığa çıkarmaya gerek yoktur. İmplant, ameliyattan sonra ve iyileşme aşaması boyunca gingival şekillendirici ile açıkta kalır. Uygun bir entegrasyon süresinden sonra implantın restorasyonuna devam edilir. İki aşamalı bir sistemde ise implantın üzeri cerrahi olarak açılmalı ve gingiva şekillendirici yerleştirilmelidir. İmplantın üzeri açılırken yapılacak restorasyon düşünülerek yeterince genişlikte açılmalı, keratinize dokuyu korunacak şekilde implant etrafındaki yumuşak doku modifiye edilmelidir. Gingiva şekillendirici parça takıldıktan sonra, protez aşamasına geçilmeden, tipik olarak 2 ila 4 hafta yumuşak doku iyileşmesi beklenmelidir. İmplantın üzerinin açılması için farklı aletler ve teknikler olsa da en basit ve en güvenilir yöntem bisturiyle implantın üzerinde ki yumuşak dokuyu keratinize diş etini ortalayarak doğrusal olarak kesmek ve ince bir periost elevatörü yardımıyla diseke ederek implantın kapağına ulaşmaktır. Bu şekilde diş eti şekillendirici abutmantın etrafında keratinize diş eti olması sağlanır. Bu keratinze diş eti implantın uzun dönem başarısı açısından çok önemlidir.

Komplikasyonlar

İmplant operasyonu, vaka iyi bir şekilde değerlendirilip planlanırsa çok az komplikasyona sebep olur ve büyük bir doğrulukla yapılabilir. Ancak herhangi bir cerrahi veya klinik prosedürde olduğu gibi, komplikasyon ihtimali her zaman mümkündür ve aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

• Ağrı, kanama, şişme veya enfeksiyon gibi herhangi bir cerrahi prosedürle ortaya çıkabilecek komplikasyonlar.

• İmplantların kötü ve yanlış konumlandırılması neticesinde oluşan komplikasyonlar.

İmplant, yanında bulunan dişin köküne çok yakın yerleştirilebilir ya da mesial, distal veya bukkal olarak yanlış konumlandırılabilir. Ayrıca dikey olarak da implant, protez yapımını zorlaştıracak şekilde, kemikte çok gömülerek yerleştirilmiş olabilir. İmplant yerleştirilirken yapılacak olan restorasyon her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. İmplant kemiğe yerleştirilirken, pürüzlü yüzeyi kemik seviyesinin üstünde bırakılırsa kemik desteği, yumuşak doku sağlığı kötü etkilenir ve aynı zamanda estetikten de ödün verilmiş olur.

Flebinin lasere olması, insizyon hattının yeterince sıkı kapanmaması veya flebin aşırı gergin oluşundan dolayı meydana gelen yumuşak doku travması gibi cerrahi teknik komplikasyonları doku ayrışmasına, enfeksiyona ve sonunda implant kaybına neden olabilir. Osteotominin hazırlanması aşamasında, osteotomi çapının implanta göre geniş hazırlanması gibi durumlar, osseointegrasyon için kötü prognoza neden olabilir.

İmplantın kritik anatomik yapılara teması daha ciddi komplikasyonlar yaratabilir. İmplant, alt alveoler siniri kanalına girerse veya kanalına temas ederse, bu paresteziye (hastanın ağrılı bulmadığı rahatsız edici durum, örn., Uyuşma, karıncalanma) veya dizoteziye (hastanın ağrılı veya rahatsız edici bulduğu his) yol açabilir. İmplant maksiller sinüs veya nasal tabanı delerse, bu durum enfeksiyona neden olabilir.

Kemik perforasyonu, hatalı implantasyon derinliği, implant uygun olamyan bir açıyla yerleştrilmesi veya kemiğin yapılacak implant için ine olması nedeniyle meydana gelebilir. Bu durum özellikle mandibula posteriorda mylohyoid kemik çıkıntısı bölgesinde meydana gelir. İmplantasyon sırasında aşırı yerleştirme torku nedeniyle implant boyun kırığı meydana gelebilir ya da implant taşıma parçası implanta soğuk kaynakla birleşebilir. Yoğun kemikte yetersiz ya da yanlış hazırlanmış osteotomi, implantın kemikte sıkışmasına neden olur. Bu durum implantı geri almayı da son derece zorlaştırır. Bunu önlemek için varsa yiv ve boyun açıcı frezler kullanılmalı eğer bu frezler yoksa bir büyük çap frez implant boyunun yarısı kadar girilerek implantın boyun bölesi rahatlatılmalıdır.

İmplantın yerleştirildiği bölgedeki kemiğin yoğunluğu çok önemlidir. Bu durum implantın uzun dönem prognozunu etkileyebileceği gibi aynı zamanda ameliyat anında implantın farklı anatomik bölgelere kaçmasına neden olabilir. Bu durumun önüne geçmek için implant yuvası açılırken bir küçük boy frezde kullanılabilir. Ayrıca implant kemik soketine yerleştirilirken fazla kuvvet uygulanmamalı implant anguldruvayla yerleştirilmelidir. İnsizyon hattının açılması dikişlerin gevşek ya da yetersiz oluşundan veya flebin aşırı gergin oluşundan kaynaklanabilir.

Estetik komplikasyonlar, implantın kötü konumlandırması veya açılandırılması nedeniyle meydana gelebilir. Bu durumu önlemek için özellikle üst çenede implantlar mümkün olduğunca palatinal bölgede konumlandırılmalıdır.

İmplantta Gelecek Perspektifleri

Üç boyutlu tasarım ve kişiye özel üretim tekniklerinin son derece hızlı bir şekilde ilerlemesi tüm alanları etkilediği gibi dental implantasyon alanını da derinden etkilemektedir. Hastalara özel üretilen implant parçaları implantların hem estetik olarak hem de biyolojik olarak başarısını artırmaktadır.

Bununla birlikte günümüzde standart implantların yerleştirilebileceği kadar kemiği olmayan hastalar için subeperiostal olarak özel tasarlanan ve monokortial vidalardan destek alan implantlar üretilmektedir. Bu implantlar sayesinde hastalar otojen kemik transferi veya zigomatik implant uygulamalarından kaçınabilmekte ve çok daha az travmaya maruz kalarak tedavisini olabilmektedir.

SONUÇ

Implant tedavisi günümüzde ağız diş çene cerrahisi pratiğinin ayrılmaz bir parçasıdır. Lokal anestezi altında klinkte uyuglanabilen bu tedavi hastalara kaybettikleri dişi geri kazandırmakta ve büyük bir konfor sağlamaktadır. Implant materyallerinin özelliklerinin ve cerrahi pratiğinin iyi bir şekilde anlaşılması hastaya sunulacak tedavinin başarısı ve hasta mutluluğu açısından hayati öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

1. Brånemark P, Zarb G, Albrektsson T. Tissue-Integrated Prostheses. Chicago, IL. Quintessence 1985:250-251.

2. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthopaedica Scandinavica 1981;52:155-170.

3. Augustin G, Davila S, Udiljak T, Vedrina DS, Bagatin D. Determination of spatial distribution of increase in bone temperature during drilling by infrared thermography: preliminary report. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 2009;129:703-709.

4. Chappard D, Aguado E, Huré G, Grizon F, Basle MF. The early remodeling phases around titanium implants: a histomorphometric assessment of bone quality in a 3-and 6-month study in sheep. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants 1999;14:189-196.

5. Bränemark P, Svensson B, Steenberghe D. Ten-year survival rates of fixed prosthesis on or implants od modum Bränemark in full edentualism. Clin Oral Impl Res 1995; 6: 227;231.

6. Brånemark P-I, Chien S. The osseointegration book: from calvarium to calcaneus. Quintessence Publishing Company; 2005.

7. Zarb G, Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament. Int J Periodontics Restorative Dent 1991;11:88-91.

8. Neoh KG, Hu X, Zheng D, Kang ET. Balancing osteoblast functions and bacterial adhesion on functionalized titanium surfaces. Biomaterials 2012;33:2813-2822.

9. Zhu X, Chen J, Scheideler L, Reichl R, Geis-Gerstorfer J. Effects of topography and composition of titanium surface oxides on osteoblast responses. Biomaterials 2004;25:4087-4103.

10. Steinemann SG. Titanium—the material of choice? Periodontology 2000 1998;17:7-21.

11. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. Dental Clinics 2015;59:505-520.

12. Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Current concepts review-corrosion of metal orthopaedic implants. Jbjs 1998;80:268-282.

13. Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL, Abboud M, Ramirez-Fernandez MP, Mate-Sanchez JE, Negri B et al. Histologic and histomorphometric behavior of microgrooved zirconia dental implants with immediate loading. Clinical implant dentistry and related research 2014;16:856-872.

14. Koch F, Weng D, Krämer S, Biesterfeld S, Jahn-Eimermacher A, Wagner W. Osseointegration of one-piece zirconia implants compared with a titanium

implant of identical design: a histomorphometric study in the dog. Clinical Oral Implants Research 2010;21:350-356.

15. Assal P. The osseointegration of zirconia dental implants. Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia 2013;123:644-654.

16. Andreiotelli M, Wenz HJ, Kohal RJ. Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. Clinical oral implants research 2009;20:32-47.

17. Möller B, Terheyden H, Açil Y, Purcz N, Hertrampf K, Tabakov A et al. A comparison of biocompatibility and osseointegration of ceramic and titanium implants: an in vivo and in vitro study. International journal of oral and maxillofacial surgery 2012;41:638-645.

18. Wennerberg A, Albrektsson T. On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 2010;25.

19. Mavrogenis A, Dimitriou R, Parvizi J, Babis G. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact 2009;9:61-71.

20. Eriksson A, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. Journal of prosthetic dentistry 1983;50:101-107.

21. Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regenaration therapy. Journal of cellular biochemistry 1994;56:283-294.

22. Neuss S, Schneider RK, Tietze L, Knüchel R, Jahnen-Dechent W. Secretion of fibrinolytic enzymes facilitates human mesenchymal stem cell invasion into fibrin clots. Cells Tissues Organs 2010;191:36-46.

23. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants: a model study in the dog. Clinical oral implants research 2003;14:251-262.

24. Meyer U, Joos U, Mythili J, Stamm T, Hohoff A, Fillies T et al. Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. Biomaterials 2004;25:1959-1967.

25. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. Clinical oral implants research 2011;22:349-356.

26. Mulari M, Qu Q, Härkönen P, Väänänen H. Osteoblast-like cells complete osteoclastic bone resorption and form new mineralized bone matrix in vitro. Calcified tissue international 2004;75:253-261.

27. Bragdon CR, Burke D, Lowenstein JD, O'Connor DO, Ramamurti B, Jasty M et al. Differences in stiffness of the interface between a cementless porous

implant and cancellous bone in vivo in dogs due to varying amounts of implant motion. The Journal of arthroplasty 1996;11:945-951.

28. Milleret V, Tugulu S, Schlottig F, Hall H. Alkali treatment of microrough titanium surfaces affects macrophage/monocyte adhesion, platelet activation and architecture of blood clot formation. Eur Cell Mater 2011;21:430-444.

29. Takebe J, Champagne C, Offenbacher S, Ishibashi K, Cooper L. Titanium surface topography alters cell shape and modulates bone morphogenetic protein 2 expression in the J774A. 1 macrophage cell line. Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials 2003;64:207-216.

30. Barth KA, Waterfield JD, Brunette DM. The effect of surface roughness on RAW 264.7 macrophage phenotype. Journal of Biomedical Materials Research Part A 2013;101:2679-2688.

31. Makihira S, Mine Y, Kosaka E, Nikawa H. Titanium surface roughness accelerates RANKL-dependent differentiation in the osteoclast precursor cell line, RAW264. 7. Dental materials journal 2007;26:739-745.

32. Hong D, Oh J. Recent advances in dental implants. Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2017; 39 (1): 33.

33. Jenny G, Jauernik J, Bierbaum S, Bigler M, Grätz KW, Rücker M et al. A systematic review and meta-analysis on the influence of biological implant surface coatings on periimplant bone formation. Journal of Biomedical Materials Research Part A 2016;104:2898-2910.

34. Li H, Liang Y, Zheng Q. Meta-Analysis of Correlations Between Marginal Bone Resorption and High Insertion Torque of Dental Implants. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 2015;30.

35. Dun CA, Faber HT, de Wolf MJ, Mylanus EA, Cremers CW, Hol MK. Assessment of more than 1,000 implanted percutaneous bone conduction devices: skin reactions and implant survival. Otology & Neurotology 2012;33:192-198.

36. Kiringoda R, Lustig LR. A meta-analysis of the complications associated with osseointegrated hearing aids. Otology & Neurotology 2013;34:790-794.

37. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Krajewski A, Ravaglioli A, Belmonte MM et al. Biocompatibility and osseointegration in osteoporotic bone. Bone & Joint Journal 2001;83:139-143.

38. Sumner D, Turner T, Pierson R, Kienapfel H, Urban R, Liebner E et al. Effects of radiation on fixation of non-cemented porous-coated implants in a canine model. The Journal of bone and joint surgery. American volume 1990;72:1527-1533.

39. Bolind P, Johansson CB, Johansson P, Granström G, Albrektsson T. Retrieved implants from irradiated sites in humans: a histologic/histomorphometric

investigation of oral and craniofacial implants. Clinical implant dentistry and related research 2006;8:142-150.

40. Telleman G, Raghoebar GM, Vissink A, Den Hartog L, Huddleston Slater JJ, Meijer HJ. A systematic review of the prognosis of short (< 10 mm) dental implants placed in the partially edentulous patient. Journal of clinical periodontology 2011;38:667-676.

41. Del Fabbro M, Bellini CM, Romeo D, Francetti L. Tilted implants for the rehabilitation of edentulous jaws: a systematic review. Clinical implant dentistry and related research 2012;14:612-621.

42. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2013.

43. Misch CE. A scientific rationale for dental implant design. Contemporary implant dentistry 1999.

44. Rieger M, Mayberry M, Brose M. Finite element analysis of six endosseous implants. The Journal of prosthetic dentistry 1990;63:671-676.

45. Huang H-L, Chang C-H, Hsu J-T, Faligatter AM, Ko C-C. Comparison of implant body designs and threaded designs of dental implants: a 3-dimensional finite element analysis. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 2007;22.

46. Glauser R, Sennerby L, Meredith N, Rée A, Lundgren A, Gottlow J et al. Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading: successful vs. failing implants. Clinical oral implants research 2004;15:428-434.

47. Niu W, Wang P, Zhu S, Liu Z, Ji P. Marginal bone loss around dental implants with and without microthreads in the neck: A systematic review and meta-analysis. The Journal of prosthetic dentistry 2017;117:34-40.

48. Aloy-Prósper A, Maestre-Ferrín L, Penarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Marginal bone loss in relation to the implant neck surface: an update.[Review] Source Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. 16 (3): e365-8, 2011. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal 2011;16:e365-368.

49. Koodaryan R, Hafezeqoran A. Evaluation of implant collar surfaces for marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. BioMed research international 2016;2016.

50. Schwarz F, Hegewald A, Becker J. Impact of implant–abutment connection and positioning of the machined collar/microgap on crestal bone level changes: a systematic review. Clinical oral implants research 2014;25:417-425.

51. Menchero-Cantalejo E, Barona-Dorado C, Cantero-Álvarez M, Fernández-Cáliz F, Martínez-González J-M. Meta-analysis on the survival of short implants. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:e546-551.

52. Monje A, Fu JH, Chan HL, Suarez F, Galindo-Moreno P, Catena A et al. Do implant length and width matter for short dental implants (< 10 mm)? A meta-analysis of prospective studies. Journal of periodontology 2013;84:1783-1791.

Bölüm 13

KEDİLERDE KULLANILAN VE GELECEK VAADEDEN RENAL HASAR BİYOBELİRTEÇLERİ

Canberk BALIKÇI[1]

1 Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Şanlıurfa Türkiye, ORCID ID: 0000-0001-7473-5163

1. Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH) yaşlı kedilerde yaygın olarak görülen ve tanısı konulan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalara göre KBH tanısı konulan kedilerin prevalansının ise %2-4 arası olduğu, ancak 10 yaş üstü kedilerde, %30-40 civarında olduğu bildirilmektedir (Lund vd., 1999; O'Neill vd., 2014). Kedilerde, renal hasara katkıda bulunan çeşitli faktörler KBH'de rol oynamakta ve şekillenen hasar progresif bir şekilde öngörülemeyecek düzeyde artma eğilimi gösterdiği bilinmektedir (Cowgill vd., 2016). Kedilerin KBH'sinin histopatolojisinde çoğunlukla tubulointersitisiyal yangı görülmekte olup, fibrotik değişimler ise prognozun elverişsizliğine işaret eder niteliktedir (Chakrabarti vd., 2013; Rodriguez-Iturbe ve Garcia, 2010).

Kedilerde KBH klinik bulgu, azotemi, anormal idrar dansitesi gibi bulguların kombinasyonu ile ancak hastalığın ileri safhalarında tanısı konulabilmektedir (Paepe ve Daminet, 2013; Sparkes vd., 2016). Dehidre ve azotemili kedilerde idrar dansitesinin <1.035 olması anormal bir durum olarak kabul edilmesine rağmen, KBH'li kedilerde idrar konsantre etme yeteneği çoğunlukla etkilenmemiş olabilmektedir (Elliott ve Barber, 1995; Paepe ve Daminet, 2013). Ayrıca idrar dansitesinin düşük olması diüretik ilaç uygulaması, diyabetes mellitus, karaciğer hastalıkları gibi non-renal sebeplerden dolayı da şekillenebilmektedir (Graham, 2017).

Glomerular filtrasyon hızı (GFR), bozulan renal fonksiyonun değerlendirilmesinde en hassas ve altın standart bir test olduğu bilinmektedir. GFR, endojen ve eksojen filtrasyon belirteçlerinin klerenslerinin ölçümüyle direkt olarak belirlenebilmektedir (Finch, 2014). Kedilerde GFR'ın belirlenmesini sağlayacak sınırlı örnekleme teknikleri geliştirilmiş olmasına rağmen, bu tekniklerin maalesef hiçbiri rutin veteriner hekimliğinde uygun değildir. Bu nedenden dolayı doğrudan GFR ölçümü çoğunlukla bir araştırma aracı olarak kullanılabilmektedir (Barthez vd., 2001; Katayama vd., 2013).

Proteinüri, idrar proteini: kreatinin oranı (UPC) ile değerlendirilmekte olup, rutin bir renal biyobelirteçtir ve glomerüler hastalığın geleneksel ayırt edici özelliği olarak kullanılmasına rağmen, kedilerde tubuler disfonksiyon ile de arttığı bilinmektedir (Chakrabarti vd., 2013; Syme, 2009). Azotemi olmaksızın kalıcı renal proteinüri varlığı, kedilerde erken glomerüler hastalığı gösterebilmektedir (Paepe vd., 2013). Epidemiyolojik çalışmalar neticesinde kedilerde UPC kullanımı prognoz, KBH'nin ilerlemesi ve gelişmesinde kullanılabileceği tespit edilmiştir (Boyd vd., 2008; Syme vd., 2006). Kedilerdeki UPC değeri genellikle hipertiroidizm, viral enfeksiyonlar ve alt üriner sistem hastalıkları gibi non-renal hastalıklardan da etkilenebilmekte ve bu da UPC'nin böbrek hastalığına özgüllüğünü

önemli ölçüde azaltmaktadır (Cowgill vd.,2016; Ghys vd.,2016a; Mardell ve Sparkes, 2006).

KBH ilerleyişini geciktirmek için tanı konulur konulmaz sağaltım uygularına başlamak gerekmektedir (Hall vd., 2016). Erken böbrek hasarını veya böbrek fonksiyonundaki minimal düşüşleri saptamak için daha duyarlı olan serum veya idrar böbrek biyobelirteçlerinin araştırılması, serum kreatinin (sCr) konsantrasyonu gibi geleneksel biyobelirteçlerin sınırlamaları ve zayıf duyarlılıklarından kaynaklanmaktadır (Quimby, 2015).

Kedilerde akut böbrek hasarı (AKI) ve KBH'nin birbirine bağlı süreçler olduğunun yenilikçi yaklaşımı, yakın zamanda kabul görmeye başlamıştır. Bu yaklaşım, AKI'nin bir safhasında olduğu gibi gelişen akut renal hasarın, KBH'ye yol açabileceğini öne sürmektedir. Şekillenen bu hasar genellikle GFR'de bir azalma olmadan şekillendiği bildirilmektedir (Cowgill vd.,2016; Yerramilli vd., 2016). Ayrıca, "akut renal stres", AKI'ye yatkınlığı veya AKI'den önce böbrekte çok erken bir hasarı tanımlamak için insanlarda ve köpeklerde bir kavram olarak da bildirilmektedir (Katz ve Ronco, 2016). Bu yaklaşım ve kavramların birleşimi sonucunda ise KBH'nin gelişimi ve ilerlemesinin renal stres ve erken renal hasar ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle, aktif renal stres veya hasarını tanımlayabilen renal biyobelirteçler, azalmış GFR'yi ortaya koyan biyobelirteçlerden daha erken KBH'yi saptama potansiyeline sahiptir olduğu bildirilmektedir (Cowgill vd.,2016; Hokamp ve Nabity, 2016). Özellikle idrarda tespit edilebilen türleri önde olmakla beraber bu hasar biyobelirteçleri, hasarın lokalizasyonunun glomerul ya da tubuller kaynaklı olup olmadığını ayrıt edebilmeyi de sağlayabilmektedir. Ayrıca bu biyobelirteçler, KBH gelişimini tahmin etme, monitörizasyon ve prognozu belirleme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir (Cowgill vd.,2016; Hokamp ve Nabity, 2016).

Bu bölümde kedilerin kanında ve idrarında ölçülen renal biyobelirteçleri kökenlerine ve böbrek hastalıklarındaki rolüne göre sınıflandırılıp, kullanılabirliği ve faydalarının tartışılması amaçlanmıştır.

2. Sistemik Renal Biyobelirteçler

2.1. Serum Kreatinin (sCr)

Lojistik dezavantajlar nedenlerinden dolayı GFR, genellikle serum biyobelirteç konsantrasyonları ölçülerek dolaylı olarak tahmin edilmektedir. Geleneksel GFR biyobelirteci olan sCr, ekonomik olması, kolayca bulunabilmesi, kolay ölçülerbilir olması ve bireyler arası düşük değişkenlik göstermesi nedeniyle KBH'yi teşhis etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (9,40). Ayrıca, referans sınırlar içerisinde iken, tekrar eden ölçümleri ile erken dönem KBH'nin tanısın konulmasını da sağlayabil-

mektedir (Baral vd., 2014; Paepe ve Daminet, 2013). Fakat sCr'nin önemli limitasyonları bulunmaktadır. Özellikle kas kğtlesi başta olmak üzere, non-renal nedenlerden etkilenebilmektedir. Bununla beraber, GFR'de erken bir düşüşü tespit etmek için düşük bir duyarlılığa sahip olup, GFR'yi etkilemeyen böbrek hasarını tespit edememektedir (Cowgill vd.,2016; Hokamp ve Nabity, 2016). Bireyler arası yüksek değişkenlik nedeniyle geniş referans aralığı ve analitik değişkenliği klinik uygulamada yanlış yorumlara yol açabilmektedir (Boozer vd., 2002). Bu majör limitasyonlar, kedilerde erken KBH'yi belirlemek için sCr'nin kullanımını engellemekte ve simetrik dimetilarginin (SDMA), Sistatin-C gibi diğer dolaylı GFR biyobelirteçlerinin aranmasına neden olmuştur.

2.2. Serum Sistatin C (sCysC)

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilen 13 kilodalton (kDa) glikosile edilmemiş bir proteindir. Proteinaz inhibitörü olarak hücre içi protein katabolizmasına katılmaktadır (Abrahamson vd., 1990). Dolaşımdaki CysC, herhangi bir kısıtlamaya uğramadan glomerular bariyerden geçmektedir (Tenstad vd., 1996). Proksimal tubullerden magalin reseptörleri vasıtasıyla absorbe edilir ve sonrasında tamamiyle metabolize edilmektedir (Kaseda vd., 2007). CysC'nin tubuler hücrelerden idrara ekskrete edildiğini dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır (Seronie-Vivien vd., 2008). CysC, insanlarda ve köpeklerde GFR biyobelirteci olarak kullanılmakta ve sCr ve GFR ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. (Almy vd., 2002; Seronie-Vivien vd., 2008). Bununla beraber, sCysC ve sCr kombinasyonuna dayanan bir GFR denkleminin, insanlarda GFR'yi tahmin etmek için oldukça uygun bir denklem olduğu bildirilmektedir (Inker vd., 2012).

CysC ölçümü üçün kedilere özel bir tahlil bulunmamaktadır. İnsanlarda kullanılan partikül ile güçlendirilmiş nefelometrik (PENIA) ve partikül ile güçlendirilmiş türbidimetrik (PETIA) sCysC immünolojik testleri kedilerde kabul edilebilir kesinlik ve tekrarlanabilirliğe sahip olsa da, Western blot analizine göre anti-insan sCysC antikoru ile kedi sCysC antikoru arasında düşük çapraz reaksiyon olduğu bildirilmektedir (Ghys vd., 2014, 2016b). Ayrıca sCysC konsantrasyonlarının hem -20 ^{o}C hem de -72 ^{o}C saklama koşullarında önemli miktarlarda azaldığı bildirlmektedir (Ghys vd., 2015).

İnsan ve köpeklerin aksine, kedilerde sCysC seviyeleri ırk, yaş, cinsiyet ve canlı ağırlık değişkenlerinden etkilenmemektedir (Braun vd., 2002; Ghys vd., 2015; Poswiatowska-Kaszczyszyn, 2012). Kedilerde yemek öncesi ve sonrası sCysC konsantrasyonlarında bir değişiklik görülmemiştir (Ghys vd., 2015). Hipertiroidismli kedilerde, azalan renal fonksiyonlardan bağımsız olarak, sCysC konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir (Mar-

dell ve Sparkes, 2006, Williams vd., 2016). Felin immunodeficiency virus'ün ise sCysC konsantrasyonlarında bir değişime neden olamadığı bildirilmektedir (Ghys vd., 2016a). Her ne kadar sağlıklı kedilere göre KBH'li kedilerde sCysC konsantrasyonlarında yükselme olsa da, yapılan çalışmalardaki gruplar arasında örtüşme olduğu da bildirilmektedir (Almy vd., 2002; Ghys vd., 2014; Poswiatowska-Kaszczyszyn, 2012). KBH'li kedilerde GFR ve sCysC arasında güçlü bir negatif korelasyon olmasına rağmen, IRIS'in KBH evreleri arasındaki değerlerde herhangi bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (Poswiatowska-Kaszczyszyn, 2012). sCysC'nin GFR'de azalmayı belirtme hassasiyetinin sadece %22 olmasının yanında, güncel çalışmalara göre, sağlıklı kediler ve KBH'li kediler arasında bir fark bulunmadığı da bildirilmektedir (Ghys vd., 2016b; Williams vd., 2016). GFR ve sCysC arasındaki korelasyonun GFR ve sCr arasındaki korelasyondan zayıf olduğu da bildirilmektedir (Ghys vd., 2016b). Ayrıca sCysC, hipertiroidli kedilerin sağaltımında sonra gelişen azotemiyi öngörememektedir (Williams vd., 2016). Sonuç olarak, insanlarda umut verici olmasına rağmen sCysC, kedilerde renal fonksiyon değerlendirmesi için yararlı bir biyobelirteç olmadığı bildirilmektedir (Kongtasai ve., 2022).

2.3. Simetrik Dimetilarginin (SDMA)

Bu grubun ana temsilcisi ve geleneksel fonksiyonel biyobelirteç olan sCr'nin yanı sıra, SDMA konsantrasyonu, güncel literatürde, kedilerde KBH tanısı için yeni bir GFR biyobelirteci olarak bildirilmektedir (Braff vd., 2014; Relford vd., 2016). SDMA'nın en önmli avantajı, sCr konsantrasyonundan daha duyarlı olmasıdır. Çünkü GFR'de daha küçük bir azalmayı tespit edebilmekedir. SDMA, kedilerde GFR yaklaşık %40 azaldığında artmakta olduğu bildirilmektedir (Hall vd., 2014, 2016). SDMA'nın diğer bir avantajı ise kas kütlesinden etkilenmemesidir (Hall vd., 2014; Paltrinieri vd., 2018). Fakat SDMA'da ırk kökenli farklılıklar tespit edilmiş olup, daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Paltrinieri vd., 2018). SDMA'nın önemli bir kullanım sınırlaması ise düşük özgüllüğüdür. Bundan dolayı her artış gerçekleşen ölçüm, dikkatlice yorumlanmalıdır. Uluslararası Renal İlgi Derneği (IRIS), KBH evrelendirmesi rehberlerine SDMA biyobelirteçini de dahil etmişlerdir (IRIS, 2019). IRIS'e göre, SDMA'da kalıcı ve devam eden artışların KBH'nin erken evresinde (Evre 1) belirleyici olduğu bildirilmektedir (IRIS, 2019). Bundan dolayı, SDMA değerlendirilmesi için çoklu ölçüme ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Metabolik Disfonksiyona Özgü Renal Biyobelirteçler

3.1. Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF-23)

Fibroblast büyüme faktörü-23, osteositler ve osteoblastlar tarafından üretilen fosfor ve kalsitriolün düzenlenmesinden sorumlu bir hormondur (Liu vd., 2003; Pereira vd., 2009). Hem hiperfosfatemi hem de yüksek se-

rum kalsitriol miktarı, üriner fosfor atılımını arttıran ve intestinal geri eminlimini azaltan FGF-23 üretimini arttırmaktadır. İdrarla fosfor atılımı, proksimal tubuler sodyum-fosfor yardımcı taşıyıcılarının inhibisyonu ile artarken, renal kalsitriol üretimindeki aksaklık nedeni ile intestinal fosfor geri emilimi de azalmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, hiperfosfotemi ve PTH hormonunda artış şekillenmeden önce, erken safhadaki KBH'de FGF-23'ün arttığı ve tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir (Isakova vd., 2011; Ix vd., 2010).

İnsanlarda kullanılan ELISA kitleri, kedilerde tekrarlanabilirlik, kesinlik ve özgüllük yönünden kullanıma uygun olarak belirtilmektedir (Geddes vd., 2013). Kediler için de üretilmiş ticari ELISA kiti mevcuttur (Liao vd., 2019). FGF-23, stabilitesini 22 ^{o}C'de 7 gün, -20 ^{o}C'de en az 14 gün korumaktadır (Geddes vd., 2013). Aynı IRIS KBH safhasında bulunan kedilerin, hiperfosfatemisi bulunanların normofosfatemililere oranla daha yüksek seviyelerde FGF-23' ü olduğu belirlenmiştir (Geddes vd., 2013). Buna karşın, normal renal fonksiyonlara sahip kedilerin fosfor konsantrasyonları ile FGF-23 konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunamaktadır (Finch vd., 2013; Sargent vd., 2019). KBH kedilerde daha birçok faktörün (PTH, PCV, magnezyum, kalsiyum, vb.) FGF-23 konsantrasyonları ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (Geddes vd., 2013; Sargent vd., 2019). Non-azotemik Hipertroidismli kedilerde FGF-23 seviyelerinin düştüğü fakat bu konsantrasyonların, sağaltım sonrası gelişen azotemiyi öngöremediği bildirilmektedir (Williams vd., 2012). Renal diyet ile beslenen hiper ve normofosfotemili KBH'li kedilerde FGF-23 seviyelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (Geddes vd., 2013). Bu bulgular ise FGF-23 seviyelerindeki azalmaların, KBH'li kedilerde fosfor dengesizliğine sinyal olarak yorumlanabileceği bildirilmektedir (Kongtasai vd., 2022). Benzer fosfat, PTH ve sCr konsantrasyonlarına rağmen, başlangıç pFGF-23 konsantrasyonları, 12 ay içinde azotemi geliştiren non- azotemik geriatrik kedilerde stabil renal fonksiyonu olan kedilere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Finch vd., 2013). Ayrıca, SDMA konsantrasyonları >14 µg/dL olan non-azotemik kedilerde hiperfosfatemi olmamasına rağmen pFGF-23 seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (Sargent vd., 2019). Bu bildirimler, FGF-23 seviyelerinin kedilerde KBH'nin erken tanısı ve erken fosfat düzensizliği için tanısal potansiyele sahip olabileceğini ve azotemi ve hiperfosfatemi gelişmeden önce KBH'nin erken evresinde fosfat düzensizliğinin devam edebileceğini de göstermektedir (Kongtasai vd., 2022). Plazma FGF-23 konsantrasyonları da azotemik KBH'li kedilerde sağlıklı kedilere göre önemli ölçüde daha yüksek seyrettiği ve bu konsantrasyonlar KBH'nin şiddeti ile önemli derecede pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Geddes vd., 2013; Liao vd., 2019).

Sonuç itibariyle, FGF-23, PTH ve fosfor gibi diğer rutin biyobelirteç-

lere kıyasla fosfor düzensizliği için daha erken bir biyobelirteç olduğu ve diyet yönetiminden yararlanan KBH'li kedileri daha erken bir aşamada belirleyebileceği bildirilmektedir. Fakat gerçek tanısal potensiyelinin belirlenmesi için araştırmalara ihtiyaç duyulduğu da bildirilmektedir (Kongtasai vd., 2022).

4. Renal Hasar Biyobelirteçleri

4.1. Glomerular Hasar/Disfonksiyon Biyobelirteçleri

4.1.1. Transferrin

Transferrin, karaciğer ve diğer dokulardan sentezlenen iyon bağlayıcı bir glikoproteindir. Moleküler ağırlığının (77 kDa) albümine yakınlığından dolayı, glomerular hasarda albuminüri gibi sonuçları olmaktadır. İnsanlarda yapılan bir çalışmaya göre, diabetik nefropatinin erken bir belirteci ve mikroalbuminüriyi tahmin eden bir parametre olduğu tespit edildiği bildirilmekte olmasına rağmen (Lee ve Choi, 2015) başka bir çalışmada, idrarda transferrin seviyelerinin artmasının, renal hastalık gelişimi ile ilişkisinin bulunmadığı da bildirilmektedir (Mackinnon vd., 2003). Kedilerde bir çalışma mevcut olup, IRIS KBH safha 1'deki kedilerde idrar transferrin düzeyinin daha yüksek olduğu ve kreatinine göre daha hassas bir biyobelirteç olduğu bildirilmektedir (Maeda vd., 2015).

Sınırlı araştırma verisi nedeniyle, KBH'li kedilerde en yaygın lezyonun tubulointerstisiyel nefrit olduğu gerçeği anımsandığında, artan idrar transferrin konsantrasyonunun öncelikle tubulointerstisiyel nefriti mi yoksa primer glomeruler hastalığı mı yansıttığı şu anda bilinmemektedir (Kongtasai vd., 2022).

4.1.2. Albumin (ALB)

Albumin, hepatositler tarafından üretilen orta düzey moleküler ağırlığa (65 kDa) sahip bir proteindir. Albumin sağlıklı glomerullerden serbest bir şekilde geçememektedir diye kabul edilse de çok az bir kısmı tubuler sıvıya geçer fakat tamamı proksimal tubuler hücreler vasıtasıyla emilir. Böylelikle albümin sadece glomerular değil, aynı zamanda tubuler disfonksiyonlarda da idrarda seviyeleri artabilmektedir (Grauer, 2007). Sağlıklı kedilerin idrarında <1 mg/dL düzeyinde albümin bulunabileceği kabul edilmektedir. Geçmişte, kedilerde kolorimetrik idrar daldırma çubukları ve sulfosalisilik asit turbidite testlei gibi yarı kantitatif testler kullanılmaktaydı ve halen de kullanılmaktadır. Fakat düşük özgüllüklerinden dolayı kedilerde albuminürinin belirlenmesindeki güçleri de zayıf olarak bildirilmektedir (Ferlizza vd., 2017; Hanzlicek vd., 2012; Lyon vd., 2010). Son yıllarda felin spesifik ELISA, insanda kullanılan PETIA ve elektroforezis gibi daha etkili teknikler geliştirilmiştir (Ferlizza vd., 2017; Kongtasai vd., 2021; Syme vd., 2006; Williams ve Archer, 2016).

Kedilerde albumin üzerine yapılan çalışmalarda, albuminüri ile proteinüri arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Lyon vd., 2010; Mardell ve Sparkes, 2006; Syme vd., 2006; Williams ve Archer, 2016). Ayrıca KBH'li ve non-KBH'li kedilerde hayatta kalma oranı ile negatif bir korelasyon da tespit edilmiştir. Benzer bir sonuç olarak ise, KBH'li kedilerde idar albümin (uALB)/idrar kreatitinin (uCr) oranı yüksek olanlar, düşük olanlara göre prognozun daha kötü olduğu bildirilmektedir (Syme vd., 2006). uALB/uCr her ne kadar prognoz açısından önemli olsa da, renal ve non-renal nedenlerin ayırıcı tanısında kullanılamamaktadır (Ferlizza vd., 2017). uALB/uCr parametresi, klinik pratikte yerini almış ve rutinde kullanılan bir parametre olan idrarda protein/kreatinin oranına (UPC) üstünlük sağlayacak klinik öneme henüz sahip olmadığı (Paepe ve Daminet, 2013; Syme, 2009) ve bundan dolayı renal hastalıklarda albüminürinin klinik etkileri henüz tam netleşmemiş olarak belirtilmektedir (Kongtasai vd., 2022).

4.2. Tubuler Hasar/Disfonksiyon Biyobelirteçleri

4.2.1. Karaciğer Tip Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)

Karaciğer tip yağ asidi bağlayıcı protein, hepatositlerin ve proksimal tubuler epitel hücrelerinin sitoplazmasında bulunan 14 kDa'lık bir proteindir. Ayrıca pankreas, akciğer ve bağırsaktan da salındığı bilinmektedir (Xu vd., 2015; Yamamoto vd., 2007). Dolaşımdaki L-FABP normalde glomeruler bariyerden geçer ve proksimal tubullerde geri emilmektedir. Böbreklerde L-FABP, yağ asidi homeostazında önemli bir rol oynamakta ve proksimal tubuler hücrelere enerji sağlayan yağ asidi katabolizmasına katkı sağlamaktadır. Bununla beraber, zararlı lipid peroksidasyon ürünlerini sitoplazmadan tubuler lumene taşıyarak proksimal tubuller üzerinde koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (Ek-Von Mentzer vd., 2001; Xu vd., 2015). Küçük hayvanlarda proksimal tubullerin iskemik yaralanması ve oksidatif strese maruz kalması sonucunda L-FABP'nin idrara atılmasına neden olmaktadır (Yamamoto vd., 2007). İnsanlarda uL-FABP/Cr, tubulointerstisyel hasarın şiddetini yansıtabilen, AKI'yi saptayan ve KBH ilerlemesini tespit edebilen, erken tubuler hasarın bir biyobelirteci olarak kullanılan bir parametredir (Kamijo vd., 2005; Sasaki vd., 2009). Ayrıca L-FABP, laboratuvar hayvanlarında renoprotektif olduğu da bildirilmektedir (Ichikawa vd., 2014; Kamijo-Ikemori vd., 2009).

Kediler için ELISA prensibi ile çalışan ticari kit mevcuttur (Katayama vd., 2019, 2020; Kongtasai vd., 2021). İnsanların aksine, kedilerde non-renal hastalıklardan sL-FABP ve uL-FABP seviyelerinin etkilenimine dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır. Kedilerde L-FABP üzerine gerçekleştirilen az sayıda çalışma mevcuttur (Katayama vd., 2019, 2020; Kongtasai vd., 2021). Bu çalışmalar neticesinde AKI'li ve KBH'li-

lerde sağlıklı kedilere göre uL-FABP ve uL-FABP/Cr seviyelerinde önemli artışlar görüldüğü bildirilmektedir. Özelllikle iskemik tubuler hasarda seviyelerin yükseldiği bildirilmektedir (Katayama vd., 2019).

Sonuç olarak L-FABP, AKI ve KBH'li kedilerde umut vadedici bir biyobelirteç olduğu, fakat kedilerde uL-FABP/Cr'yi etkileyen non-renal faktörleri değerlendiren çalışmalara ve uL-FABP/Cr'si yüksek olan, azotemik olmayan kedilere ilişkin çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Katayama vd., 2019, 2020; Kongtasai vd., 2021, 2022).

4.2.2. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), renal tübüler hücreler de dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki nötrofiller ve epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (Kjeldsen vd., 1993). Bakteriyostatik bir ajan olarak immun yanıta katkıda bulunur ve renal tubuler hasar sonrası hasarı sınırlamaya yardımcı olduğu bilinmektedir (Schmidt-Ott vd., 2007). NGAL, enfeksiyon, inflamasyon ve neoplaziye yanıt olarak dolaşıma salınır (Nielsen vd., 1996). NGAL, glomerular bariyerden serbest bir şekilde geçer ve tubuler hücrelercene absorbsiyonu gerçekleştirilir (Schmidt-Ott vd., 2007). Renal hasar neticesinde tubuler hücrelerin reabsorbsiyonu bozulur ve idrara ve seruma NGAL salınımı gerçekleşmektedir. Bundan dolayı tubuler hasar şekillenmesi, serum (sNGAL) ve idrarda (uNGAL) NGAL seviyelerinin artmasına neden olabilmektedir (Mishra vd., 2004; Zappitelli vd., 2007).

İnsanlarda ve köpeklerde olduğu gibi kedilerde de NGAL monomerik (25 kDa), dimerik (45 kDa) ve NGAL/matriks metalloproteinaz-9 (MMP9) kompleksleri (135 kDa) olmak üzere 3 farklı moleküler forma sahiptir. Monomerik form esas olarak AKI ve geç esafha KBH'li (yani safha 3 ve 4) azotemik kedilerde saptanmaktadır. Ayrıca non-renal hastalıklı ve pirürik olmayan kedilerde tespit edilen baskın uNGAL formu olduğu da bildirilmektedir (Wu vd., 2019). Monomerik form, öncelikle NGAL'nin AKI'deki tanı ve KBH'nin ilerlemesi için biyobelirteç olarak önemli yere sahiptir. Dimerik form, ağırlıklı olarak idrar yolu hastalıkları ve piyürisi olan kedilerde bulunmakta ve bu durum, kedilerde uNGAL konsantrasyonları yorumlanırken idrar yolu hastalıklarının ekarte edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. İnsan ve köpeklerin aksine, NGAL/MMP9 kompleksi, sağlık durumlarından bağımsız olarak kedilerin idrarında yaygın olarak bulunduğu bildirilmektedir (Cai vd., 2010; Hsu vd., 2014; Wu vd., 2019).

Kedilerde plasma NGAL (pNGAL) ve uNGAL seviyelerini kabul edilebilir hassasiyet ve tekrarlanabilirlikle ölçme amaçlı anti-kanin NGAL antikorları kullanan bir sandviç ELISA tahlili mevcuttur (Wang vd., 2017). İnsanlar için kullanılan ELISA test kiti de kediler için kullanı-

mın uygun olduğu bildirilmektedir (Kongtasai vd., 2021). Kedilerde yaş durumu NGAL seviyelerini etkilememesinin yanı sıra, ve dolaşımdaki NGAL seviyelerinin uNGAL seviyelerini de etkilemediği bildirilmektedir (Wang vd., 2017). Üriner kanal enfeksiyonları ve piyürinin ise uNGAL seviyelerini arttırdığı bildirilmektedir (Daure vd., 2013; Wu vd., 2019). Bu nedenle, renal hastalıklar amaçlı NGAL değerlendirilmeden önce alt üriner sistem hastalıklarının elimine edilmesi gerektiği ayrıca, uNGAL/Cr seviyelerinin non-renal hastalıklarda da artış gösterebileceği bildirilmektedir (Wang vd., 2017; Wu vd., 2019). Kedilerde yapılan bir çalışmada KBH'li, AKI'li ve sağlıklı kediler arası NGAL ilişkisine bakılmış ve KBH ve AKI'lilerde sağlıklılara göre daha yüksek uNGAL/Cr seviyeleri belirlenmekle birlikte, AKI'li kedilerin değerleri KBH'li kedilerinkinden daha yüksek tespit edilmiştir. Bunun ise AKI'lilerde daha şiddetli azotemi bulgusu ile ilişkilendirdikleri bildirilmektedir (Wu vd., 2019). Yapılan başka bir çalışmada KBH'li kedilerde (özellikle safha 3 ve 4) sağlıklılara göre daha yüksek uNGAL/Cr seviyesi belirlenmiştir (Wang vd., 2017). Fakat yapılan başka bir çalışmada ise KBH'li ve sağlıklı kediler arasında uNGAL/Cr seviyelerinde önemli bir fark saptanmadığı, bu durumun diğer çalışmalarda kullanılan kitlerden farklı bir ELISA kiti kullanıldığı için olabileceği bildirilmektedir (Kongtasai vd., 2021).

Sonuç olarak, yapılan araştırma sonuçlarına dayanarak, uNGAL renal hastalığın tipi ve ilerlemesinden ziyade azotemi veya renal fonksiyonda azalmanın şiddeti ile ilgili olabileceği e bununla beraber, kedilerde NGAL ölçümleri için kediye özgü olmayan test kitlerinin kullanılmasının sınırlaması da dikkate alınması gerekti vurgulanmaktadır (Kongtasai vd., 2021, 2022).

4.2.3. Vasküler Entoteliyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinen vasküler endotelyal büyüme faktörü, anjiyogenezi etkileyen bir sinyal proteini olarak bilinmektedir. Hipoksi durumlarında renal proksimal tubuler hücrelerden salınmaktadır (El Awadvd., 2000; Kang vd., 2001). İnsanlarda renal fonksiyon kaybı ve KBH sırasında uVEGF seviyelerinin azaldığı ve bundan dolayı tanıda önem arz eden bir biyobelirteç olarak bildirilmektedir (Mayer, 2011; Shulman vd., 1996).

Ticari olarak var olan insan VEGF ELISA testi, kedi homologu ile çapraz reaksiyona girmekte ve felin uVEGF'sinin tespiti için kullanılabileceği bildirilmektedir (Chakrabarti vd., 2012). Kedilerde yapılan bir çalışmada, KBH'li kedilerin uVEGF seviyeleri sağlıklı kedilere göre önemli miktarda düşük olduğu bildirilmektedir. Ayrıca uVEGF/Cr ile sCR arasında önemli bir korelasyon olmadığı da saptanmıştır. Fakat bu çalışmada gruplar arasındaki olgularda "örtüşme" (overlap) olduğu unutulmaması gerektiği

araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (Habenicht vd., 2013). Hipertiroidismli kediler üzerine yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı kedilere göre önemli miktarda yüksek derecede uVEGF/Cr oranı tespit edilmiştir. Yapılan tedavi sonrasında uVEGF seviyelerinde azalmalar meydana geldiği fakat hala sağlıklı kedilerden yüksek seyrettiği görülmüştür. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dahil olmak üzere azotemik kedilerin uVEGF/Cr oranları non-azotemik kedilere göre yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Bununla beraber, uVEGF/Cr ile sCR arasında negatif, UPC, plazma total tiroksin ve plazma renni aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Williams vd., 2014). Bu verilerin ışığında, hipertiroidizmli kedilerde artan uVEGF/Cr seviyeleri, renal fonksiyon disfonksiyonunu yansıtmayabilirken, anormal uVEGF/Cr seviyeleri, hipertiroidizimli kedilerde azalmış renal kütleyi veya fonksiyonunu gösterebileceği kanısına varılmıştır (Williams vd., 2014). Genel olarak, KBH'li kedilere kıyasla non-azotemik kedilerde daha yüksek uVEGF/Cr, sağlıklı böbreklerde VEGF'nin renoprotektif etkisini gösterebileceği ve sağlıklı kedilerde düşük uVEGF/Cr'nin ise erken KBH'yi gösterebileceği düşünülmektedir (Williams vd., 2014). Sonuç olarak, kedilerde erken safha KBH'nin tanısında VEGF'nin tam roü henüz anlaşılamadığı ve uVEGF üzerine prognostik ve tanısal önemi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmektesir (Habenicht vd., 2013; Williams vd., 2014).

4.2.4. Böbrek Hasar Molekülü 1 (KIM-1)

Böbrek hasar molekülü 1, bir tip-1 membran glikoproteinidir. Oksitlenmiş dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoproteinleri ve membran ilişkili fosfatidilserini temizleyen epitelyal, lenfoid ve miyeloid hücrelerde bir hücre yüzeyi reseptörüdür (Castillo-Rodriguez vd., 2017; Ichimura vd., 1998). KIM-1, sağlıklılarda idrarda saptanmamıştır ancak renal tubuler hasar ile birlikte KIM-1, tubuler hücrelerden salınmaktadır (Han vd., 2002). İnsan ve köpeklerde yapılan çalışmalar neticesinde KIM-1, AKI şiddeti ve KBH ilerlemesinde kullanılan bir biyobelirteç halini almıştır (Han vd., 2002; Satirapoj vd., 2016).

Felin KIM-1 seviyeleri, ticari olarak var olan anti-rat KIM-1 lateral flow immunoassay kullanılarak idrarda tespit edildiği bildirilmektedir (Bland vd., 2014). Farelerden elde edilen uKIM-1, 25 ^{o}C'de 5 gün, -80 ^{o}C'de ise en az 1 yıl seviyelerini koruduğu tespit edilmiştir (Sabbisetti vd., 2013). Kedilerde ise bilinmemektedir. İnsanlardaki KIM-1 seviyeleri yaş, etnik köken ve cinsiyete bağlı olarak değebileceği bildirilmekte (Pennemans vd., 2013) beraber, kedilerde bu ilişkiler bilinmemektedir. Kedilerde KIM-1 üzerine yapılan çalışmalarda, sağlıklı kedilere göre AKI'li kedilerde daha yüksek seviyeler görülmüştür. KBH'li kedilerin çoğunda ise tespit edilememiştir. Bu durum da, tubuler hasarın mevcudiyetinde yükseldiği, hasar sonrası gelişen tubuler kayıplarda ise pozitivite verme-

diği anlamına gelmektedir. Bu verilerden yola çıkılarak KIM-1, kedilerde KBH'ye neden olan AKI'nin belirlenmesi ve şiddetinin değerlendirilmesi için tekrarlı ölçümlerde önem arz ettiği bildirilmektedir (Bland vd., 2017, 2019; Kongtasai vd., 2022).

4.2.5. Isı Şok Proteini 72 (HSP-72)

Isı şoku proteini-72, hücresel hasar ve stres durumlarında hücre ve protein yapısının korunmasında rol oynayan, stres tarafından tetiklenen bir HSP izoformudur. Renal tubuler hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenmektedir (Henderson, 2010; Musial ve Zwolinska, 2011). Kedilerde kullanılabilecek HSP72 ELISA kiti güncel markette mevcuttur (Chen vd., 2019). Kedilerde HSP-72, AKI, KBH, üretral obstrüksiyon durumunda arttığı ve bununla birlikte HSP-72/Cr, AKI'li kedileri sağlıklılardan ayırmada, cutoff değeri olarak 0.54 ng/mg kullanıldığında, %94 hassasiyet ve %70 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. Fakat bu değerlerin elde edildiği çalışmalarda az sayıda erken safha AKI ve KBH'li kedi dahil edilmiştir. Ayrıca, guruplar arası olgularda örtüşmenin de mevcut olduğu bildirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, kedilerde erken safha AKI ve KBH'nin tanısında HSP-72'yi güvenilir biyobelirteçlere dahil etmeden önce, daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalar ile birlikte non-renal hastalıklardaki etkileşimlerine de bakılması gerektiği bildirilmektedir (Kongtasai ve., 2022).

4.2.6. Sistatin B (CysB)

Sistatin B, sistein proteaz üyelerini inhibe eden düşük moleküler ağırlıklı (11 kDA) bir protein olarak bilinmektedir. Esas olarak, intraselüler bir protein olup, sınırlı miktarda dolaşımda mevcudiyeti tespit edilmiştir (Yerramilli vd., 2016).

Köpeklerde yapılan çalışmalarda, üriner kanal hastalıklarından etkilenmeksizin, AKI'li köpeklerde uCysB seviyelerinde sağlıklılara göre önemli miktarlarda artış tespit edilmiştir (Yerramilli vd., 2016). Kedilerde de AKI yönünden benzer sonuçlar tespit edilmiş olup uCysB, AKI tanısında %90 hassasiyet ve %92 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir (Chen vd., 2020). KHB'li kediler üzerine yapılan sadece bir çalışma mevcut olup, sağlıklılar ile KHB'li kediler arasında istatistiksel olarak bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (KuKanich vd., 2020). Yapılan araştırmalardan elde edilen veriler neticesinde uCysB, umut vaat eden bir biyobelirteç olduğu fakat daha fazla araştırılması gerektiği aşikardır.

4.2.7. Üriner Sistatin C (uCysC)

Renal tubuler hasar sonucunda reabsorbsiyon azaltacağından dolayı, uCysC'de artış şekillendiği ve bu durumun da renal tubuler fonksiyonun gözlenmesi için önem arz ettiği bildirilmektedir (Uchida ve Gotoh, 2002).

uCysC/Cr, insanlarda tubuler hasarın biyobelirteçi, köpeklerde ise, renal/non-renal hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmektedir (Monti vd., 2012; Uchida ve Gotoh, 2002). Anti-insan temelli PETIA ve PENIA kitleri, kedilerde uCysC için kullanılabileceği, fakat düşük konsantrasyon aralığında tekrarlanabilirliğinin zayıf olduğu da bildirilmektedir (Ghys vd., 2014, 2016b; Williams ve Archer, 2016). İnsan uCysC stabilitesi, 4 °C ve -20 °C'de 7 gün, 20 °C'de 2 gün olduğu tespit edilmiştir (Herget-Rosenthal vd., 2004).

İnsanlarda proteinüri ile birlikte uCysC seviyelerinin arttığı tespit edilmesine rağmen, kedilerde proteinüti ile ilişkisini belirten bir çalışma bulunmamaktadır (184). uCysC/Cr seviyelerinin hipertiroidisimli kedilerde ciddi oranda arttığı tespit edilirken, diabetes mellitusta ise herhangi bir değişim olmadığı bildirilmiştir (Ghys vd., 2016a,185). Başka bir çalışmada, KBH'li kedilerin uCysC/Cr seviyeleri sağlıklı kedilere göre önemli derecelerde arttığı fakat KHB'li kedilerin %34, sağlıklıların ise %88 oranında uCysC seviyelerinin tespit edilemediği de bildirilmektedir (Ghys vd., 2016a). Benzer bir başka çalışmada ise KHB'li kedilerin uCysC/Cr seviyeleri sağlıklı kedilere göre önemli derecede düşük seyrettiği tespit edilmiştir (Williams ve Archer, 2016). Bu zıt sonuçların, çalışmalarda kullanılan tahlil metotlarının farklılığı ve/veya KHB'li kedilerin faklı safhalarda olması kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, şu anda mevcut olan testler ile uCysC biyobelirteci, kedilerde erken KBH'nin saptanması için güvenilir bir biyobelirteç olarak düşünülemediği bildirilmektedir (Kongtasai vd., 2022).

4.2.8. F_2-İzoprostanlar

F2-izoprostanlar, ortak öncül araşidonik asidin glomeruler endoteliyal ve mezanşimal hücreler tarafından peroksidasyonu yoluyla böbrekte lokal olarak sentezlenen prostaglandin benzeri metabolitler olarak tanımlanmaktadır. Bu lipidler, oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonunun güvenilir göstergeleri olarak bildirilmektedir (Montero vd., 2000; Morrow, 2006). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, KBH'li olgularda sağlıklılara göre plazma F_2-izoprostan seviyelerinde artış gözlenirken, uF_2-izoprostan seviyelerinde azalma gözlenmesinin yanı sıra, eGFR ile uF_2-izoprtostan arasında pozitif bir korelasyon ilişkisi olduğu da bildirilmektedir (Lim vd., 2002; Oberg vd., 2004). Kompetitif ELISA kitleri kedilerde yapılan çalışmalarda kullanılabilmektedir. Bu ölçüm yöntemi, izoprostanların altın standart ölçüm yöntemi olan gaz krotamografi / kütle spektrometre ile düşük korelasyon gösterdiği de bildirilmektedir (Soffler vd., 2010).

Hipertiroidisimli kedilerin uF_2-izoprostan değerinin sağlıklılara göre öenmli oranda yükseldiği fakat tedavi sonrası seviyelerinin düştüğü bildirlmektedir (Branter vd., 2012). Kedilerde yapılan bir çalışmada, protei-

nüri ve hipertansiyonun uF_2-izoprostan seviyelerini etkilemedi tespit edilmiştir. Aynı çalışma kapsamında, sahfa 1 KBH'li kedilerin uF_2-izoprostan seviyelerinin sağlıklı kedilere göre yüksek seyrettiği ancak, bu bulgunun istatistiksel olarak önemli olmadığı bildirilmektedir. Safha 3 ve 4 KHB'li kedilerde ise sağlıklılara göre önemli derecede uF_2-izoprostan seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca uF_2-izoprostan ilse sCr konsantrasyonları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı da bildirilmektedir (Whitehouse vd., 2017). Sonuç olarak, özellikle erken safha KBH'li kedilerde erken renal biyobelirteç olarak uF_2-izoprostan konsantrasyonunun potansiyelini gösteren daha fazla çalışma gerektiği düşünülmektedir.

4.2.9. Clusterin

Clusterin, bazı fizyolojik ve patolojik süreçler sırasında çeşitli dokularda üretilen bir glikoprotein (70-80 kDA) olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik koşullarda, clusterin idrarda çok düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Köpek ve kedilerde aktif tubuler hasarı doğru bir şekilde belirlemek için, clusterin'in böbreğe özgü izoformu ölçülmesi gerekmektedir. Bunun için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan testler mevcuttur (Yerramilli vd., 2016).

Üriner clusterin insanlarda ilaç yönetimi ve toksisite biyobelirteci amacıyla renal panel dahilinde kullanıldığı bilinmektedir (Yerramilli vd., 2016). Köpeklerde yapılan çalışmalarda ise üriner clusterin seviyelerinin tubuler hasar mevcudiyetinde ve AKI'lilerde arttığı ve bildirilmektedir (Choi-Miura ve Oda, 1996; Rodriguez-Pineiro vd., 2006; Yerramilli vd., 2016). KBH'li kedilerde yapılan sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada sağlıklılarda KBH'liler arasında herhangi bir istatistiksel önem arz eden bir veri saptanamamıştır (KuKanich vd., 2020). Araştırmalardan elde edilen veriler ışığında üriner clusterinin AKI ve KBH'den müzdarip kediler üzerine gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyacı olduğu su götürmez bir gerçektir.

4.3. Renal Fibrozis Biyobelirteçleri

4.3.1. Prokollajen Tip III Amino Terminal Propeptid (PIIINP)

Düşük moleküler ağırlıklı (44 kDa) bir peptid olan prokollajen tip III amino-terminal propeptidi, tip III kolajenin sentezi ve birikmesi sırasında bölünme uğrar ve kan dahil olmak üzere ekstraselüler sıvılara salınmaktadır. Dolaşımdaki PIIINP'ler glomerullerden serbestçe geçer ve sonrasında proksimal tubuler hücreler tarafından geri emilir. Renal hasar mevcut olmadığı durumlarda, idrarda eser miktarda PIIINP görülebilmektedir. Fakat renal fibrozis durumlarında idrardaki konsantrasyonu artmaktadır (Soylemezoglu vd., 1997; Wootton ve Murphy, 2012).

İnsan ve köpeklerde yapılan çalışmalara göre, organlarda (kalp, böb-

rek, karaciğer ve akciğer) gelişen fibrozis durumlarında PIIINP'nin plasma konsantrasyonlarında artışlar tespit edilmiştir (Hezzell vd., 2012; Rasmussen vd., 2019). Ayrıca uPIIINP/Cr değerinin eGFR ile negatif, KBH ve renal fibrozisisn şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Teppo vd., 2003). Kedilerde ise sadece bir çalışma bulunmaktadır. Azotemik KBH'li kedilerin uPIIINP/Cr değeri, sağlıklı kedilere göre önemli derecede arttığı tespit edilmiş. Bununla beraber, uPIIINP/Cr değeri, ultrason ile tanımlanmış renal paranşim ekojenitesinde artış durumu ile yüksek derecede korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Thanaboonnipat vd., 2019). Elde edilen veriler ışığında PIIINP, KBH'li kedilerde umut vaat eden bir biyobelirteç olduğu (Thanaboonnipat vd., 2019) fakat, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

4.3.2. Dönüştürücü Büyüme Faktörü β1 (TGF-β1)

Dönüştürücü büyüme faktörü-β1, doku fibrozunu aktive eden profibrotik bir aracı olup, bu yolakta potansiyel olarak rol alan çok işlevli bir sitokin olarak tanımlanmaktadır. Başta böbrek olmak üzere çeşitli organ parankimlerinden, yangıya yanıt olarak salgılandığı bilinmektedir (Gressner vd., 2002; Liu, 2006). Böbrekler dahilinde TGF-β1, başta oksidatif stres, hipoksi ve proteinüri olmak üzere renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ürünleri gibi çeşitli renal hasarlara yanıt olarak inaktif bir biçimde salımaktadır. İnaktif TGF-β1 daha sonra renal fibrozu stimule etmeden önce proteolitik bölünme ile aktif formuna dönüşür. TGF-β1'in profibrotik etkisi, hücre dışı matris üretimini, hücre dışı matris bozulmasını azaltan ve tubuler hasar ve hücresel apoptozu destekleyen miyofibroblast şekillenmesinden meydana gelmektedir (Branton vd., 1999; Shin vd., 2008).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda uTGF-β1 konsantrasyonlarının renal intersitisiyel fibrozisin şiddeti ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği fakat sCr ve GFR ile korelasyon göstermediği bildirlmektedir (De Muro vd., 2004; Murakami vd., 1997). Bu bulgular, GFR etkilenmeden gerçekleen disfonksiyonların belirlnemesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Kronik Böbrek Hastalıklı kedilerde uTGF-β1 konsantrasyonunu belirlemek için güncel markette mevcut olan çoklu türe özgü total TGF-β1 ELISA kiti kullanılmıştır. Fakat bu kitin kedilerde kullanılabileceğine dair onaylama/tasdikleme mevcut olmadığı da bilinmektedir (Arata vd., 2005; Habenicht vd., 1997). Güncel markette bulunan ve insanlarda kullanılan bir aktif TGF-β1 (aTGF-β1) ELISA kiti, kedilerde kullanımında kesinlik ve tekrarlanabilirlik üzerine onay almış olduğu bilinmektedir (Whitehouse vd., 2017).

Rodentlerde yapılan bir çalışmada, yaşlanma ile şekillenen renal intersitisiyal fibrozis nedeniyle, TGF-β1 konsantrasyonlarında artış tespit edil-

miştir (Ruiz-Torres vd., 1998). Kedilerde renal fibrozisi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. KBH'li kedilerde sağlıklılara göre önemli derecede uTGF-β1 konsantrasyonlarında artış gözlenirken, sTGF-β1 seviyelerinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Ayrıca uTGF-β1/Cr değerinin sCr ile pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmektedir (Habenicht vd., 2013). Fakat aynı ELISA testi ile yapılan başka bir çalışmada, total TGF-β1 düzeylerinin belirlenemediği ve uaTGF-β1/Cr değerinin sağlıklı kediler ile KBH'li kediler arasında herhangi bir fark göstermediğini tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, daha sonra renal azotemi geliştiren non-azotemik kediler, azotemi saptanmadan yaklaşık 6 ay önceki uaTGF-β1/Cr değeri ile son değer arasında 2,6 katlık bir artış belirlenmiştir. Çalışmayı yapan yazarların düşüncesine göre, tek bir ölçüm almak yerine, uaTGF-β1/Cr'nin non azotemik geriatrik kedilerde yapılacak seri ölçümlerin, sonradan gelişebilecek azotemik KBH'yi öngörmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada değerlendirilen renal biyopsinin histopatolojisi ile doğrulanan renal intersitisiyal fibrozin şiddeti ile uaTGF-β1/Cr değeri, orta derecede korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Lawson vd., 2016). Sonuç olarak TGF-β1, non-azotemik KBH'li geriatrik kedilerde azotemi gelişmesinin öngörülmesinde umut vaat edici bir biyobelirteç olarak yorumlanabilmektedir (Kongtasai vd., 2022). Renal intersitisiyal fibrozisin mevcudiyetini ortaya koymada ise, özellikle uaTGF-β1/Cr değerinin, oldukça önemli bir biyo belirteç olduğu söylenebilir.

5. Sonuç

Yukarıda kedilerde kullanılan/kullanılabilecek güncel renal hasar biyobelirteçlerinin değerleri ve umut vaat eden yönleri verilmiştir. Bu biyobelirteçlerin çoğunun gerçek tanısal gücü, azalmış GFR'yi saptamak değil, GFR'de azalma olmadan şekillenen akut renal stresin veya hasarın ve aktif patolojik değişiklikleri tanımlama yeteneğinde yatmaktadır.

Bu biyobelirteçlerden bazıları klinik pratik kullanıma hazır değildir. Öncesinde kedilerde kullanılabilir test yöntemlerinin uygunluğunun onaylanacağı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bu biyobelirteçlerle yapılan çalışmaların çoğunda sadece sağlıklı ve renal hastalıklı kediler arasındaki farklar belirtilmiş. Klinik pratik kullanımı için bu veriler ile birlikte, kullanılan biyobelirteçlere ait sağlıklı ve hasta kedi referans değerlerine de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenden dolayı, bu biyobelirteçlere ait yapılacak sağlıklı/hasta kedi referans değer çalışmalarına ihtiyaç olduğu aşikardır. Bunların dışında, renal patolojiler sonucu değişimlerin dışında non-renal patolojik değişimlerdeki biyobelirteç etkilenimleri ile ilgili çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır. Böylelikle bu biyobelirteçlerin bazıları klinik rutin kullanım için kolay erişilebilir, güvenilir ve ucuz testler haline gelebileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abrahamson, M., Olafsson, I., Palsdottir, A., Ulvsbäck, M., Lundwall, Å., Jensson, O., & Grubb, A. (1990). Structure and expression of the human cystatin C gene. Biochemical journal, 268(2), 287-294.

Almy, F. S., Christopher, M. M., King, D. P., & Brown, S. A. (2002). Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 16(1), 45-51.

Arata, S., Ohmi, A., Mizukoshi, F., Baba, K., Ohno, K., Setoguchi, A., & Tsujimoto, H. (2005). Urinary transforming growth factor-β1 in feline chronic renal failure. Journal of veterinary medical science, 67(12), 1253-1255.

Baral, R. M., Dhand, N. K., Freeman, K. P., Krockenberger, M. B., & Govendir, M. (2014). Biological variation and reference change values of feline plasma biochemistry analytes. Journal of feline medicine and surgery, 16(4), 317-325.

Barthez, P. Y., Chew, D. J., & DiBartola, S. P. (2001). Simplified methods for estimation of 99mTc-pentetate and 131I-orthoiodohippurate plasma clearance in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 15(3), 200-208.

Bland, S. K., Clark, M. E., Côté, O., & Bienzle, D. (2019). A specific immunoassay for detection of feline kidney injury molecule 1. Journal of Feline Medicine and Surgery, 21(12), 1069-1079.

Bland, S. K., Côté, O., Clark, M. E., DeLay, J., & Bienzle, D. (2014). Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. Journal of veterinary internal medicine, 28(5), 1454-1464.

Bland, S. K., Schmiedt, C. W., Clark, M. E., DeLay, J., & Bienzle, D. (2017). Expression of kidney injury molecule-1 in healthy and diseased feline kidney tissue. Veterinary pathology, 54(3), 490-510.

Boozer, L., Carte,r L., Sheldon, S. (2002). Lack of utility of laboratory "normal" ranges for serum creatinine concentration for the diagnosis of feline chronic renal insufficiency. Journal of Veterinary Internal Medicine, 16, 354.

Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). Journal of Veterinary Internal Medicine, 22(5), 1111-1117.

Braff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., & Yerramilli, M. (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 28(6), 1699-1701.

Branter, E., Drescher, N., Padilla, M., & Trepanier, L. A. (2012). Antioxidant status in hyperthyroid cats before and after radioiodine treatment. Journal of Veterinary Internal Medicine, 26(3), 582-588.

Branton, M. H., & Kopp, J. B. (1999). TGF-β and fibrosis. Microbes and infection, 1(15), 1349-1365.

Braun, J. P., Perxachs, A., & De La Farge, F. (2002). Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure. Comparative Clinical Pathology, 11(1), 44-49.

Cai, L., Rubin, J., Han, W., Venge, P., & Xu, S. (2010). The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 5(12), 2229-2235.

Castillo-Rodriguez, E., Fernandez-Prado, R., Martin-Cleary, C., Pizarro-Sánchez, M. S., Sanchez-Niño, M. D., Sanz, A. B., ... & Ortiz, A. (2017). Kidney injury marker 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in chronic kidney disease. Nephron, 136(4), 263-267.

Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A., & Elliott, J. (2013). Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. Veterinary pathology, 50(1), 147-155.

Chakrabarti, S., Syme, H. M., Elliott, J. (2012). Urinary vascular endothelial growth factor as a prognostic marker in feline chronic kidney disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 26, 1524.

Chen, H., Avital, Y., Bruchim, Y., Aroch, I., & Segev, G. (2019). Urinary heat shock protein-72: a novel marker of acute kidney injury and chronic kidney disease in cats. The Veterinary Journal, 243, 77-81.

Chen, H., Avital, Y., Peterson, S. (2020). Evaluation of cystatin B as a marker of acute kidney injury in dogs and cats [Research Communications of the 30th ECVIM-CA Online Congress. 2-5 September 2020, abstract ESV-NU-O-4]. Journal of Veterinary Internal Medicine 34, 3104.

Choi-Miura, N. H., & Oda, T. (1996). Relationship between multifunctional protein "clusterin" and Alzheimer disease. Neurobiology of aging, 17(5), 717-722.

Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., ... & van Dongen, A. M. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury?. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 46(6), 995-1013.

Daure, E., Belanger, M. C., Beauchamp, G., & Lapointe, C. (2013). Elevation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in non-azotemic dogs with urinary tract infection. Research in Veterinary Science, 95(3), 1181-1185.

De Muro, P., Faedda, R., Fresu, P., Masala, A., Cigni, A., Concas, G., ... & Cherchi, G. M. (2004). Urinary transforming growth factor-β1 in various types of nephropathy. Pharmacological research, 49(3), 293-298.

Ek-von Mentzer, B. A., Zhang, F., & Hamilton, J. A. (2001). Binding of 13-HODE and 15-HETE to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins: Implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. Journal of Biological Chemistry, 276(19), 15575-15580.

El Awad, B., Kreft, B., Wolber, E. M., Hellwig-Bürgel, T., Metzen, E., Fandrey, J., & Jelkmann, W. (2000). Hypoxia and interleukin-1β stimulate vascular endothelial growth factor production in human proximal tubular cells. Kidney international, 58(1), 43-50.

Elliott, J., & Barber, P. J. (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. Journal of Small Animal Practice, 39(2), 78-85.

Ferlizza, E., Dondi, F., Andreani, G., Bucci, D., Archer, J., & Isani, G. (2017). Validation of an electrophoretic method to detect albuminuria in cats. Journal of feline medicine and surgery, 19(8), 860-868.

Finch, N. (2014). Measurement of glomerular filtration rate in cats: methods and advantages over routine markers of renal function. Journal of feline medicine and surgery, 16(9), 736-748.

Finch, N. C., Geddes, R. F., Syme, H. M., & Elliott, J. (2013). Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(2), 227-233.

Geddes, R. F., Finch, N. C., Elliott, J., & Syme, H. M. (2013). Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 27(2), 234-241.

Ghys, L. F., Meyer, E., Paepe, D., Delanghe, J., & Daminet, S. (2014). Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. Veterinary Clinical Pathology, 43(2), 226-234.

Ghys, L. F. E., Paepe, D., Duchateau, L., Taffin, E. R. L., Marynissen, S., Delanghe, J., & Daminet, S. (2015). Biological validation of feline serum cystatin C: the effect of breed, age and sex and establishment of a reference interval. The Veterinary Journal, 204(2), 168-173.

Ghys, L. F. E., Paepe, D., Lefebvre, H. P., Reynolds, B. S., Croubels, S., Meyer, E., ... & Daminet, S. (2016b). Evaluation of cystatin C for the detection of chronic kidney disease in cats. Journal of veterinary internal medicine, 30(4), 1074-1082.

Ghys, L. F., Paepe, D., Lefebvre, H. P., Taffin, E. R., Hesta, M., Delanghe, J. R., ... & Daminet, S. (2015). The effect of feeding, storage and anticoagulant on feline serum cystatin C. The Veterinary Journal, 206(1), 91-96.

Ghys, L. F., Paepe, D., Taffin, E. R., Vandermeulen, E., Duchateau, L., Smets, P. M., ... & Daminet, S. (2016a). Serum and urinary cystatin C in cats with feline immunodeficiency virus infection and cats with hyperthyroidism. Journal of feline medicine and surgery, 18(8), 658-665.

Graham, P. A. (2017). Urinalysis. In: Ettinger S, Feldman E, Cote E, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 8th ed.* (s283-288), St. Louis, Missouri, Elsevier.

Grauer, G. F. (2007). Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 37(2), 283-295.

Gressner, A. M., Weiskirchen, R., Breitkopf, K., & Dooley, S. (2002). Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. Front Biosci, 7(1), d793-807.

Habenicht, L. M., Webb, T. L., Clauss, L. A., Dow, S. W., & Quimby, J. M. (2013). Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. Journal of feline medicine and surgery, 15(2), 99-104.

Hall, J. A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., ... & Jewell, D. E. (2016). Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric dogs. PLoS One, 11(4), e0153653.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 28(6), 1676-1683.

Han, W. K., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R., & Bonventre, J. V. (2002). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney international, 62(1), 237-244.

Hanzlicek, A. S., Roof, C. J., Sanderson, M. W., & Grauer, G. F. (2012). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio and a feline-specific immunoassay for detection of albuminuria in cats with chronic kidney disease. Journal of feline medicine and surgery, 14(12), 882-888.

Henderson, B. (2010). Integrating the cell stress response: a new view of molecular chaperones as immunological and physiological homeostatic regulators. Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease, 28(1), 1-14.

Herget-Rosenthal, S., Feldkamp, T., Volbracht, L., & Kribben, A. (2004). Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. Annals of clinical biochemistry, 41(2), 111-118.

Hezzell, M. J., Boswood, A., Chang, Y. M., Moonarmart, W., & Elliott, J. (2012). Associations among serum N-terminal procollagen type III concentration, urinary aldosterone-to-creatinine ratio, and ventricular remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. American journal of veterinary research, 73(11), 1765-1774.

Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. Veterinary clinical pathology, 45(1), 28-56.

Hsu, W. L., Chiou, H. C., Tung, K. C., Belot, G., Virilli, A., Wong, M. L., ... & Lee, Y. J. (2014). The different molecular forms of urine neutrophil ge-

latinase-associated lipocalin present in dogs with urinary diseases. BMC Veterinary Research, 10(1), 1-8.

Ichikawa, D., Kamijo-Ikemori, A., Sugaya, T., Shibagaki, Y., Yasuda, T., Katayama, K., ... & Kimura, K. (2014). Renoprotective effect of renal liver-type fatty acid binding protein and angiotensin II type 1a receptor loss in renal injury caused by RAS activation. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 306(6), F655-F663.

Ichimura, T., Bonventre, J. V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C. A., Cate, R. L., & Sanicola, M. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. Journal of Biological Chemistry, 273(7), 4135-4142.

Inker, L. A., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. H., Feldman, H. I., Greene, T., ... & Levey, A. S. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. New England Journal of Medicine, 367(1), 20-29.

IRIS (International Renal InterestSociety): IRIS Staging of CKD (modified 2019). http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_ modified_2019.pdf. Erişim Mayıs 25, 2022. http://iriskidneycom/ guidelines/staging.html

Isakova, T., Wahl, P., Vargas, G. S., Gutiérrez, O. M., Scialla, J., Xie, H., ... & Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. (2011). Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney international, 79(12), 1370-1378.

Ix, J. H., Shlipak, M. G., Wassel, C. L., & Whooley, M. A. (2010). Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study. Nephrology Dialysis Transplantation, 25(3), 993-997.

Kamijo, A., Sugaya, T., Hikawa, A., Yamanouchi, M., Hirata, Y., Ishimitsu, T., ... & Kimura, K. (2005). Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. Journal of laboratory and clinical medicine, 145(3), 125-133.

Kamijo-Ikemori, A., Sugaya, T., Sekizuka, A., Hirata, K., & Kimura, K. (2009). Amelioration of diabetic tubulointerstitial damage in liver-type fatty acid-binding protein transgenic mice. Nephrology Dialysis Transplantation, 24(3), 788-800.

Kang, D. H., Hughes, J., Mazzali, M., Schreiner, G. F., & Johnson, R. J. (2001). Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. Journal of the American Society of Nephrology, 12(7), 1448-1457.

Kaseda, R., Iino, N., Hosojima, M., Takeda, T., Hosaka, K., Kobayashi, A., ... & Saito, A. (2007). Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proxi-

mal tubule cells. Biochemical and biophysical research communications, 357(4), 1130-1134.

Katayama, M., Miyazaki, T., Ohata, K., Oikawa, T., Kamiie, J., Sugaya, T., & Miyazaki, M. (2019). Temporal changes in urinary excretion of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) in acute kidney injury model of domestic cats: a preliminary study. Journal of Veterinary Medical Science, 19-0325.

Katayama, M., Ohata, K., Miyazaki, T., Katayama, R., Wakamatsu, N., Ohno, M., ... & Miyazaki, M. (2020). Renal expression and urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in cats with renal disease. Journal of veterinary internal medicine, 34(2), 761-769.

Katayama, M., Saito, J., Katayama, R., Yamagishi, N., Murayama, I., Miyano, A., & Furuhama, K. (2013). A single-blood-sample method using inulin for estimating feline glomerular filtration rate. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(1), 17-21.

Katz, N., & Ronco, C. (2015). Acute kidney stress—a useful term based on evolution in the understanding of acute kidney injury. Critical Care, 20(1), 1-3.

Kjeldsen, L., Johnsen, A. H., Sengeløv, H., & Borregaard, N. (1993). Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. Journal of Biological Chemistry, 268(14), 10425-10432.

Kongtasai, T., Meyer, E., Paepe, D., Marynissen, S., Smets, P., Mortier, F., ... & Daminet, S. (2021). Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism. Journal of veterinary internal medicine, 35(3), 1376-1388.

Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., ... & Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 36(2), 379-396.

KuKanich, K., George, C., Roush, J. K., Sharp, S., Farace, G., Yerramilli, M., ... & Grauer, G. F. (2021). Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. Journal of Feline Medicine and Surgery, 23(2), 138-148.

Lawson, J. S., Syme, H. M., Wheeler-Jones, C. P. D., & Elliott, J. (2016). Urinary active transforming growth factor β in feline chronic kidney disease. The Veterinary Journal, 214, 1-6.

Lee, S. Y., & Choi, M. E. (2015). Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. Pediatric nephrology, 30(7), 1063-1075.

Liao, Y. L., Chou, C. C., & Lee, Y. J. (2019). The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 33(2), 686-693.

Lim, P. S., Chang, Y. M., Thien, L. M., Wang, N. P., Yang, C. C., Chen, T. T., & Hsu, W. M. (2002). 8-Iso-prostaglandin F2α as a useful clinical biomarker of oxidative stress in ESRD patients. Blood purification, 20(6), 537-542.

Liu, S., Guo, R., Simpson, L. G., Xiao, Z. S., Burnham, C. E., & Quarles, L. D. (2003). Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. Journal of Biological Chemistry, 278(39), 37419-37426.

Liu, Y. (2006). Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. Kidney international, 69(2), 213-217.

Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Kolar, L. M., & Klausnor, J. S. (1999). Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. Journal-American Veterinary Medical Association, 214, 1336-1341.

Lyon, S. D., Sanderson, M. W., Vaden, S. L., Lappin, M. R., Jensen, W. A., & Grauer, G. F. (2010). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs. Journal of the american veterinary medical association, 236(8), 874-879.

Mackinnon, B., Shakerdi, L., Deighan, C. J., Fox, J. G., O'Reilly, D. S., & Boulton-Jones, M. (2003). Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and the progression of renal disease. Clinical nephrology, 59(4), 252-258.

Maeda, H., Sogawa, K., Sakaguchi, K., Abe, S., Sagizaka, W., Mochizuki, S., ... & Suzuki, J. (2015). Urinary albumin and transferrin as early diagnostic markers of chronic kidney disease. Journal of Veterinary Medical Science, 14-0427.

Mardell, E. J., & Sparkes, A. H. (2006). Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats. Journal of feline medicine and surgery, 8(4), 269-278.

Mayer, G. (2011). Capillary rarefaction, hypoxia, VEGF and angiogenesis in chronic renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 26(4), 1132-1137.

Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Barasch, J., & Devarajan, P. (2004). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. American journal of nephrology, 24(3), 307-315.

Montero, A., Munger, K. A., Khan, R. Z., Valdivielso, J. M., Morrow, J. D., Guasch, A., ... & Badr, K. F. (2000). F2-isoprostanes mediate high glucose-induced TGF-β synthesis and glomerular proteinuria in experimental type I diabetes. Kidney international, 58(5), 1963-1972.

Monti, P., Benchekroun, G., Berlato, D., & Archer, J. (2012). Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. Journal of Small Animal Practice, 53(5), 254-259.

Morrow, J. D. (2006). The isoprostanes-unique products of arachidonate peroxidation: their role as mediators of oxidant stress. Current pharmaceutical design, 12(8), 895-902.

Murakami, K., Takemura, T., Hino, S., & Yoshioka, K. (1997). Urinary transforming growth factor-β in patients with glomerular diseases. Pediatric Nephrology, 11(3), 334-336.

Musiał, K., & Zwolińska, D. (2011). Heat shock proteins in chronic kidney disease. Pediatric nephrology, 26(7), 1031-1037.

Nielsen, B. S., Borregaard, N., Bundgaard, J. R., Timshel, S., Sehested, M., & Kjeldsen, L. (1996). Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. Gut, 38(3), 414-420.

O'neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2014). Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. The Veterinary Journal, 202(2), 286-291.

Oberg, B. P., McMenamin, E., Lucas, F. L. E. E., McMonagle, E., Morrow, J., Ikizler, T. A. L. P., & Himmelfarb, J. (2004). Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. Kidney international, 65(3), 1009-1016.

Paepe, D., & Daminet, S. (2013). Feline CKD: Diagnosis, staging and screening–what is recommended?. Journal of feline medicine and surgery, 15(1_suppl), 15-27.

Paepe, D., Ghys, L. F., Smets, P., Lefebvre, H. P., Croubels, S., & Daminet, S. (2015). Routine kidney variables, glomerular filtration rate and urinary cystatin C in cats with diabetes mellitus, cats with chronic kidney disease and healthy cats. Journal of feline medicine and surgery, 17(10), 880-888.

Paltrinieri, S., Giraldi, M., Prolo, A., Scarpa, P., Piseddu, E., Beccati, M., ... & Bo, S. (2018). Serum symmetric dimethylarginine and creatinine in Birman cats compared with cats of other breeds. Journal of feline medicine and surgery, 20(10), 905-912.

Pennemans, V., Rigo, J. M., Faes, C., Reynders, C., Penders, J., & Swennen, Q. (2013). Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue?. Clinical chemistry and laboratory medicine, 51(9), 1795-1802.

Pereira, R. C., Jűppner, H., Azucena-Serrano, C. E., Yadin, O., Salusky, I. B., & Wesseling-Perry, K. (2009). Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. Bone, 45(6), 1161-1168.

Poświatowska-Kaszczyszyn, I. (2012). Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. Bulletin of the Veterinary Institute in Puławy, 56(2), 235-239.

Quimby, J. M. (2015). Searching for biomarkers in feline chronic kidney disease: a new frontier. Veterinary Journal, 206, 3-4.

Rasmussen, D. G. K., Boesby, L., Nielsen, S. H., Tepel, M., Birot, S., Karsdal, M. A., ... & Genovese, F. (2019). Collagen turnover profiles in chronic kidney disease. Scientific reports, 9(1), 1-11.

Relford, R., Robertson, J., & Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 46(6), 941-960.

Rodríguez-Iturbe, B., & García, G. G. (2010). The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. Nephron Clinical Practice, 116(2), c81-c88.

Rodríguez-Piñeiro, A. M., de la Cadena, M. P., Lopez-Saco, A., & Rodríguez-Berrocal, F. J. (2006). Differential expression of serum clusterin isoforms in colorectal cancer. Molecular & Cellular Proteomics, 5(9), 1647-1657.

Ruiz-Torres, M. P., Bosch, R. J., O'Valle, F., Del Moral, R. G., Ramírez, C., Masseroli, M., ... & Rodriguez-Puyol, D. (1998). Age-related increase in expression of TGF-beta1 in the rat kidney: relationship to morphologic changes. Journal of the American Society of Nephrology, 9(5), 782-791.

Sabbisetti, V. S., Ito, K., Wang, C., Yang, L., Mefferd, S. C., & Bonventre, J. V. (2013). Novel assays for detection of urinary KIM-1 in mouse models of kidney injury. Toxicological Sciences, 131(1), 13-25.

Sargent, H. J., Jepson, R. E., Chang, Y. M., Biourge, V. C., Bijsmans, E. S., & Elliott, J. (2019). Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 33(6), 2657-2664.

Sasaki, H., Kamijo-Ikemori, A., Sugaya, T., Yamashita, K., Yokoyama, T., Koike, J., ... & Kimura, K. (2009). Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. Nephron Clinical Practice, 112(3), c148-c156.

Satirapoj, B., Aramsaowapak, K., Tangwonglert, T., & Supasyndh, O. (2016). Novel tubular biomarkers predict renal progression in type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. Journal of Diabetes Research, 2016.

Schmidt-Ott, K. M., Mori, K., Li, J. Y., Kalandadze, A., Cohen, D. J., Devarajan, P., & Barasch, J. (2007). Dual action of neutrophil gelatinase–associated lipocalin. Journal of the American Society of Nephrology, 18(2), 407-413.

Seronie-Vivien, S., Delanaye, P., Pieroni, L., Mariat, C., Froissart, M., & Cristol, J. P. (2008). Cystatin C: current position and future prospects. Clinical chemistry and laboratory medicine, 46(12), 1664-1686.

Shin, D. M., Jeon, J. H., Kim, C. W., Cho, S. Y., Lee, H. J., Jang, G. Y., ... & Kim, I. G. (2008). TGFβ mediates activation of transglutaminase 2 in response

to oxidative stress that leads to protein aggregation. The FASEB Journal, 22(7), 2498-2507.

Shulman, K., Rosen, S., Tognazzi, K., Manseau, E. J., & Brown, L. F. (1996). Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. Journal of the American Society of Nephrology, 7(5), 661-666.

Soffler, C., Campbell, V. L., & Hassel, D. M. (2010). Measurement of urinary F2-isoprostanes as markers of in vivo lipid peroxidation: a comparison of enzyme immunoassays with gas chromatography–mass spectrometry in domestic animal species. Journal of veterinary diagnostic investigation, 22(2), 200-209.

Soylemezoglu, O., Wild, G., Dalley, A. J., MacNeil, S., Milford-Ward, A., Brown, C. B., & El Nahas, A. M. (1997). Urinary and serum type III collagen: markers of renal fibrosis. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 12(9), 1883-1889.

Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., ... & Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. Journal of feline medicine and surgery, 18(3), 219-239.

Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. Journal of Veterinary Internal Medicine, 20(3), 528-535.

Syme, H. M. (2009). Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? Journal of Feline Medicine Surgery, 11, 211-218.

Tenstad, O., Roald, A. B., Grubb, A., & Aukland, K. (1996). Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 56(5), 409-414.

Teppo, A. M., Törnroth, T., Honkanen, E., & Grönhagen-Riska, C. (2003). Urinary amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) as a marker of interstitial fibrosis in renal transplant recipients. Transplantation, 75(12), 2113-2119.

Thanaboonnipat, C., Sutayatram, S., Buranakarl, C., & Choisunirachon, N. (2019). Renal shear wave elastography and urinary procollagen type III amino-terminal propeptide (uPIIINP) in feline chronic kidney disease. BMC veterinary research, 15(1), 1-10.

Thielemans, N., Lauwerys, R., & Bernard, A. (1994). Competition between albumin and low-molecular-weight proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies. Nephron, 66(4), 453-458.

Uchida, K., & Gotoh, A. (2002). Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. Clinica chimica acta, 323(1-2), 121-128.

van den Broek, D. H. N., Chang, Y. M., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2018). Prognostic importance of plasma total magnesium in a cohort of cats with azotemic chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 32(4), 1359-1371.

Wang, I. C., Hsu, W. L., Wu, P. H., Yin, H. Y., Tsai, H. J., & Lee, Y. J. (2017). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with naturally occurring chronic kidney disease. Journal of veterinary internal medicine, 31(1), 102-108.

Whitehouse, W., Quimby, J., Wan, S., Monaghan, K., Robbins, R., & Trepanier, L. A. (2017). Urinary F2-Isoprostanes in Cats with International Renal Interest Society Stage 1–4 Chronic Kidney Disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 31(2), 449-456.

Williams, T. L., & Archer, J. (2016). Evaluation of urinary biomarkers for azotaemic chronic kidney disease in cats. Journal of Small Animal Practice, 57(3), 122-129.

Williams, T. L., Dillon, H., Elliott, J., Syme, H. M., & Archer, J. (2016). Serum cystatin C concentrations in cats with hyperthyroidism and chronic kidney disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 30(4), 1083-1089.

Williams, T. L., Elliott, J., & Syme, H. M. (2014). Association between urinary vascular endothelial growth factor excretion and chronic kidney disease in hyperthyroid cats. Research in veterinary science, 96(3), 436-441.

Williams, T. L., Elliott, J., & Syme, H. M. (2012). Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats–associations with development of azotaemia and survival time. Journal of Small Animal Practice, 53(10), 561-571.

Wootton, C. I., & Murphy, R. (2012). Type III procollagen amino terminal propeptide: what does it measure in children? British Journal of Dermatology, 167, 1391-1392.

Wu, P. H., Hsu, W. L., Tsai, P. S. J., Wu, V. C., Tsai, H. J., & Lee, Y. J. (2019). Identification of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin molecular forms and their association with different urinary diseases in cats. BMC veterinary research, 15(1), 1-10.

Xu, Y., Xie, Y., Shao, X., Ni, Z., & Mou, S. (2015). L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. Clinica chimica acta, 445, 85-90.

Yamamoto, T., Noiri, E., Ono, Y., Doi, K., Negishi, K., Kamijo, A., ... & Sugaya, T. (2007). Renal L-type fatty acid–binding protein in acute ischemic injury. Journal of the American Society of Nephrology, 18(11), 2894-2902.

Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 46(6), 961-993.

Zappitelli, M., Washburn, K. K., Arikan, A. A., Loftis, L., Ma, Q., Devarajan, P., ... & Goldstein, S. L. (2007). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. Critical Care, 11(4), 1-11.

Bölüm 14

ELAJİK ASİT KULLANIMININ KEMİK İYİLEŞMESİ VE DENTAL İMPLANTLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet GÜL[1]

1 Doçent Doktor, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilimdalı, Mail:m.gul3838@gmail.com, Orcıd:0000-0002-5721-8778

GİRİŞ

Diyet antioksidanlarının oksidatif stresin neden olduğu hastalıkları yönetmedeki yeteneği tam olarak anlaşılamamıştır. Sağlıkda olumlu etkileri bulunan fenolik fitokimyasalın, hücresel metabolizmada üretilen ROS'un etkilerine karşı koyduğu bildirilmiştir. Doğal diyet antioksidanlarının tüketiminin antioksidan savunma tepkisinin işlevini arttırdığı gösterilmiştir. Meyve ve sebzelerden zengin diyetler tüketen popülasyonların kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi birçok kronik hastalığın daha düşük insidansına sahip olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur(1-4).

Son zamanlardaki in vitro ve klinik çalışmalar, karbonhidrat ve yağlardan zengin diyetlerin meyve, sebze ve diğer botanik ürünleri tüketerek azalan oksidatif strese neden olduğunu da göstermiştir (5). Tüm diyet bileşenleri arasında özellikle meyve ve sebzelerin koruyucu bir etki gösterdiği gösterilmiştir (6,7). Antioksidan özelliklere sahip fenolik fitokimyasalların, meyve ve sebzelerde bu yararlı etkilerle ilişkili ana bileşenler olduğu yaygın olarak düşünülmektedir (8).

Fenolik bileşikler veya fenolik fitokimyasallar, doğada en bol bulunan bileşik gruplarından biridir. İnsan ve hayvan diyetlerinin önemli bir bileşenini oluşturan bitki kaynaklı ikincil metabolitler olduğu bildirilmiştir (9). Bu fenolik metabolitler, bitkiyi biyolojik ve çevresel streslere karşı koruma işlevi görür (10). Fenolik fitokimyasallar, önemli biyolojik işlevleri nedeniyle tüm bitkilerde bulunur ve bu nedenle hemen hemen tüm besin gruplarında kendilerine yer bulurlar. Elma, kızılcık, üzüm, ahududu ve çilek gibi yaygın meyveler ve bunların kırmızı şarap, elma ve portakal suları gibi içecekleri fenolik fitokimyasalların zengin kaynaklarıdır. Bu fenolik fitokimyasalların son biyolojik işlevleri için bitkilerde metabolik işlemlerden dolayı çok sayıda farklı türü vardır. İkame grupları ve bağlantılarındaki farklılıklar, farklı özelliklere sahip çok çeşitli kimyasal yapılarla sonuçlanmıştır. 10 sınıfa ayrılmış 8000'den fazla farklı fenolik yapı tanımlanmıştır. Yapısal olarak basit moleküller (örneğin, tek halkalı fenolik asitler) iki ila üç fenolik halkaya sahip bifeniller ve flavanoidler ve 12 ila 16 fenolik grup içeren polifenoller olmaktan farklıdırlar. Tüm fenolik fitokimyasallar, hem shikimate hem/veya asetat malonat yollarından öncüleri içeren ortak bir biyosentetik yoldan türetilir (11-13).

Fenolik fitokimyasallar çok çeşitli biyolojik etkiler sergilerler ve genel olarak iki kategoriye ayrılabilirler. Bu fenolik fitokimyasalların oksidasyon stresi ile ilgili hastalıkların yönetimindeki ilk ve iyi tanımlanmış etki şekli, biyolojik sistemlerden serbest radikalleri söndürmede fenolik fitokimyasalların doğrudan katılımından kaynaklanmaktadır. Serbest radikallerin nükleik asitler, proteinler ve lipidlerde oksidatif hasara neden

olduğu iyi bilinmektedir. Biyolojik makromoleküllerin, serbest radikal hasarının bir sonucu olarak oksidasyonu, şimdi, hastalığa dönüşebilen birçok fizyolojik koşulun gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (14). Fenolik fitokimyasallar, fenolik halkaları ve hidroksil sübstitüentlerinden dolayı, serbest elektronları azaltma yetenekleri mevcuttur. Fenolik antioksidanlar bu nedenle zararlı serbest radikalleri temizleyebilir ve hayati biyolojik moleküllerle oksidatif reaksiyonlarını inhibe edebileceği bildirilmiştir (15).

İkinci ve daha önemli etki şekli, hücresel fizyolojiyi hem biyokimyasal/fizyolojik hem de moleküler seviyelerde modüle etme yeteneklerinin bir sonucudur. Bu eylem modu, metabolik yol yanıtlarıyla bağlantılı yapı-fonksiyon aktivitesinin bir sonucudur. Fenolik fitokimyasallar, anahtar biyolojik efektör ve sinyal molekülü ile yapısal benzerliklerinden dolayı, gen ekspresyonunun indüksiyon-baskısında veya proteinlerin, enzimlerin ve anahtar metabolik yolların transkripsiyon faktörlerinin aktivasyon-deaktivasyonuna olaylarına katılabileceği bildirilmiştir (16). Boyut, moleküler ağırlık, kısmi hidrofobiklik ve enzim-bağlı reaksiyonlar yoluyla biyolojik pH'ta asitliği modüle etme yetenekleri gibi fizyokimyasal özelliklerinin bir sonucu olarak hücresel homeostaziyi kritik bir şekilde modüle edebilirler. Birkaç çalışma, gallik asit, kafeik asit, ferulik asit, kateşin, kersetin ve resveratrol gibi fenolik fitokimyasalların antikanserojenik özelliklerini göstermiştir (17).

Fenolik fitokimyasalların, malign tümörlerin gelişimine yol açan birkaç adıma müdahale edebileceğine inanılmaktadır (18).

Fenolik fitokimyasalların potansiyel antikanserojenik fonksiyonları, Ames testinde antimutajen olarak hareket etme yetenekleri nedeniyle de gösterilmiştir. Birçok çalışma, bu fenolik fitokimyasalların, prokarsinojenlerin aktivasyonunda yer alan sitokrom P450 (CYP) sınıfı enzimler gibi enzimlerin aktivitesini baskılayabildiğini de göstermiştir. Fenolik fitokimyasalların iyi tanımlanmış bir başka işlevi de kardiyovasküler hastalıkların (CVD) önlenmesidir (19).

Resveratrol ve diğer fenolik antioksidanların, in vitro düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu önleyerek ve trombosit agregasyonunu önleyerek CVD gelişimini önlediği de gösterilmiştir. Fenolik fitokimyasallar ayrıca kan basıncını düşürmeyi başarmış ve antitrombotik ve antiinflamatuar etkilere sahiptir. Ayrıca, fenolik fitokimyasalların ayrıca, tip II diyabetin ortaya çıkmasında rol oynayan kan glukoz seviyesindeki postprandiyal artıştan sorumlu olan a-amilaz ve a-glukosidazın aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (20,21).

Çalışmalarda, fenolik fitokimyasalların bulaşıcı hastalıkları yönetme kabiliyetini ortaya koymuştur. Fenolik ekstraktların antibakteriyel,

antiülser, antiviral ve antifungal özellikleri tanımlanmıştır. Antialerjik özellikleri gibi fenolik fitokimyasalların aşırı duyarlı bağışıklık tepkisini baskılamanın bir sonucu olarak bağışıklık düzenleyici aktiviteleri de tanımlanmıştır. Tümör nekroz faktörü-a aracılı proinflamatuar yolakların baskılanmasının aracılık ettiği anti-inflamatuar yanıtların da fenolik fitokimyasalların aracılık ettiği gösterilmiştir (22).

Ellagik asit, çeşitli bitki türlerinde, özellikle meyvelerde bulunan, doğal olarak oluşan bir fenolik lakton bileşiğidir. Ellagik asit, bitkilerde, bitki hücre duvarının ve hücre zarının yapısal bileşenleri olarak ellagitanninler olarak adlandırılan hidrozlanabilir tanenler formunda bulunur. Ellagitanninler, hidrolize edildiğinde ellagik asit veren ellagik asitli glikoz esterleridir. Ellagik asit, çilek, ahududu, kızılcık ve üzüm gibi birçok meyvede yüksek konsantrasyonlarda görülür (23). Son araştırmalar, ellagik asidin bakteri ve memeli sistemlerinde antimutajenik, antioksidan ve anti enflamatuar aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (24).

Ellagik asidin güçlü bir antikanserojenik ajan olduğu gösterilmiştir ve ellagik asidin antikanser yararları olduğu öne sürülen ana mekanizmalardan biri, çevresel toksinlerin metabolizmasını modüle etmek ve bu nedenle bu kimyasallar tarafından indüklenen karsinojenezin başlamasını önlemektir (25).

Ayrıca bu karsinojenlerin DNA'ya doğrudan bağlanmasını engelleyerek antimutajenik aktiviteye sahip olması da önerilmektedir . Ellagik asidin, Salmonella test cihazı suşları TA 98 ve TA 100'de aflatoksin B1 tarafından indüklenen mutagenezi engellediği bulundu. Ellagik asit, sıçan yemek borusunun kültürlenmiş eksplantlarında DNA bağlanmasını ve N-nitrosobenzilmetilaminin (NBMA) DNA eklenti oluşumunu inhibe etti. Yapılan çalışmalar, ellagik asidin hem NBMA metabolizmasını hem de NBMA metabolitlerinin DNA'ya bağlanmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, ellagik asidin, 7,12-dimetilbenz(a)antrasenin DNA bağlanmasını önemli ölçüde (>%70) azalttığı gösterildi ve gözlemlenen katkı maddesi indirgemesi için olası mekanizmaların, kemopreventif ajan ile doğrudan etkileşimi içerdiğini öne sürdü. kanserojen veya metaboliti, Faz-I enzimatik aktivitenin inhibisyonu ve DNA ile eklentilerin oluşumu, böylece mutajen veya kanserojen tarafından işgal edilecek bağlanma bölgelerinin maskelenmesi. Ayrıca, ellagik asit, glutatyon Stransferaz (GST) enzim aktivitesini, GST izozim seviyelerini ve GSH seviyelerini önemli ölçüde arttırdı ve bu nedenle, farklı kanserli hücrelerde GST detoksifikasyon sisteminin üyelerinin seçici olarak arttırılmasıyla güçlü kemoprotektif etkiler göstermesi önerildi (8).

Ellagik asidin ayrıca kromozomal anormallikleri ve kromozomal fragmanları olan kemik iliği hücrelerinin sayısını alfa-tokoferol kadar et-

kili bir şekilde azalttığı da bulundu. Ayrıca, ellagik asidin uygulanması, sıçan lenfositlerinde radyasyona bağlı DNA zincir kırılmalarını inhibe etti. Ellagik asit G1 tutuklanmasını indükledi, genel hücre büyümesini inhibe etti ve tümör hücrelerinde apoptoza neden oldu. Ellagik asit, farelerin kemik iliği hücrelerinde radyasyon, H2O2 ve mitomisin C'nin neden olduğu sitogenetik hasarı azalttı. Chen et al. (2000), ellagik asidin ve diğer ilgili fenoliklerin antitümör destekleyici etkisinin, kısmen, tümör promotörleri için bir reseptör görevi gören protein kinaz C'nin bir redoks modifikasyonunu indükleyerek aracılık edebileceğini öne sürmüştür. Ellagik asidin ayrıca antimutajenik ve antikanserojenik etkilerini ksenobiyotik metabolize edici enzimlerin inhibisyonu ve antioksidan duyarlı element aracılı NADPH indüksiyonunun indüksiyonu ile gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir: kinon redüktaz ve karsinojenleri detoksifiye edebilen GST genleri ve kanserojen kaynaklı mutajenezi ve tümör oluşumunu azaltır. Ellagik asidin birkaç polisiklik aromatik hidrokarbonun nihai kanserojen metabolitlerinin olumsuz biyolojik etkilerinin güçlü bir antagonisti olduğunu gösterdi ve normalde insanlar tarafından alınan bu doğal olarak oluşan bitki fenolikinin polisiklik aromatik hidrokarbonların kanserojenliğini engelleyebileceğini öne sürdü (26,27,8).

Çalışmalar, ellagik asidin, karsinojenezde güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Yapı-fonksiyon aktivite çalışmaları bitki fenoliklerinin topoizomeraz inhibitör etkileri için en temel elementler olarak tanımlanmıştır. Yapılan bazı araştırmalarda, kemoprevensiyon için ellagik asidin kersetin'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda bu bileşiklerin her ikisinin de önemli bir endojen antioksidan olan GSH ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi araştırıldığında, hem ellagik asit hem de kersetin, GSH'de önemli bir artışa ve NADPH ve askorbat bağımlı lipid peroksidasyonunda azalmaya neden oldu. Ancak ellagik asidin lipid peroksidasyonunu azaltmada ve GSH'yi artırmada daha etkili olduğu bulunmuştur. E vitamini süksinat ve ellagik asidin 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p dioksinin neden olduğu gelişimsel toksisiteyi ve embriyonik/fetal ve plasental dokulardaki oksidatif hasarı modüle etme yeteneği C57BL/6 J farelerinde karşılaştırıldığında. Ellagic asit, E vitamini süksinattan daha iyi koruma sağladı ve embriyonik ve plasental dokularda lipid peroksidasyonunu azalttı (28,29,8).

Titanyum diş implantlarının performansında, son yıllarda %95'ten daha yüksek olan 10 yıllık başarı oranlarıyla (30), teknolojinin ilk yıllarında %66 veya daha az olan (31) performansındaki sürekli gelişmeler, onları en iyilerinden biri haline getirmiştir. eksik dişleri değiştirmek için en uygun seçenekler ve hasta popülasyonunun profilini genişletti. Bununla birlikte, kemiği hastalık veya yaş nedeniyle tehlikeye giren daha riskli hasta popülasyonlarında başarı oranları ideal olmaktan uzaktır (32). Orto-

pedik uygulamalarda, dejenere olmuş eklemlerin tedavisi için önemli bir çözüm sağlamak için Ti alaşımlı implantlar da kullanılmaktadır, ancak özellikle bu prosedürleri alan daha genç hastalar ile kısa ömürlüdür (33). Ti implantlarının performansında büyük iyileştirmeler, cihazın yüzeyi hedeflenerek elde edilmiştir (34,35). Son çalışmalar, kemiğin doğuştan gelen özelliklerini taklit eden yüzeylerin, osteoblast olgunlaşmasının artmasına (36,37), kemikten implanta temasın artmasına (38) ve klinik olarak başarı oranlarının artmasına (39,40) yol açtığını göstermektedir. Yüzey pürüzlülüğü, kimyası ve ıslanabilirlik gibi yüzey özelliklerinin etkisi, implantlar ve biyolojik ortam arasındaki kısa vadeli etkileşimlerin yanı sıra cihazın uzun vadeli sonuçlarında da iyi bir şekilde belirlenmiştir.

Yüzey kimyası, birçok durumda, uygulama için gereken mekanik özelliklere bağlı olarak kullanılan dökme malzemenin doğasına göre belirlenir. İlginç bir şekilde, yüzey kimyasal bileşimi, yüzey reaktivitesi ve belirli elementlerin tercihli sunumu nedeniyle yığından büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Dental implant uygulamaları için, ticari olarak saf (cp) Ti, titanyum-alüminyum-vanadyum (Ti6Al4V) ve daha yakın zamanda titanyum-zirkonyum dahil titanyum ve alaşımları, uygun ağırlık-güç oranları, iyi biyolojik özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır. normal koşullar altında performans ve yeterli korozyon direnci. Dikkat çekici bir şekilde, korozyon dirençleri, Ti gibi pasif metallerin oksijene karşı yüksek afinitesinden kaynaklanır, bu da yüzeyde dökme malzemeyi çevreden ve herhangi bir başka korozyondan koruyan doğal bir ince oksit tabakasının oluşmasına neden olur. Gerçekten de, Ti implantların iyi biyolojik performansı, kemiğin seramik yapısını taklit edebilen bu pasif oksit tabakasına atfedilmiştir, bunun %65'i esas olarak inorganik fosfatlardan oluşur (41-45).

Yüzey topografisi, mikro-kaba implantların pürüzsüz emsallerine göre daha üstün olduğu kanıtlandığından, kemiğin biyolojik tepkisi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir. Kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenli döngüsünde, yeni kemik oluşumunu destekleyen alanlardaki yüzey topografisi, mikro, alt mikro ve nano ölçeklerdeki özellikler de dahil olmak üzere kemik emiliminden sonra üretilen yüksek derecede yapısal karmaşıklık içerir. Yeni büyüme yaşayan kemik yüzeylerinde bu özelliklerin varlığı, bu yapısal ipuçlarının osteoblast yanıtını ve doku rejenerasyonunu yönlendirebileceği hipotezine yol açmıştır ve bu hipotez o zamandan beri iyice kurulmuştur. Sonuç olarak, klinik olarak mevcut implantların çoğu, mikro ölçekte bir tür yüzey modifikasyonu veya daha yakın zamanda mikro ve nano ölçekli yüzey özelliklerinin bir kombinasyonunu dahil ederek kemiğin hiyerarşik yapısını taklit etmeye çalışır (46).

Sıvı-katı temas açısı (CA) ile dolaylı olarak ölçülen ve dolayısıyla ıslanabilirlikle ilgili olan bir implantın yüzey enerjisi, implanta verilen bi-

yolojik yanıtı etkilediği bilinen başka bir yüzey özelliğidir. Çoğu çalışmalarda, hidrofilik yüzeylerin, hidrofobik yüzeylere kıyasla hücre yapışması, çoğalması, farklılaşması ve kemik mineralizasyonunun erken aşamalarını artırma eğiliminde bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, farklı kimyaların kullanıldığı çalışmalarda zıt sonuçlar bulunmuştur ve aşırı yüksek yüzey enerjilerinin hücre yapışmasını teşvik etmesi, ancak hücre hareketliliğini ve sonraki hücre fonksiyonlarını engellemesi mümkündür. Bu nedenle, hastalar için başarılı sonuçlar sağlamak için kapsamlı implant tasarımı, yüzey ıslanabilirliğinin rolünün ve çevreleyen biyolojik ortamı etkileme mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını gerektirir (47-50). Deneysel ve pazarlanan dental implant yüzeylerinin CA değerleri, metalik implantların kan pıhtıları ve biyolojik ortam ile olan arayüzlerinde ıslanabilirliğinin rolüne ilişkin mevcut anlayışı genişlettiği bildirilmiştir(46).

Kılavuzlu kemik rejenerasyonu (GBR), bariyer membranların kullanımı yoluyla kemik rejenerasyonunu sağlamayı amaçlayan bir terapötik modalite olarak tanıtıldı. İyileşmeyi desteklemek amacıyla tenha bir anatomik bölge oluşturma konsepti, ilk olarak 50 yıl önce, sinir ve tendonların rejenerasyonu için selüloz asetat filtrelerinin deneysel olarak kullanıldığı zaman ortaya çıktı. Köpekteki dekortike femoral defektlere uyarlanmış plastik kafeslerin altında yeni kemik oluşumunu bildirmiştir. Müteakip hayvan çalışmaları, selüloz asetat ve Millipore filtrelerinin uygulanması yoluyla kaburga, radyal kemik ve femoral kemik defektlerinin kemik iyileşmesinin arttığını bildirdi. Kraniyofasiyal bölgede, tavşanlarda çene kemiği defektlerinin ve sıçanlarda kraniyal defektlerin üzerine mekanik bariyerlerin yerleştirilmesinin ardından da başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu deneysel çalışmalar, yumuşak dokunun kemik defektlerine invazyonu mekanik olarak engellendiğinde kemik rejenerasyonunun önemli ölçüde arttığına dair önemli kanıtlar sağlamıştır. Bununla birlikte, bu erken çalışmalarda, çoğu yazar, engellerin başarısını, osteojenik hücre popülasyonları tarafından oluşturulan tenha boşluğun kolonizasyonundan ziyade kan pıhtısının korunmasına ve korunmasına bağladı (47).

1980'lerin ortalarında, belirli bir doku tipinin rejenerasyonunun, belirli bir tür kayıp dokuyu yenileme kapasitesine sahip hücrelerin iyileşme sırasında kusuru doldurmasına izin verildiğinde başarıldığı Güdümlü Doku Rejenerasyonu (GTR) ilkesi tanıtıldı. GBR tedavi konsepti, GTR prensibi temelinde geliştirilmiştir. Bu nedenle, GBR biyolojik mantığı, istenmeyen yumuşak dokuların kemik defektine dönüşmesinin mekanik olarak dışlanmasını, böylece yalnızca ana kemikten türetilen osteojenik hücre popülasyonlarının osseöz yara boşluğunu yeniden doldurmasına izin vermeyi savundu. Bu anlatı incelemesinin kapsamı, son 22 yılda GBR tedavi ilkesinin evrimini ve GBR'nin etkinliği ve çeşitli terapötik uygulamalarının öngörülebilirliği hakkındaki kanıtları sunmaktır (47).

GBR terapötik protokolü GBR terapötik protokolü, rejenerasyona ihtiyaç duyan iskelet bölgesini fiziksel olarak kapatmak için kemik yüzeyine bakan bir hücre tıkayıcı membranın cerrahi olarak yerleştirilmesini içerir. Ayrıca, zar tenha bir alan yaratır ve korur, böylece osteoprogenitör hücrelerin işe alınması ve çoğalması, osteoblastik soy boyunca farklılaşma ve osteojenik aktivitenin ekspresyonu için izin veren osteoprogenitör hücrelere bir ortam sağlar. GBR tedavisi bağlamında deneysel ve klinik çalışmalarda çeşitli emilemeyen ve emilebilen membran malzemeleri kullanılmıştır. GBR tedavisi için kullanılan bariyer membranların arzu edilen özellikleri arasında biyouyumluluk, hücre tıkama özellikleri, konakçı dokular tarafından entegrasyon, klinik yönetilebilirlik ve boşluk oluşturma yeteneği bulunmaktadır. Genişletilmiş politetrafloroetilen (e-PTFE), periodontal ve kemik rejenerasyonu için en sık kullanılan materyal olmuştur. e-PTFE, gözenekli bir yapıya ve esnek bir forma sahip, kimyasal olarak kararlı ve biyolojik olarak inert bir polimerdir (47).

Mikrobiyolojik ve enzimatik bozulmaya direnir ve immünolojik reaksiyonlara neden olmaz. e-PTFE membranları periodontal ve kemik rejenerasyonunda yaygın olarak uygulanmaktadır, çünkü kullanımlarının öngörülebilir şekilde başarılı GBR tedavi sonuçlarına yol açtığı belgelenmiştir. Bozunmayan bariyer membranlar canlı vücuda yerleştirildiklerinde çözünürleşmezler, dolayısıyla çıkarılmaları için ikinci bir cerrahi müdahale gerekir. Bu dezavantaj, biyolojik olarak parçalanabilen membran cihazlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Kollajen tip I, poliüretan, poliglaktin 910, polilaktik asit, poliglikolik asit, poliortoester ve polilaktik ve poligalaktik asidin farklı kopolimerleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik olarak parçalanabilen malzemeler periodontal ve/veya kemik rejenerasyonunda değişen başarılarla test edilmiştir. Biyolojik bir sistem gibi sulu bir ortama eklendiğinde, biyolojik olarak bozunabilir polimerler, hidrasyon, mukavemet kaybı, kütle bütünlüğü kaybı ve fagositoz yoluyla çözünme olmak üzere dört bozulma aşamasına uğrarlar. Her aşamanın zaman uzunluğu ve genel bozunma hızı, polimerin doğasına, pH'a, sıcaklığa, polimer kristalizasyon derecesine ve membran hacmine bağlıdır. Bu nedenle, bariyer fonksiyon süresinin sıkı bir şekilde kontrol edilmediği ve rezorpsiyon prosesinin muhtemelen yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyon prosesine müdahale edebileceği sonucuna varılabilir. Bu nedenle, biyolojik olarak emilebilir membranların piyasaya sürülmesi, membran çıkarma cerrahisi ihtiyacını ortadan kaldırarak, cerrahi protokolleri basitleştirip maliyet etkinliğini artırsa da, e-PTFE membranların, e-PTFE membranlarının, aşağıdaki yöntemlerle elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında altın standart olarak hizmet etmesi gerektiği öne sürülmüştür. yeni malzemelerin kullanımı (47,48).

Kalvaryal kusurlar

Bir başka hayvan deneyi dizisi dizisi, GBR tedavisinin, sıçanlarda tavşanlarda, kritik boyuttaki kemik defektlerinde kemik rejenerasyonunu tahmin edilebilir şekilde sağladığına dair kanıt sağlamıştır. Kalvaryal defektlerin tam kemik rejenerasyonu, tahmin edilebileceği gibi, kusurun hem iç hem de dış tarafını kaplayan çift zar yerleştirme yoluyla sağlanır. Aksine, çevredeki kafa içi (dura) ve kafa dışı yumuşak dokuların eksik oklüzyonu, bozulmuş kemik oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, zarın kemik defektine çökmesi, kemik rejenerasyonu için azalan alan mevcudiyetine yol açar, böylece yeni kemik oluşumunun miktarını sınırlar. (47,49,50).

Dental implant uygulamaları, eksik dişlerin yerine konarak hastalarda diş fonksiyonunun yeniden kazandırılması için etkili ve öngörülebilir bir tedavi yöntemidir. Yüksek implant sağkalım ve başarı oranlarına rağmen, başarısızlıklar hala meydana gelmektedir. Dental implantların başarısızlıkları, protezden önce (erken) veya protetik restorasyonla oklüzal yüklemeden sonra (geç) meydana gelmesine bağlı olarak erken veya geç olabilir (51). İmplantın erken başarısızlığı, kemik ve kemik arasında yakın temas kurulamamasından kaynaklanır. implant. Bu durumda implant yerleştirildikten sonra kemik iyileşmesi bozulur. Bu duruma lokal veya sistemik faktörler neden olabilir (52).

Dental implantların osseointegrasyon ve performansı, implant-konu ara yüzündeki erken mekanizmalara büyük ölçüde bağlıdır. Kemik-implant iyileşmesinde olumsuz bir olay olmadığında, implantın çevresindeki kemik dokusu ile stabil bir entegrasyonu gerçekleşir ve böylece implantın uzun süreli işlevini garanti eder. Ancak kemik tipi, implantasyon yeri, cerrahi işlem sırasındaki travmanın boyutu ve primer implant stabilizasyon derecesi kemik iyileşme sürecini etkileyen faktörlerdir (53). Sistemik hastalıklar, sigara kullanımı ve radyasyona maruz kalma kemik iyileşmesi için elverişsiz koşullar yaratır (54-56). Ayrıca biyofilm tabakasında oluşan bakteriler implant başarısını olumsuz etkileyebilir (57-59).

İmplantlarda kullanılan yüzeylerin işlevsel hale getirilmesi için çeşitli işlemler yapılmaktadır (60,61). Bu amaçla zengin bitki kaynaklı bileşikler kullanılmaktadır. Kullanılan polifenollerin ve fenolik bileşiklerin birçoğunun, oto-oksidatif yüzey polimerizasyonu yoluyla çeşitli malzemeler üzerinde çok işlevli yapışkan kaplamalar oluşturduğu bildirilmiştir (62-64).

Fenolikler, gıdalarda bulunan ana antioksidan bileşiklerdir. Özellikle meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan flavonoidler, güçlü antioksidan aktivite gösterir. Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar, meyve ve sebze tüketimi ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diğer

bazı kronik durumların ortaya çıkması arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Meyve ve sebzelerde bulunan ve antioksidan aktiviteye sahip olan fenolik bileşikler, vitaminler (C vitamini ve E vitamini) ve karotenoidler, oksidatif strese bağlı bu hastalıkların önlenmesinde etkili bileşikler olarak öne çıkmaktadır (65). Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar. Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz bulunur. Enzimatik olmayan antioksidanlardan bazıları mineraller, özellikle çinko ve selenyumdur; A vitamini, C vitamini, E vitamini, K vitamini ve fenolik asitler gibi vitaminler. Enzimatik olmayan antioksidanlardan biri olan ellagik asit (EA), polifenolik bir bileşendir (66,67). EA, ahududu, böğürtlen, çilek, kızılcık, nar ve ceviz gibi çoğu kırmızı meyvede bulunur (68). Bazı gıda antioksidanları oksidasyonu inhibe ederek ateroskleroz, sıtma, romatoid artrit ve diyabette faydalı olabilir; ayrıca antitümöral, antimutajenik, antimetastatik, antitrombotik, antiülser, antikanserojenik ve antihipertansif, antibakteriyel ve antifungal özelliklere de sahiptirler (69-71). Yaşlanma karşıtı etkilerinin de olduğu in-vivo çalışmalarla belirlenmiştir (72). EA içeren nar özü, serbest radikalleri temizler ve makrofaj oksidatif stresini ve lipid peroksidasyonunu azaltır (73).

EA'nın organizmadaki birçok aktivitesi incelenmiştir ancak literatürde dental implant uygulamalarında etkinliğini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, sıçanların kaval kemiğine dental implantlar yerleştirilmeden önce topikal EA'nın implant osseointegrasyonuna etkisini, dental implant bölgesindeki kemik dokusuna olan etkisini ve oksidatif stres üzerindeki etkisini biyomekanik olarak değerlendirmektir.

Ellagik asit (EA), çilek, nar, üzüm, mango, badem ve ceviz gibi birçok meyvede bulunmaktadır. Ayrıca, fındık otu ve bitki özlerinde doğal olarak bulunan bir polifenolik bileşen olarak bilinmektedir (74). EA, toksik ve patolojik durumlar ortaya çıktığında antioksidan ve antihepatotoksik özelliklerinde dolayı karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği bilinmektedir (75). EA'nın kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve hücre apoptozunu indüklediği çalışmalarda öne sürülmüştür (76). EA, kromatin yeniden şekillenmesinde değişiklik meydana getirerek insan adiposit farklılaşmasında azalma sağlayacağı bildirilmiştir (77). EA arsenik tarafından indüklenen sıçan beyin hipokampüsünde antiinflamatuar bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (78).

Kemik hasar meydana geldiği zaman, iltihaplanma ile kemik iyileşme süreci başlar. İltihaplanma sonrasında osteoklastların aktivitesinde artış meydana gelir ve kemik erimesi meydana gelir. İnflamasyonun baskılanması sonucunda osteoklast aktivitesini azalır ve dolayısıyla yeni kemik oluşumunda artış meydana gelir. (79). Yapılan bir çalışmada kemik grefti-

ne Elagik asit (EA) gibi faktörlerin eklenmesi sonucunda, anti-inflamatuar özelliklerinde artış meydana geldiği düşünülmektedir. EA, Gallotanen ve antosiyanin gibi polifenol bileşiklerinde içerisinde bulunduğu nar bitkisinde yaygın olarak bulunmaktadır. (80). Polifenol bileşiklerinin kemik sağlığının korunmasında en önemli biyoaktif maddeler olduğu bildirilmektedir (81). EA, serbest radikallerin oluşumunu engellediği ve anti-inflamatuar, antioksidan, antiapoptotik, antimutajenik ve antiviral özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. (79).

Fenolik bileşikler, kemik sağlığı etkilerinden sorumlu olan en önemli biyoaktif bileşikler olarak kabul edilmiştir. Ellagic asit (EA), antioksidan aktivitesi, anti-inflamatuar, radikal temizleme kapasitesi, kemopreventif (82) ve antiapoptotik (83), antimutagenetik (84), antiviral (85), anti-fibrozis özellikleri mevcuttur. (86). Yapısında bulunan Hidroksil grubu lipid peroksidasyonunda antioksidan aktiviteyi arttırmakta ve hücreleri oksidatif hasardan koruma özelliklerine sahip olduğu bildirilmiştir (87). İyileşme sürecine olumlu etkilerinin olduğu ve dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada kemik kaybını önlediği öne sürülmüştür (88). Devareddy, Hooshmand (89), tarafından yapılan bir çalışmada yüksek düzeyde EA içeren yaban mersininin sıçanlarda kemik kaybını önlediğini öne sürmüşlerdir. Bu durumun, yaban mersininin serbest radikal süpürücü işlevi bulunan bileşenlerinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (90). Klorojenik asit, kafeik asit gibi polifenollerin, oksidatif stres biyobelirteçlerini azalttığı ve kemik kaybını önlediğini bildirilmiştir (91).

SONUÇ

EA'nın dental implant uygulamalarında topikal kullanımının antioksidan, antibakteriyel ve antiinflamatuar özellikleri sayesinde implant osseointegrasyonuna ve kemik mekanizmasına olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. EA'nın antioksidan etkileri nedeniyle osteoblastlarda oksidatif stresi azaltarak ve osteoblast aktivasyonunu uyararak osteokalsin üretimini arttırdığını düşünülmektedir. Bu da implant-kemik bağlantısını olumlu yönde etkiler ve böylece implantın olası başarısını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. BLOCK, G., PATTERSON, B. and SUBAR, A. 1992. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr. Cancer 18, 1–29.

2. SERDULA, M.K., BYERS, M.A.H., SIMOES, E., MENDLEIN, J.M. and COATES, R.J. 1996. The association between fruit and vegetable intake and chronic disease risk factors. Epidemiology 7, 161–165.

3. TAPIERO, H., TEW, K.D., BA, G.N. and MATHE, G. 2002. Polyphenols: Do they play a role in the prevention of human pathologies? Biomed. Pharmacother. 56, 200–207.

4. DUTHIE, G.G., GARDNER, P.T. and KYLE, J.A. 2003. Plant polyphenols: Are they the new magic bullet? Proc. Nutr. Soc. 62, 599–603.

5. YOSHIOKA, A., MIYACHI, Y., IMAMURA, S. and NIWA, Y. 1986. Antioxidant effects of retinoids on inflammatory skin diseases. Arch. Dermatol. Res. 278, 177–183.

6. GILLMAN, M.W., CUPPLES, L.A., GAGNON, D., POSNER, B.M., ELLISON, R.C., CASTELLI, W.P. and WOLF, P.A. 1995. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. J. Am. Med. Assoc. 273, 1113–1117.

7. JOSHIPURA, K.J., ASCHERIO, A., MANSON, J.E., STAMPFER, M.J., RIMM, E.B., SPEIZER, F.E., HENNEKENS, C.H., SPIEGELMAN, D. and WILLETT, W.C. 1999. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. J. Am. Med. Assoc. 282, 1233–1239.

8. Vattem, D. A., & Shetty, K. (2005). Biological functionality of ellagic acid: a review. Journal of food biochemistry, 29(3), 234-266.

9. CROZIER, A., BURNS, J., AZIZ, A.A., STEWART, A.J., RABIASZ, H.S., JENKINS, G.I., EDWARDS, C.A. and LEAN, M.E.J. 2000. Antioxidant flavonols from fruits, vegetables and beverages: Measurements and bioavailability. Biol. Res. 33, 79–88.

10. BRAVO, L. 1998. Phenolic phytochemicals: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. Nutr. Rev. 56, 317–333.

11. HASLAM, E. 1998. Practical Polyphenolics: From Structure to Molecular Recognition and Physiological Action. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

12. MANN, J. 1978. Secondary Metabolism. Oxford Chemistry Series, Clarendon Press, Oxford.

13. STRACK, D. 1997. Phenolic metabolism. In Plant Biochemistry (P.M. Dey and J.B. Harborne, eds.) pp. 387–416, Academic Press, San Diego, CA.

14. DROGE, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol. Rev. 82, 47–95.

15 RICE-EVANS, C.A., MILLER, N.J. and PAGANGA, G. 1997. Antioxidant properties of phenolic compounds. Trends Plant Sci. 2, 152–159.

16. LUSINI, L., TRIPODI, S.A., ROSSI, R., GIANNERINI, F., GIUSTARINI, D., DEL VECCHIO, M.T., BARBANTI, G., CINTORINO, M., TOSI, P. and DI SIMPLICIO, P. 2001. Altered glutathione anti-oxidant metabolism during tumor progression in human renal-cell carcinoma. Int. J. Cancer 91, 55–59.

17. UENOBE, F., NAKAMURA, S. and MIYAZAWA, M. 1997. Antimutagenic effect of resveratrol against Trp-P-1. Mutat. Res. 373, 197–200.

18. KURODA, Y. and INOUE, T. 1988. Antimutagenesis by factors affecting DNA repair in bacteria. Mutat. Res. 202, 387–391.

19. FERRIERES, J. 2004. The French paradox: Lessons for other countries. Heart 90, 107–111.

20. ANDLAUER, W. and FURST, P. 2003. Special characteristics of non-nutrient food constituents of plants – phytochemicals. Introductory lecture. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 73, 55–62.

21. MCCUE, P.P. and SHETTY, K. 2004. Inhibitory effects of rosmarinic acid extracts on porcine pancreatic amylase in vitro. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 13, 101–106.

22. MA, Q. and KINNEER, K. 2002. Chemo-protection by phenolic antioxidants. Inhibition of tumor necrosis factor alpha induction in macrophages. J. Biol. Chem. 277, 2477–2484.

23. CHEN, H., ZUO, Y. and DENG, Y. 2001. Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by highperformance liquid chromatography. J. Chromatogr. A. 13;913(1–2), 387–395.

24. KHANDUJA, K.L., GANDHI, R.K., PATHANIA, V. and SYAL, N. 1999. Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced lung tumorigenesis by ellagic acid and quercetin in mice. Food Chem. Toxicol. 37, 313– 318.

25. ZHANG, Z., HAMILTON, S.M., STEWART, C., STROTHER, A. and TEEL, R.W. 1993. Inhibition of liver microsomal cytochrome P450 activity and metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK by capsaicin and ellagic acid. Anticancer Res. 13(6A), 2341–2346.

26. THRESIAMMA, K.C., GEORGE, J. and KUTTAN, R. 1998. Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced genotoxicity. J. Exp. Clin. Cancer Res. 17, 431–434.

27. CHEN, C., YU, R., OWUOR, E.D. and KONG, A.N. 2000. Activation of antioxidant-response element (ARE), mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and caspases by major green tea polyphenol components during cell survival and death. Arch. Pharm. Res. 23, 605–612.

28. CONSTANTINOU, A., STONER, G.D., MEHTA, R., RAO, K., RUNYAN, C. and MOON, R. 1995. The dietary anticancer agent ellagic acid is a

potent inhibitor of DNA topoisomerases in vitro. Nutr. Cancer 23(2), 121–130.

29. KHANDUJA, K.L., GANDHI, R.K., PATHANIA, V. and SYAL, N. 1999. Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced lung tumorigenesis by ellagic acid and quercetin in mice. Food Chem. Toxicol. 37, 313– 318.

30. Karoussis IK, Bragger U, Salvi GE, Burgin W, Lang NP. Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. Clin Oral Implants Res 2004;15:8–17.

31. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. Int J Oral Maxillofac Implants 1986;1:11–25.

32. Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. Clin Oral Implants Res 2008;19:142–7.

33. Jacobs JJ, Andersson GBJ, Bell JE, Weinstein SL, Dormans JP, Gnatz SM, et al. United States bone and joint decade: the burden of musculoskeletal diseases in the United States. Rosemont, IL: AAOS; 2008.

34. Schwartz Z, Boyan BD. Underlying mechanisms at the bone–biomaterial interface. J Cell Biochem 1994;56:340–7.

35. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone–implant interface. Biomaterials 1999;20:2311–21.

36. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, Cheng A, Anderson DM, McLachlan T, Stephan I, et al. The roles of titanium surface micro/nanotopography and wettability on the differential response of human osteoblast lineage cells. Acta Biomater 2013;9:6268–77.

37. Mendonca G, Mendonca DBS, Aragao FJL, Cooper LF. The combination of micron and nanotopography by H2SO4/H2O2 treatment and its effects on osteoblast-specific gene expression of hMSCs. J Biomed Mater Res A 2010;94A:169–79.

38. Kubo K, Tsukimura N, Iwasa F, Ueno T, Saruwatari L, Aita H, et al. Cellular behavior on TiO2 nanonodular structures in a micro-to-nanoscale hierarchy model. Biomaterials 2009;30:5319–29.

39. Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. Discrete calcium phosphate nanocrystalline deposition enhances osteoconduction on titanium-based implant surfaces. J Biomed Mater Res A 2009;90:577–85.

40. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. Clin Oral Implants Res 2011;22:349–56.

41. Grandin HM, Berner S, Dard M. A review of titanium zirconium (TiZr) alloys for use in endosseous dental implants. Materials 2012;5:1348–60.

42. Rack HJ, Qazi JI. Titanium alloys for biomedical applications. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2006;26:1269–77.

43. Landolt D. Corrosion and surface chemistry of metals. Lausanne: EPFL Press; 2007.

44. Sul YT, Johansson C, Wennerberg P, Cho LR, Chang BS, Albrektsson P. Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration: surface chemistry, oxide thickness, porosity, roughness, and crystal structure. Int J Oral Maxillofac Implants 2005;20:349–59.

45. Bigi A, Cojazzi G, Panzavolta S, Ripamonti A, Roveri N, Romanello M, et al. Chemical and structural characterization of the mineral phase from cortical and trabecular bone. J Inorg Biochem 1997;68:45–51.

46. Gittens, R. A., Scheideler, L., Rupp, F., Hyzy, S. L., Geis-Gerstorfer, J., Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (2014). A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects. Acta biomaterialia, 10(7), 2907-2918.

47. Massaro C, Rotolo P, De Riccardis F, Milella E, Napoli A, Wieland M, et al. Comparative investigation of the surface properties of commercial titanium dental implants. Part I. Chemical composition. J Mater Sci Mater Med 2002;13:535–48.

48. Rupp F, Scheideler L, Eichler M, Geis-Gerstorfer J. Wetting behavior of dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2011;26:1256–66

49. Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL. Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. Clin Oral Implants Res 2008;19:233–41.

50. Qiu Q, Sayer M, Kawaja M, Shen X, Davies JE. Attachment, morphology, and protein expression of rat marrow stromal cells cultured on charged substrate surfaces. J Biomed Mater Res 1998;42:117–27

47. Retzepi, M. A. R. I., & Donos, N. (2010). Guided bone regeneration: biological principle and therapeutic applications. Clinical oral implants research, 21(6), 567-576.

48. Ha¨mmerle, C.H. & Jung, R.E. (2003) Bone augmentation by means of barrier membranes. Periodontology 2000 33: 36–53.

49 Marouf, H.A. & El Guindi, H.M. (2000) Efficacy of high-density versus semipermeable PTFE membranes in an elderly experimental model. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics 89: 164–170

50 Verna, C., Dalstra, M., Wikesjo, U.M. & Trombelli, L. (2002) Healing patterns in calvarial bone defects following guided bone regeneration in rats. A micro-CTscan analysis. Journal of Clinical Periodontology 29: 865–870.

51.Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. J Oral Rehabil. 2014; 41(6): 443–476.

52.Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. J Clin Periodontol. 2007; 34(7): 610–617.

53. Davies, J. E.; Hosseini, M. M. Histodynamics of Endosseous Wound Healing. In Bone Engineering, Davies, J. E., Ed.; EM Squared Inc: Toronto, 2000; pp 1−14.

54. Beikler T, Flemmig TF. Implants in the Medically Compromised Patient. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2003; 14 (4): 305−316.

55. Johnsen SP, Sørensen HT, Lucht U, Søballe K, Overgaard S, Pedersen AB. Patient-related predictors of implant failure after primary total hip replacement in the initial, short- and long-terms. A nationwide Danish follow-up study including 36,984 patients. J Bone Joint Surg Br. 2006; 88(10):1303-8.

56. Ihde S, Kopp S, Gundlach K, Konstantinović VS. Effects of Radiation Therapy on Craniofacial and Dental Implants: A Review of the Literature. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 2009; 107 (1): 56− 65.

57. Gristina AG. Biomaterial-Centered Infection: Microbial Adhesion Versus Tissue Integration. Science 1987; 237 (4822): 1588−1595.

58. Busscher HJ, van der Mei HC, Subbiahdoss G, Jutte PC, van den Dungen JJAM, Zaat SAJ, Schultz MJ, Grainger DW. Biomaterial-Associated Infection: Locating the Finish Line in the Race for the Surface. Sci. Transl. Med. 2012; 4 (153): 153rv10.

59. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. Science 1999; 284 (5418): 1318−1322.

60. Wei Q, Haag R. Universal Polymer Coatings and Their Representative Biomedical Applications. Mater. Horiz. 2015; 2 (6): 567−577.

61. Cao L, Qu Y, Hu C, Wei T, Zhan W, Yu Q, Chen H. A Universal and Versatile Approach for Surface Biofunctionalization: Layer-by-Layer Assembly Meets Host−Guest Chemistry. Adv. Mater. Interfaces 2016; 3 (18): 1600600.

62. Sileika TS, Barrett DG, Zhang R, Lau KHA, Messersmith PB. Colorless Multifunctional Coatings Inspired by Polyphenols Found in Tea, Chocolate, and Wine. Angew. Chem. Int. Ed. 2013; 52 (41): 10766−10770.

63. Barrett DG, Sileika TS, Messersmith PB. Molecular Diversity in Phenolic and Polyphenolic Precursors of Tannin-Inspired Nanocoatings. Chem. Commun. 2014; 50 (55): 7265−7268.

64. Madhurakkat Perikamana SK, Lee SM, Lee J, Ahmad T, Lee M, Yang HS, Shin H. Oxidative Epigallocatechin Gallate Coating on Polymeric Substrates for Bone Tissue Regeneration. Macromol. Biosci. 2019; 19: 1800392

65. Davies KJA. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life 2000; 50: 279-289.

66. Pellegrini N, Miglio C, Del Rio D, et al. Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. Int J Food Sci Nutr 2009; 60 (Suppl 2): 12–22.

67. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. J Control Release 2006;113: 189–207.

68. Rogerio AP, Fontanari C, Melo MCC, et al. Anti-inflammatory, analgesic and anti-oedematous effects of Lafoensia pacari extract and ellagic acid. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2006; 58(9): 1265–1273.

69. Moure A, Cruz JM, Franco JD, et al. Natural antioxidants from residual sources. Food Chem 2000; 172: 145–71

70. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. Clin Dermatol 2009; 27: 175–94.

71. Stahl W, Berg H, Arthur J et al. Bioavailability and metabolism. Mol Aspects Med 2002; 23: 39–100

72. Hassimotto NMA, Pinto MDS and Lajolo FM. Antioxidant status in humans after consumption of blackberry (Rubus fruticosus L.) juices with and without defatted milk. J Agric Food Chem 2008; 56: 11727–33.

73. Aviram M, Volkova N, Coleman R, Dreher M, Reddy MK, Ferreira D, Rosenblat M. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (E0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. J Agric Food Chem. 2008; 56(3):1148-57.

74. Kang I, Buckner T, Shay NF, Gu L, Chung S. Improvements in Metabolic Health with Consumption of Ellagic Acid and Subsequent Conversion into Urolithins: Evidence and Mechanisms. Adv Nutr. 2016 Sep 15;7(5):961-72. doi: 10.3945/an.116.012575. PMID: 27633111; PMCID: PMC5015040.

75. García-Niño WR, Zazueta C. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. Pharmacol Res. 2015 Jul;97:84-103. doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.008. Epub 2015 May 2. PMID: 25941011.

76. Jaman MS, Sayeed MA. Ellagic acid, sulforaphane, and ursolic acid in the prevention and therapy of breast cancer: current evidence and future perspectives. Breast Cancer. 2018 Sep;25(5):517-528. doi: 10.1007/s12282-018-0866-4. Epub 2018 May 3. PMID: 29725861

77. Kang I, Okla M, Chung S. Ellagic acid inhibits adipocyte differentiation through coactivator-associated arginine methyltransferase 1-mediated

chromatin modification. J Nutr Biochem. 2014 Sep;25(9):946-53. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.008. Epub 2014 May 10. PMID: 24929439.

78. Firdaus F, Zafeer MF, Anis E, Ahmad M, Afzal M. Ellagic acid attenuates arsenic induced neuro-inflammation and mitochondrial dysfunction associated apoptosis. Toxicol Rep. 2018 Mar 9;5:411-417. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.02.017. PMID: 29854611; PMCID: PMC5978009.

79. McKee MD, Pedraza CE, Kaartinen MT. Osteopontin and wound healing in bone. Cells Tissues Organs. 2011;194(2-4):313-9. doi: 10.1159/000324244. Epub 2011 May 13. PMID: 21576907.

80. Yuniarti WM, Primarizky H, Lukiswanto BS. The activity of pomegranate extract standardized 40% ellagic acid during the healing process of incision wounds in albino rats (Rattus norvegicus). Vet World. 2018 Mar;11(3):321-326. doi: 10.14202/vetworld.2018.321-326. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29657424; PMCID: PMC5891847.

81. Al-Obaidi MM, Al-Bayaty FH, Al Batran R, Hussaini J, Khor GH. Impact of ellagic acid in bone formation after tooth extraction: an experimental study on diabetic rats. ScientificWorldJournal. 2014;2014:908098. doi: 10.1155/2014/908098. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25485304; PMCID: PMC4251085.

82. Ceribaşi AO, Türk G, Sönmez M, Sakin F, Ateşşahin A. Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant-antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic acid. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010 Sep;107(3):730-6. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00571.x. Epub 2010 Mar 28. PMID: 20353483.

83. Türk G, Ateşşahin A, Sönmez M, Ceribaşi AO, Yüce A. Improvement of cisplatin-induced injuries to sperm quality, the oxidant-antioxidant system, and the histologic structure of the rat testis by ellagic acid. Fertil Steril. 2008 May;89(5 Suppl):1474-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.059. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17681317.

84. Priyadarsini KI, Khopde SM, Kumar SS, Mohan H. Free radical studies of ellagic acid, a natural phenolic antioxidant. J Agric Food Chem. 2002 Mar 27;50(7):2200-6. doi: 10.1021/jf011275g. PMID: 11902978.

85. Xu YM, Deng JZ, Ma J, Chen SN, Marshall R, Jones SH, Johnson RK, Hecht SM. DNA damaging activity of ellagic acid derivatives. Bioorg Med Chem. 2003 Apr 3;11(7):1593-6. doi: 10.1016/s0968-0896(02)00452-2. PMID: 12628683.

86. Thresiamma KC, Kuttan R. Inhibition of liver fibrosis by ellagic acid. Indian J Physiol Pharmacol. 1996 Oct;40(4):363-6. PMID: 9055108.

87. Pari L, Sivasankari R. Effect of ellagic acid on cyclosporine A-induced oxidative damage in the liver of rats. Fundam Clin Pharmacol. 2008 Aug;22(4):395-401. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00609.x. PMID: 18705750.

88. Horcajada-Molteni MN, Crespy V, Coxam V, Davicco MJ, Rémésy C, Barlet JP. Rutin inhibits ovariectomy-induced osteopenia in rats. J Bone Miner Res. 2000 Nov;15(11):2251-8. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.11.2251. PMID: 11092407.

89. Devareddy L, Hooshmand S, Collins JK, Lucas EA, Chai SC, Arjmandi BH. Blueberry prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. J Nutr Biochem. 2008 Oct;19(10):694-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.09.004. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18328688.

90. Lichtenthäler R, Marx F. Total oxidant scavenging capacities of common European fruit and vegetable juices. J Agric Food Chem. 2005 Jan 12;53(1):103-10. doi: 10.1021/jf0307550. PMID: 15631516.

91. Sellappan S, Akoh CC, Krewer G. Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia-grown blueberries and blackberries. J Agric Food Chem. 2002 Apr 10;50(8):2432-8. doi: 10.1021/jf011097r. PMID: 11929309.

Bölüm 15

İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE BAŞARI VE BAŞARISIZLIK KRİTERLERİ

Ali Rıza Tunçdemir[1]

Meryem Erdoğdu[2]

1 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Protetik Anabilim Dalı, ORCID-ID: 0000-0002-6114-3369

2 Dt., Necmettin Erbakan Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Protetik Anabilim Dalı, ORCID-ID: 0000-0002-2430-0687

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tam veya kısmi dişsizlik, yıllardır bir çok insanın karşı karşıya kaldığı önemli bir sorundur. Geçmişte yaşlılığın doğal bir olayı olarak görülen dişsizlik, günümüzde kısmi veya tüm çene protezleri ile tedavi edilebilmektedir. İmplant temelli dental rehabilitasyon teknikleri de oldukça öngörülebilir sonuçlar vermiştir, bu nedenle tamamen ya da kısmen dişsiz hastalar için tedavi alternatiflerine dahil edilmesi gereken bir unsur haline gelmiştir. Mevcut boşlukları sabit veya hareketli implant üstü protezler ile tedavi edilebilmektedir ve iki yöntem arasındaki klinik karar ise anatomik, estetik, ekonomik faktörler ve hasta istekleri doğrultusunda verilmektedir. İmplant tedavilerinin etkinliği, iyileşme sürecindeki başarılı osseoentegrasyona direk olarak bağlıdır. Osseoentegrasyon; kemik ve yük taşıyan bir implantın yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra dental implantların uzun vadeli başarı elde ettiği bildirilirken; uygunsuz tedavi planlaması, yanlış cerrahi ve protetik uygulama, malzeme yetersizliği ve bakım ile ilişkili komplikasyonlar implant üstü protezlerin başarısını etkilemektedir. Protezlerin başarısızlığı ise tüm implant tedavisinin başarısız olmasına yol açacaktır. Başarısızlık riskini minimalize etmek için temel şartlardan biri, kapsamlı bir tedavi öncesi teşhis çalışmanın ardından buna bağlı olarak sabit veya hareketli implant üstü protez yapım kararı verilmesidir. Öncelikle uygun protez planlaması yapılarak, implant sayısı ve üç boyutlu implant pozisyonları tanımlanmalıdır. Sağlıklı komşu dişler tarafından çerçevelenen tek diş boşlukları veya kısmen dişsiz alanlar durumunda, sabit implant protezleri genellikle endikedir ve karar verme süreci basittir. Ancak dişsiz vakalarda sabit veya hareketli implant protezlerinin seçimi daha karmaşıktır. Kararın önemli bir itici gücü yüz estetiği, yani yüz dokusu desteğine duyulan ihtiyaçtır. Hem sabit hem de hareketli protezler düşünülebilirse, seçimi etkileyen bir sonraki faktör gerekli cerrahi müdahalelerin karmaşıklığıdır. Önemli derecede yatay ve/veya dikey kemik kaybı olan sabit implant protezleri için büyük miktarlarda sert ve yumuşak doku rejenerasyonu gerekebilir. Bu nedenle yüz doku desteği veya büyük kemik ve/veya yumuşak doku ogmentasyonlarının gerekli olduğu durumlarda implant destekli overdenture gibi hareketli implant destekli protezler daha az invaziv tedavi seçenekleridir. Bu çalışmanın amacı implant üstü sabit veya hareketli protezlerde gözlemlenen başarı ve başarısızlığı etkileyen kriterleri değerlendirmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmplantların Tarihçesi

İmplant terimi latinceden köken almaktadır ve “in: içerisine” ile “planto: dikme, ekme veya yerleştirme” anlamına gelen kelimelerin birleşmesiyle oluşmuştur. Detaylı incelendiğinde ise bir fonksiyonu elde etmek

için uyumlu bir bölgeye yerleşimi gerçekleştirilen organik veya inorganik materyale verilen bir isim olduğu sonucuna varılmaktadır. Diş implantları ise; eksik olan dişlerin fonasyon, fonksiyon ve estetiğini tekrar iade etmek amacıyla, alveolar kemik üzerine, içerisine veya mukozaya cerrahi bir uygulama ile yerleştirilen materyallerdir. Bu cisimlerin üzerine ileride protetik üst yapı yapılmaktadır ve bunların bir bütün olarak doku uyumlu malzemeler olması istenmektedir.

Diş eksikliği nedeniyle sentetik protezlerin geliştirilmesi, 1500 yıldır ulaşılmaya çalışılan bir hedeftir. Diş hekimleri 20. yüzyılın başlarından itibaren birçok farklı materyal kullanarak değişik şekillere sahip implantlar uygulamışlardır.

Endosteal implant gövdesi ve abutmentı olmak üzere ilk iki parçalı implantı 1913 yılında Greenfield alveol kemiğine uygulamıştır (Carl E Misch, 1999). Subperiosteal implantların temelini Müller 1937 yılında atmasının ardından Obwegeser, Dahl vb. birçok araştırmacı subperiosteal implantları uygulamıştır. 1938'de ilk olarak Storck tarafından vidaya benzer implant tasarlanmıştır. Kemiği implant olukları arasında hareket ettirmek ve retansiyonunu sağlamak için kanüllü bir implant 1947 yılında Formiggini tarafından geliştirilmiştir. Formiggini ve Storck'ın bu tasarımlarının ardından 1953'te Solier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, implantların boyunu dikey olarak uzatarak, kemiğe tamamen nüfuz ettikten sonra implantın sabitlenmesi prensibi temel alınarak transosseöz bir implant geliştirilmiştir.

Bränemark ve ekibinin 1960 yılında titanyumun kemiğe güvenli bir şekilde yapıştığını ayrıca sert ve yumuşak dokularda da herhangi bir reaksiyona sebebiyet vermediğini keşfettikten sonra implantların diş hekimliğindeki yolu açılmıştır. Ayrıca yaşayan kemik ve yük taşıyan yapay bir implantın yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak adlandırılan 'osseointegrasyon' terimini bularak literatüre katkıda bulunmuşlardır (Branemark, 1977).

2.2. Dental İmplantlarda Kullanılan Biyomateryaller

Diş implantlarında uygun osseointegrasyonu sağlamak amacıyla kullanılan birden fazla biyomateryal mevcuttur. Bu malzemelerin antibakteriyel, kemik elastikiyetine yakın, korozyon direncine sahip ve biyolojik olarak uyumlu olmaları istenmektedir. Polimer ve kompozitler, seramik ve karbon, metal ve metal alaşımları ve titanyum bu özellikleri göstermeleri amaçlanarak kullanılmışlardır.

Titanyum şu anda diş implantasyonunda en yaygın kullanılan materyaldir. Dental implantlar için önemli olan vücut uyumluluğu, stabilite, direnç ve uzun ömürlülük gibi özellikler titanyum üzerinde dikkatle ve uzun

süre araştırılmıştır. Bilimsel araştırmalara göre, yüksek saflıkta titanyum biyolojik olarak nötr davranır ve mükemmel doku uyumluluğu gösterir. Bu biyouyumluluk, implant tedavisinin başarısı için büyük önem taşır. Titanyum implantlarda genelde alerjik reaksiyonlar gözlenmez. Olumlu özelliklerinden dolayı titanyum, çene kemiğinde çok yüksek iyileşme hızına ve çok kısa bir iyileşme süresine sahiptir. Ayrıca titanyum implantlar, onları çevreleyen doğal kemik ile benzer esnekliğe sahip olduğundan implantın hasar görmesi son derece nadirdir (Peterson et al., 1988).

2.3. Dental İmplant Yüzeyleri

Osseointegrasyonun başarısı ve hızı, implant yüzeyinden önemli ölçüde etkilenir. İdeal bir implant yüzeyi varlığında, implant ile kemik arasındaki biyolojik reaksiyonlar optimize edilebilir ve implantların daha erken fonksiyonel yüklenmesi sağlanabilir. Teknolojinin gelişmesiyle beraber implant yüzeylerinde doku reaksiyonunu iyileştirmek için birçok modifikasyon yapılmıştır.

Bu amaçla uygulanan tekniklerden birisi yüzey pürüzlendirilmesidir. Pürüzlendirme işlemi implantın mikromekanik tutuculuğunu artırmaktadır ve buna bağlı olarak kemik penetrasyonunda da artış gözlemlenmektedir. Ayrıca pürüzlendirme sonucu implantın çekme kuvveti ve rotasyona karşı direnci de artmaktadır. İmplant yüzeyini ortalama 5 misli genişlettiği için, kuvvet dağılımının daha dengeli olmasını sağlamakla birlikte birim alana uygulanan kuvveti azaltmasıyla implantın çevresindeki kemiğin üzerinde yoğunlaşan stresi 1/3 oranında azaltmaktadır.

2.4. Dental İmplant Çeşitleri

Kemik ile materyal arasındaki ilişkiye göre dental implant çeşitleri 3 sınıf altında incelenbilmektedir. Bunlar subperiosteal, endosseoz ve transosseoz implantlardır. Subperiosteal implantların ilk tanımı Dahl tarafından yapılmıştır. Her hasta için özel olarak hazırlanan bu implantlar hem maksilla hem de mandibulada direkt olarak kemiğin üzerine yerleştirilir ve belirli noktalardan çıkan uzantıları direk ağız içerisine uzanırlar. Destek görevi gören bu uzantıların üzerlerine protetik üst yapılar uygulanır. Subperiosteal implantların bu tip yerleşimi neticesinde çok fazla komplikasyonlara neden olmaları ve özellikle de üst çenede implantların explantasyonu ile sonuçlanmaları gerekçesiyle günümüz diş hekimliğinde çok fazla tercih edilmemektedir. Kemik içi implantlar olarak bilinen endoosseoz implantlar, dişsiz bölgelerdeki alveol ve bazal kemiğin içerisine açılan özel yuvalara yerleştirilen implantlardır. Endoosseöz implantlar kendi içinde screw (vida), blade (bıçak şeklinde) ve kök (silindirik) olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Her üç kategori de bir aşamalı veya iki aşamalı cerrahi prosedürlere uygun olarak üretilmektedirler. Son olarak transosseoz implantlar, yalnızca mandibula anteriorda kullanılmaktadır ve mandibu-

lar kemik boyunca yerleştirilirler. Başlıca kullanım yeri kemik boyunun yetersiz olduğu vakalardır. Bu tedavi kapsamlı ve zor bir teknik olması sebebiyle günümüzde yayın olarak kullanılmamaktadır.

2.5. Dental İmplant Üstü Protez Sınıflandırması

Günümüz diş hekimliğinde dental implant üstü uygulanabilecek birçok protez seçeneği mevcuttur. Bu protezler 1989 yılında Misch tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma sabit veya hareketli protezler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Sabit protezler; dişin sadece kron kısmını restore eden ve doğal dişe benzeyen protezler, dişin kron kısmının tamamını ve kök kısmının bir kısmını restore eden protezler ve son olarak da eksik kronları ve diş eti rengi ile dişsiz bölgenin bir kısmını restore eden protezler olmak üzere üç alt grupta sınıflandırılmıştır. Hareketli protezler ise sadece implant veya implant ile yumuşak doku destekli overdenture'lar olmak üzere iki grupta incelenmektedir (C E Misch, 1989).

2.6. İmplant Kontrendikasyonları

İmplant tedavisinin başarısını garantilemek için, hastalar; tercih edilen tedavi metotlarına yönelik oluşabilecek lokal veya sistemik kontrendikasyonlar açısından özenle seçilmelidirler. İmplant tedavisi için mutlak kontrendike sayılanlar arasında önceden geçirilmiş miyokard enfarktüsüne ilave olarak serebrovasküler rahatsızlık, cerrahi olarak yeni kalp kapakçığının yerleştirilmesi, immunsüpresyon, kanama problemleri, aktif malignite tedavisi, madde bağımlılığı, psikolojik hastalıklar ve IV-Bisfosfonat alımı bulunmaktadır. Yukarıda belirtilen kontrendikasyonların her biri elektif ağız cerrahisi açısından engel teşkil etmekle birlikte ilgili hekim tarafından yakın takip gerektirmektedirler. Tavsiye edilen protokole uyulmadığı taktirde, en kötü durumda süreç hastanın ölümüyle sonuçlanabilmektedir.

Sistemik durum ve alışkanlıklar dental implant başarısı üzerinde farklı etkilere neden olmaktadırlar. Normal iyileşme sürecini tehlikeye sokan hastalıklar, cerrahi başarı olasılığını düşürmektedir fakat sadece bu hastalıkların varlığı implant tedavisine kesin engel teşkil etmemekle birlikte uzun vadeli sonuçlar üzerinde de önemli ölçüde etki ettiği söylenemez. Belirli hastalık ve durumlar kontrol altında olduğu taktirde tamamen sağlıklı bireylerde gözlemlenen başarı oranları gözlemlenebilmektedir. Göreceli kontrendikasyon olarak; yaş, diabet, sigara, HIV pozitifliği, pozitif IL-1 genotipi, hipotiroidizm ve dolaşım hastalıkları sayılabilmektedir.

2.7. İmplant Üstü Sabit Protezlerde Başarı ve Başarısızlık Kriterleri

2.7.1. İmplant üstü tek üniteli sabit protezler

İmplant üstü tek kronların ve destekleyici implantların üzerine yapılan bir çok klinik çalışma yüksek başarı oranları göstermektedir. Sabit tek

kronları destekleyen implantların toplam 10 yıllık sağkalım oranı, tercih edilen kron materyaline bağımlı kalmaksızın %95,2 olarak gösterilmiştir. İmplantlara tutulan tek kronların toplam 10 yıllık sağkalım oranı ise %89,4 olarak bulunmuştur (Jung et al., 2012). Yakın tarihli bir çalışmada ise kronların hayatta kalma oranlarının kron üretiminde kullanılan malzemelerden etkilendiği sonucuna varılmıştır. Tahmini 5 yıllık sağkalım oranları metal seramik implant destekli sabit kronlar için %98,3 iken zirkonya implant destekli sabit kronlar için ise %97,6 olarak bulunmuştur. Bunların içerisinde metal seramik tek kronların %86,7'si hiçbir teknik veya biyolojik komplikasyon göstermezken, zirkonya sabit kronlarda bu oran ise %83.8 olarak tespit edilmiştir (Pjetursson et al., 2018).

Uzun yıllardır implant üstü protezlerde altın standart olarak yerini koruyan metal seramik rekonstrüksiyonlara kıyasla günümüzde artık lityum disilikat veya zirkonyum seramiklerden üretilen tam seramik implant destekli sabit kronların kullanımı her geçen gün daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Bunların yanı sıra alümina seramikler, lösit ile güçlendirilmiş cam seramikler ve rezin matriksli seramikler de implant üstü tek kronların üretiminde tercih edilebilmektedir. Hastaların özellikle estetik beklentilerinin artmasıyla birlikte implant destekli kronları bu amaç doğrultusunda iyileştirmek, bunun için doğal diş görüntüsüne en yakın benzerliğe sahip olup, metal seramiklerden daha üstün estetik özellikleri taşıyan zirkonyanın kullanımı büyük önem arz etmektedir. Son yıllarda zirkonyum özellikleri üzerine yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda elde edilen olumlu sonuçlar, bir çok alanda kullanılan zirkonyanın diş hekimliğinde de günlük klinik tedavilerde yaygın olarak kullanılmasına sebep olmuştur.

Zirkonyum kaplamaların metal seramik kaplamalara kıyasla daha az estetik komplikasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra olağanüstü biyouyumluluk parametreleri sebebiyle de estetik bölgelerdeki kullanımı uygun görülmüştür. Zirkonyumun yüksek dayanıklılığı sayesinde ön bölgenin yanı sıra arka bölge tek kronlarda da güvenle kullanım sağlanabilmektedir. Ayrıca ağız boşluğunda, diğer seramik materyallere göre daha düşük plak birikimi ve bakteriyel adezyon göstermesi sebebiyle de sıkça tercih edilen materyal haline gelmektedir. Bir çok çalışmada implant çevresindeki mukoza renginin implant estetiğini büyük oranda etkilediği belirtilmiştir. Jung ve arkadaşları, mukozanın estetik üzerine etkilerini incelediklerı bir çalışmalarında, kullanılan restoratif materyal fark etmeksizin yeterli mukoza kalınlığının (ortalama 2mm) varlığında mukoza rengi üzerinde görünür bir değişimin meydana gelmediğini tespit etmişlerdir. Ancak 2.00 mm'den daha ince mukozalarda ise renk değişimi gözlemlenmesi sonucu estetiğin etkilendiğini bildirmişlerdir. Yetersiz mukoza kalınlıklarında restoratif materyal seçimi büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada en belirgin renk değişimi titanyum kaplamalarında gözlemlenirken estetik

yönden en başarılı sonucu zirkonyum kaplamaları göstermiştir (Jung et al., 2007). Sonuç olarak estetiği en çok etkileyen maksiller ön ve arka bölgelerde uygulanacak implant üstü sabit protezlerde seramik zirkonya abutmentler ve seramik restorasyonları tercih edilmelidir. Bunun yanı sıra yumuşak doku greftleri ile peri-implant mukoza kalınlığı 2 mm ve üzeri kalınlığa ulaştırılarak da istenilen estetik sağlanabilmektedir.

Kaplama seramikleri mükemmel estetik özelliklere sahip silika bazlı seramiklerdir, bununla birlikte çok düşük kırılma mukavemeti değerlerine de sahiptirler. Bu düşük kırılma mukavemetine bağlı başarısızlık oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu oran Pjetturson ve ark. tarafından yapılan bir çalışma sonucunda zirkonyum restorasyonlar için %2,1 ve metal seramik restorasyonlar için ise %0,2 olarak belirtilmiştir. (Pjetursson et al., 2018). Literatürde zirkonyum seramik restorasyonları için en çok bildirilen problemlerin başında veneer seramiklerin ufalanması/kırılması yer almaktadır. Kaplama olarak kullanılan malzeme, yüksek kırılma oranlarının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kaplamalı alümina veya lityum disilikat kronların 5 yıllık işlevden sonra sırasıyla vakaların %1.8 ve %3.5'inde ufalanma yaşadığı, oysa kaplamalı zirkonya kuronların aynı zaman diliminde %11.8 gibi çok yüksek kırılma oranları sergilediği gösterilmiştir (Rabel et al., 2018). Karşılaştırmalı olarak , metal-seramik kronlarda ufalanma insidansı %3.5 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ağız boşluğu, özellikle seramikler olmak üzere dental materyallerin performansı için çok zorlu bir ortamdır. Nem, asitli yiyecek veya içecekler gibi kimyasal saldırılar ve değişen sıcaklıklar seramiklerin daha hızlı yaşlanmasına neden olur. Yaşlanmayla birlikte kırılma veya ufalanma riski artmaktadır. Ek olarak, manuel kaplama prosedürlerinden kaynaklanan seramik içindeki doğal kusurlar ve gözenekler, kırılma veya ufalanma riskini daha da artırmaktadır. Katmanlı zirkonyum üzerine yapılan çalışmalar, veneer porselen ufalanmasının majör klinik problem olduğunu ve birden fazla faktörden etkilendiğini bildirmiştir (Larsson & von Steyern, 2010). Diğer bir çalışmada ise zirkonya bazlı kopinglerin dijital yolla kaplanmasının umut verici mekanik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Schmitter et al., 2012). Son olarak implant destekli zirkonyum restorasyonların, diş destekli restorasyonlara benzer yüksek klinik sağkalım oranları gösterdiği fakat ufalanma oranının eksik periodontal reseptörler sebebiyle daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (Hämmerle et al., 1995). İmplant restorasyonlarına uygulanan kuvvetler diş destekli restorasyonlara uygulanan kuvvetlerden önemli ölçüde daha yüksek olmalarından dolayı veneer seramiklerinin uzun vadeli bütünlüğü oklüzyondan etkilenmektedir. Dental implantlarda dokunma hassasiyetinin doğal dişlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla implant destekli kronlardaki oklüzal yük, doğal dişlere kıyasla daha fazladır ve buna bağlı olarak implant üst protezlerde gözlemlenen veneer ufalanma

insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hämmerle et al., 1995).

Günümüzde implant tedavilerinde implantlarda ve implant üstü sabit tek kronlarda birden fazla teknik ve biyolojik komplikasyon ile karşılaşılmaktadır. İmplantların klinik ömrü boyunca oluşabilecek protetik komplikasyonlar implant üstü restorasyonların başarısını etkilemektedir. 5 yıllık gözlem süresinde protetik komplikasyon oranı %12 olarak tespit edilmiştir (Jung et al., 2012). Farklı bir çalışmada ise 5 yıllık bir takip sonucunda, protetik restorasyonların sadece %61'inde mekanik sorun olmadığı bildirilmiştir (Pjetursson et al., 2007). Rabel ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışma sonucunda ilk 10 yıl içerisinde kronların %10'dan daha fazlasında farklı nedenler sebebiyle bir değişim söz konusu olduğu tespit edilmiştir (Rabel et al., 2018). Tek üyeli sabit implantlar için en sık görülen teknik komplikasyonlar arasında abutment veya protez vidalarında kırılma veya gevşeme, simante kronlarda retansiyon kaybı, abutment veya implantlarda kırılma ve kaplama seramiğinde kırılma veya ufalanma yer almaktadır..

İmplant üstü tek kronlarda simante veya vidalı restorasyon seçimi biyolojik, estetik ve teknik faktörlere bağlı olarak seçilmelidir. Simante restorasyonlar, kalan siman artıkları nedeniyle periimplantitis için daha yüksek bir risk sergilemelerinin yanı sıra uygulamalarının daha basit ve düşük maliyetli olmasından ötürü günümüz klinik uygulamalarında sıkça tercih edilmektedirler. Bununla birlikte, alveolar kret ve implant eğimlerinin doğal dişten farklı olduğu ön bölge dişlerde, siman tutuculu restorasyonların kullanımı daha sık olmakla birlikte aslında çoğu zaman zorunludur. Bu bölgelerde vida destekli restorasyonların kullanımı sınırlılık göstermektedir. Simante restorasyonlarda meydana gelebilecek abutment vidasının gevşemesi gibi bir komplikasyonu düzeltmek çok daha zordur. Bu tür problemleri çözmenin daha karmaşık ve tahmin edilemez olduğu ve bazı durumlarda yeni bir restorasyon ihtiyacına yol açabileceği unutulmamalıdır. Vidalı restorasyonlarda ise sabitlenen vidanın gevşeme olasılığı daha yüksektir, ancak bu durumun onarımı çok daha kolaydır. Tekrarlayan vida gevşemelerinde ise implant tedavi başarısının ve hasta memnuniyetinin etkilenebileceği ise unutulmamalıdır. Bunun yanı sıra vida destekli restorasyonların kullanımı implantların elverişsiz açılanmaları nedeniyle sınırlıdır. Bir çok çalışmada bildirilen sonuçlara göre vida gevşeme oranının hangi tip restorasyonlarda daha sık gözlemlendiği henüz tam olarak netleştirilememiştir (Assenza et al., 2005; Wittneben et al., 2014). Bununla birlikte vida gevşemesi ile karşılaşıldığı taktirde uygulanacak tedavi yöntemi vidalı veya simante restorasyonlar için farklılık göstermektedir. Vidalı sistemde doğru uygulanarak vidaya ulaşıp başarılı yeniden sıkışma sağlanabiliyor olsa da bu durum simante restorasyonlar için biraz daha karmaşıktır. Başlıca problemlerden biri ise implantı tehlikeye atmadan ve protetik materyale

zarar vermeden restorasyonu abutmentten ayırabilmektir. Böyle durumlarla karşılaşılabileceği ve başarıyı etkileyebileceği göz önünde bulundurularak restorasyonun üretimi sırasında metal çerçevenin lingual marjinine bir çentik oluşturmak faydalı olacaktır. Bu çentiğin yumuşak doku sınırının tam üzerinde olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Böylelikle kronun çıkarılması gereken durumlarda bu bölgeler ankraj noktaları olarak görev göreceklerdir (Kourtis et al., 2017). Ayrıca simantasyon için tercih edilen siman özellikleri de sökümün başarısını etkileyecektir. Daimi simantasyon ajanları kullanılmışsa söküm için implant ve kronu çok zorlamak yerine özellikle posterior bölgelerde oklüzal yüzeyden tünel açarak vidaya ulaşım sağlanması daha etkili olacaktır.

İmplant üstü sabit tek kronlarda meydana gelen komplikasyonlar arasında en sık gözlemlenen vida gevşemesinin önlenebilmesi adına bu duruma sebep olan etkenlerin iyi analiz edilmesi gerekmektedir. En yaygın faktörlerden biri intra veya extrakoronal cantilever varlığıdır. İntrakoronal cantilever, kronun implant ekseninden uzaktaki parçası olarak kabul edilir ve bir kaldıraç görevi görmektedir. Çoğunlukla molar bölgedeki tek kronlarda gözlemlenen bu tasarımlar, implantın proksimal veya distal kök bölgesine eksantrik olarak yerleştirildiğinde kullanılmaktadır. Bu tasarımlar uygulandığında oklüzal temas noktalarının hem maksimum interküspasyonda hem de lateral hareketlerde dikkatlice kontrol edilmesi büyük önem arz etmektedir. Ayrıca protrüzyon ve lateral hareketler sırasındaki interferenslerin tespit edilip ortadan kaldırılması ileride gözlemlenebilecek vida gevşemesinin önüne geçmekte faydalı olacaktır (Kourtis et al., 2017).

Simante restorasyonlarda 5 yıllık fonksiyon sonrasında %4.1 oranında meydana geldiği bildirilen desimantasyona bağlı retansiyon kaybı, implant üstü tek kronlarda en sık gözlenen ikinci komplikasyon olduğu bildirilmiştir (Jung et al., 2012). Günümüzde tam seramik kronların titanyum veya zirkonyum abutmentlere simantasyonu için rezin simanların kullanımlarının artması sonucu bu komplikasyon oranı gittikçe azalmaktadır. Buna bağlı olarak restoratif materyal seçiminin teknik problemlerin oluşmasında önemli bir rol oynadığı sonuca varılabilmektedir. Metal destekli seramik kronların abutmente simantasyonları adeziv simantasyona bağımlı değildir. Bunun başlıca sebebi ise bu restorasyonların yeterli materyal stabilitesine sahip olmaları neticesinde klinik fonksiyon için arzulanan gücü elde etmek için abutmente mekanik bağlanmanın yeterli olmasıdır. Günümüzde metal destekli seramik restorasyonların geleneksel simanlar ile simantasyonu yeterli olarak kabul görürken, seramik kronlar için bu tip simanlar yeterli başarıyı göstermekte zayıf kalmaktadırlar. Seramik kronlar, metal destekli kronlarla kıyaslandığında daha düşük kırılma mukavemeti sergilerler ve klinik dayanıklılıklarının artması amacıyla alttaki abutmente kimyasal olarak bağlanmaları gerekmektedir. Rezin simanlar, seramik kron ile

abutment arasında kimyasal bir bağ sağlayarak seramik kronları güçlendirmektedir. 5 yıllık fonksiyon neticesinde gözlemlenen retansiyon kaybının sadece %1.1 olduğu bildirilen seramik kronlar, metal seramik kronlara kıyasla neredeyse 5 kat daha fazla başarı oranı sergilemişlerdir (Rabel et al., 2018) Bunun yanı sıra rezin simanın beraberinde getirdiği bazı dezavantajları neticesinde klinik kullanımda geleneksel simanlara oranla daha fazla komplikasyon gözlemlenebilmektedir. Rezin simanların daha viskoz olmaları, çoğunlukla yarı saydam olmaları ve radyoopak olmalarının yanı sıra abutment substratına kimyasal bağlanma sergilerler. Bu sebeple, fazla simanın çıkarılması, yapışkan olmayan; opak geleneksel simanlara kıyasla önemli ölçüde daha zordur. Yapılan farklı çalışmalar neticesinde kron marjinin konumunun siman kalıntıları için önemli bir faktör olduğu kanıtlanmıştır. Siman destekli implant üstü kronların tedavi planlaması esnasında, implantın uygun üç boyutlu konumu dikkatlice planlanmalıdır. Kronların marjinal kısmı ne kadar derindeyse fazla siman kalıntılarının kalma oranı da o kadar yüksektir. Bu sebeple siman artıklarına bağlı oluşabilecek komplikasyonları minimalize etmek için sabit implant protezleri için vida retansiyonu önerilmektedir.

İmplant üstü sabit protezlerde sık gözlemlenen mekanik komplikasyonlardan protetik abutmentin sabitleme vidasının kırılması veya gevşemesi, implant-abutment bağlantısının tipi ile ilişkilendirilmektedir. Bu bağlantı, mikro hareketleri önlemesi, oklüzal kuvvetlere karşı dirençli olması ve bakteriyel mikrosızıntıyı minimalize etmesi gerektiğinden kompleksin en zayıf noktasını oluşturmaktadır. İlk olarak kullanıma geçen osseoentegre implantlar, implant başında eksternal hexagon bir yapıya sahiplerdi. Bunların hedeflenen asıl amaçları ise restorasyonu antirotasyon ile desteklemekten ziyade yerleştirmeyi kolaylaştırmaktır. Yüksekliklerinin yetersiz olması (0,7mm) sebebiyle aksiyal olmayan yükleme kuvvetlerine maruz kaldıklarında etkileri yetersiz olarak kabul edilmektedir. Özellikle yüksek çiğneme kuvvetleri altında, eksternal hexagonların protetik abutmentlerin mikro hareketlerine izin vermeleri sebebiyle bağlantının denge kaybına ve dolayısıyla vidanın kırılmasına veya gevşemesine sebep olabilmektedirler. Bu tip bağlantının sınırlamaları nedeniyle, internal hexagon ve konik bağlantılarının gelişiminde artış gözlenmiştir. Doğru oturma pozisyonu için gerekli el hassasiyetinin daha kolay sağlanabilmesi, daha etkili antitork mekanizmanın varlığı, sabitleme vidasının lateral kuvvetler tarafından bükülmeye karşı korunması ve azaltılmış dikey boyut yüksekliği gibi avantajlar internal bağlantıları için sayılabilmektedir. Bunun yanı sıra kemiğe aktarılan stres miktarı da azaltılabilmektedir. Farklı internal bağlantı sistemleri arasında çeşitli farklılıklar bildirilmiştir. Bunların arasında protetik abutmentin yüzeyi ile implantın iç yüzeyi arasındaki bağlantı açısı, protetik abutmentin implant içerisindeki penetrasyon derinliği (2-4mm), inter-

nal antirotasyon mekanizmasının varlığı ve tipleri gibi özellikler sayılabilmektedir ve bunların klinik prosedürler ve protetik komplikasyon insidansı üzerinde ciddi etkileri bulunmaktadır(Gracis et al., 2012). İnternal bağlantının eksternal bağlantıya göre üstün mekanik stabilitesini destekleyen birden fazla çalışma bulunmaktadır (Balik et al., 2012; Gracis et al., 2012). Ayrıca literatürde vida gevşemesinin eksternal bağlantılı implantlarda daha sık gözlemlendiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (Khraisat et al., 2002; Norton, 1997). İnternal bağlantı sisteminin bir tipi olarak bilinen konik bağlantılar, protetik abutmentin mikro hareketleri, basınç altında mikro boşlukların genişlemesi ve endüstriyel stabilite gibi özellikleri ile diğer bağlantı tiplerine üstünlük göstermektedirler. Bu tip bağlantılar implant ile abutment arsındaki boşluğu en aza indirebilmektedirler. Ayrıca tork kaybına karşı daha yüksek direnç göstermeleri, daha yüksek yorulma direnci ve sabitleme vidasına daha düşük kuvvet iletimi gibi özellikleri ile internal hexagon ile karşılaştırılabilir iken eksternal hexagonlara kıyasla üstünlük göstermektedirler.

2.7.2. İmplant üstü çok üniteli sabit protezler

İmplant üstü sabit çok üniteli protezlerde optimal bir protez yapısı elde edebilmek için, tedavi öncesi ayrıntılı planlama gerekmektedir. İmplant yerleştirmeden önce özellikle rehabilitasyon alanı miktarı hesaplanmalıdır. Aksi takdirde terapötik seçenekler tehlikeye girebilmektedir. Yeterli restoratif hacme sahip olmayan bir protez yapısının tasarlanması, yapısal olarak zayıf bir restorasyon, yetersiz estetik, azalmış interark mesafe ve azalmış stabilite ile sonuçlanmaktadır. Bu durumu önlemek amacıyla, tedavi öncesi oklüzal dikey boyutu belirlenerek mevcut veya potansiyel restoratif mesafe klinik olarak belirlenmelidir. Ölçümler sonucunda, protezi yerleştirmek için ek dikey alana ihtiyaç olduğu belirlendiği durumlarda, yeterli alanı oluşturabilmek için birden fazla yöntem bulunmaktadır. İmplantlar için yeterli kemik mevcut değil ise, implant yerleştirme sırasında kret yüksekliğini azaltmak amacıyla osteoplasti yapılarak da azalmış kron yükseklik alanları tedavi edilebilmektedir. Cerrahi bir yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda oklüzal dikey boyut protetik olarak arttırılması hedeflenmektedir. Sorun karşıt ark ise, oklüzal düzlemi düzleştirmek amacıyla geleneksel sabit protezlerin kullanımı tavsiye edilmektedir. Ortodontik olarak dişlerin intrüzyonu veya ikisinin bir kombinasyonu da bu durumu düzeltmek amacıyla uygulanabilecek bir tedavi seçeneğidir. Son olarak yetersiz kron yükseklik mesafesi varlığında, hasta dişsiz ise, hareketli protezler ile oklüzyonun dikey boyutunun arttırılması da hedeflenebilmektedir. Bunun yanı sıra çok fazla interark boşluğa neden olan aşırı yumuşak ve sert doku kaybı mevcutsa (ortalama 15mm), konvansiyonel sabit implant destekli metal porselen protezlerin kullanımı kısıtlanmaktadır, çünkü özellikle büyük protezler, çoklu ısıtma ve soğutma döngülerine maruz kaldıklarında metal

distorsiyonuna neden olma riski altındadır ve buna bağlı olarak yapının düzgün oturması engellenebilmektedir. Sonuç olarak arklar arası boşluk geniş olduğunda, implant overdenture veya farklı yöntemlerle tasarlanmış (CAD-CAM ile üretilmiş bir alt yapıya ve akrilik protez dişlere sahip hibrit protezler) bir sabit implant restorasyonu için tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte aşırı kron yüksekliği varlığı, başarıyı etkilememesi amacıyla protetik restorasyon öncesi çözümlenmesi gereken kritik bir durumdur. Fazla kron yüksekliği alanı, vertikal bir kantilever olarak görev görmektedir. kron yükseklik boşluğu ne kadar büyük olursa, lateral yük altındaki kuvvet momenti o kadar büyük olmaktadır. Bir çalışmada kron yüksekliğindeki her 1 mm artış için kuvvet artışı %20 olarak belirtilmiştir(C E Misch & Bidez, 1994). Uzun vade başarıya büyük etkisi olacağı bilinen bu durumu önlemek için, farklı greft tedavi uygulamaları veya distraksiyon osteogenezisi gibi farklı cerrahi yaklaşımlar uygulanmalıdır. Sabit ve hareketli implant destekli restorasyonları arasında seçim yaparken çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır. İntraoral ve extraoral birden fazla faktör bu tercihi etkilemektedir. İnterak mesafenin 10 mm ve altında olduğu vakalarda sabit protezler tavsiye edilirken, 15 mm'nin üzerinde olan mesafelerde ise hareketli protezler tercih edilmelidir. Ayrıca interark ilişkiler değerlendirildiğinde, normal ilişki veya derin overbite gözlemlendiği vakalarda sabit protezler, iskeletsel sınıf 3 vakalarında ise hareketli protezler daha başarılı sonuçlar vermektedir. İntraoral faktörler son olarak mukoza değerlendirilmesini de içermektedir. Kalın ve keratinize mukoza varlığında sabit protezler kullanılabilirken, ince ve mobil mukozada hareketli protezler daha yüksek başarı göstermektedir. Ekstraoral değerlendirme ise dudak hattı ve yüz/dudak destekleri gibi faktörleri içermektedir. Yüksek dudak hattı varlığında hareketli protezler tercih edilmelidir fakat implantların bukkal görünümünü örtmemek ve hijyeni engellememek kaydıyla, pembe akrilik destekli sabit protezler de kullanılabilmektedir. Ayrıca yüz/dudak desteğine ihtiyaç duyulduğu durumlarda da hareketli protezler kullanılmalıdır. Bunların yanı sıra karar vermeyi etkileyen diğer faktörler arasında; hastanın tercihi, restorasyon maliyeti, malzeme seçimi ve protetik bakım sonrası hususlar bulunmaktadır. Genel olarak farklı protez türlerine ilişkin mevcut veya ulaşılabilir restoratif alan, kritik belirleyicidir. Bu nedenle, restoratif alan gereksinimleri 3 boyutlu olarak düşünülmeli ve hem vertikal hem de horizontal bileşenleri içermelidir.

Minimum miktarda restoratif alanın olduğu durumlarda sabit seçenekler önerilmektedir. Vidalı protezler için protezin implant veya abutment seviyesinde tasarlanıp tasarlanmadığı ve estetik malzemelerin seçimi gibi ek faktörler dikkate alınması gerekmektedir. Vida destekli implant seviyesindeki implant protezleri için gereken minimum vertikal restoratif alan 4 ila 5 mm'dir (Chee & Jivraj, 2006). Bunun yanı sıra vida destekli

abutment seviyesinde restorasyon üretilirken, kullanılan abutment tipine bağlı olarak ek bir alan gereksinimi vardır. Düz, düşük profilli, vidalı bir transmukozal abutment, en az 7,5 mm dikey boşluk gerektirmektedir. (Örneğin, 1 mm'lik en kısa boyun yüksekliği, istenen abutment yüksekliği için ek 5 mm'lik dikey boşluk artı yapısal restoratif malzemeler için 1,5 mm'lik bir ek alan gerektirmektedir) (Carpentieri et al., 2019). Bir kronu imal etmek için kullanılan malzeme seçimi de restoratif alanı etkilemektedir. Örneğin, monolitik zirkonyum veya lityum disilikat kronlar, metal seramik kronlardan daha az vertikal alan gerektirmektedir, Bunun sebebi ise bu malzemelerden yapılan protezler için, metal bir alt yapı için boşluk gerekmediğinden 1 mm kadar daha az oklüzal açıklığa ihtiyaç duymalarıdır. Siman tutuculu bir implant restorasyonu implant platformundan karşı dişe kadar ölçülen, yaklaşık 7 ila 8 mm'lik bir minimum interark boşluğa ihtiyaç duymaktadır (Kendrick & Wong, 2009). İdeal olarak, arka dişlerde 9 ila 10 mm ve ön dişlerde 10 ila 12 mm'lik bir interoklüzal boşluk, daha uzun abutmentler sayesinde daha iyi kron estetiği ve daha fazla retansiyon sağlamak için arzu edilmektedir (Kendrick & Wong, 2009). Oklüzal restoratif materyaller için gerekli interark boşluk, bir abutmentin en koronal yönünden karşı arka kadar ölçülür ve bu boyut kullanılan restoratif materyallerin tipine göre değişmektedir. Örneğin, metal destekli porselenlerde oklüzal materyallere yer sağlamak için en az 2 mm (opak 0,3 mm; metal 0,5 mm ve porselen 1 mm) boşluk gerekmektedir.

Tam ark sabit protezler için kritik interark mesafe 15 mm olarak bildirilmiştir. İmplant platformundan oklüzal tablaya olan mesafe eğer 15mm'den daha az ise, sabit protez kullanılmalı ve protez materyali olarak metal destekli porselen tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra eğer mesafe 15mm'den fazla ise, hibrit protezlerin kullanımı tavsiye edilmektedir. 15 mm'lik ölçü, restoratif materyallerin fiziksel özelliklerinden dolayı büyük önem arz etmektedir. Örneğin akrilik, mukavemet için kütle gerektirmektedir. İmplant platformundan oklüzal tablaya 15 mm'den daha az mesafe varlığında, proteze güç sağlamak için gerekli akrilik yığınını elde etmek için yeterli alan sağlanamayacaktır. Buna bağlı olarak protezin ömrü boyunca kırıkların sürekli onarımı sonucu protez başarısı büyük oranda etkilenecektir. Benzer şekilde, çok fazla alan mevcut olduğunda metal destekli porselen restorasyonlarnın kullanımı kısıtlanmaktadır. İmplant platformundan oklüzal tablaya 15 mm'den daha büyük boyutlarda, metal boyunca soğutma ve ısıtma hızlarındaki farklılıklar nedeniyle metal alt yapı boyunca yüzey gözeneklerinin kontrolü zorlaşmaktadır ve bu da metal alt yapıya porseleni mükemmel şekilde bağlamayı zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak protezin ömrü boyunca kırıkların sürekli onarımına bağlı olarak protez başarısı etkilenmektedir. Bu tip uzun veya tam ark sabit protezler için laboratuvar maliyetlerinde de önemli farklar vardır. Bir metal

destekli seramik restorasyonu, tek tip 2 mm kalınlık elde etmek için daha fazla metal gerektirmektedir ve tekniğe daha duyarlıdır. Bunun yanı sıra bir hibrit protez daha az metal gerektirmektedir ve kalan restorasyon için akrilik ve protez dişleri kullanılmaktadır.

İmplant destekli hareketli protezler, implantın proteze bağlanması açısından iki alternatife sahiptir. Birinci seçenek olan splintsiz ataşmana sahip bir overdenture için mutlak minimum dikey boyut yaklaşık 7 mm'dir (2mm en düşük profilli overdenture abutmenti olan locator abutment yüksekliği, 2.5mm metal housing ve locator çevresindeki retantif elemanlar, 2.5 mm akrilik kalınlık) (Carpentieri et al., 2019). Bu vertikal boyut, tercih edilecek overdenture abutment tipine ve ekstraksiyon sonrası kemik rezorpsiyonu miktarına göre değişim göstermektedir. Genel olarak, yeterli restoratif alan sağlamak için ideal olarak hem vertikal hem de horizontral boyutlarda 10 mm'ye ihtiyaç olduğunu öne süren splintsiz overdenture protezleri için 10'a 10 prensibi tavsiye edilmektedir (Carpentieri et al., 2019). Seçeneklerden bir diğeri olan splintli bar ataşman destekli overdenture için gereken minimum vertikal boşluk yaklaşık 11 mm'dir. Sonuç olarak, her rehabilitasyon için alan gereksinimleri, restorasyona özel olarak düşünülmelidir. Bu nedenle, çeşitli implant yapılarına ilişkin restoratif boşluk değerlendirmelerine ilişkin bilgilerin uygulanması, tedavi planlamasının zorunlu bir bileşeni olarak düşünülmelidir. Bu tür bir değerlendirme, uygun vaka seçimini, implant başarısını, protezin hayatta kalmasını ve hasta memnuniyetini artıracak ve protez sonrası bakımı en aza indirecektir.

İmplant üstü sabit tek restorasyonları için geniş malzeme yelpazesi mevcut olmasının yanı sıra çok üniteli implant destekli protezler için bu seçenek metal seramik ve zirkonyum seramikler ile sınırlıdır. Yapılan bir çalışma sonucunda, implant üstü çok üniteli metal destekli seramiklerin %98,7 oranında bir sağ kalım gösterdiği bildirilmiştir (Sailer et al., 2018). Buna karşılık olarak implant üstü çok üniteli protezlerde kullanılan zirkonyum destekli seramiklerin başarı oranı ise %93 ile metal-seramiklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olarak belirlenmiştir (Sailer et al., 2018). İmplant üstü sabit tek protezlerde baskın komplikasyon olarak vida gevşemesi bildirilirken, çok üniteli sabit protezlerde genelde kaplama seramiğinin kırılması/ufalanması genel başarısızlık nedeni olarak gösterilmektedir. Özellikle zirkonyum-seramikler için baskın teknik komplikasyon olarak veneer kaplamanın parçalanması/ufalanması gösterilmiştir. Sailer ve arkadaşları tarafından yapılan 5 yıllık bir araştırma sonucunda zirkonyum-seramik sabit diş protezlerinde gözlemlenen ufalanma insidansı %13,9 olarak belirlenmişken metal destekli seramik sabit diş protezleri için bu oran %11,6 olarak tespit edilmiştir (Sailer et al., 2018). Metal destekli seramik restorasyonların zirkonyum-seramik restorasyonlara kıyasla anlamlı derecede daha az ufalanma gösterdiğini tespit eden birden fazla çalışma bu-

lunmaktadır. Yine, implant destekli sabit tek restorasyonlarda da olduğu gibi, monolitik zirkonyum umut verici bir alternatif sunuyor olsa da alan ile ilgili yeterli çalışma hala bulunamamaktadır. Daha uzun takip süreleri olan randomize kontrollü klinik çalışmaların bu yönde gerçekleştirilmesi ile ileride daha net klinik önerilir verilebilecektir.

2.7.3. İmplant destekli overdenture'lar

Tam dişsiz hastalarda implant üstü sabit protezlere kıyasla implant destekli overdenture'ların kullanımı daha çok tercih edilmektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında ise daha az sayıda implant kullanımı ile daha az invaziv tedavilerin uygulanabilmesi ve maliyetlerinin daha az olması yer almaktadır. Ayrıca implant destekli overdenture uygulamaları ile hasta memnuniyetinin ve çiğneme etkinliğinin daha az bozulduğunu rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan birden fazla çalışma sonucunda implant destekli overdenture protezleri için yüsek genel sağkalım oranlarına ulaşılmıştır.

İmplantlarca desteklenen overdenture protezlerini sabitlemek amacıyla kullanılan birden fazla ataşman olarak tanımlanan bağlantı sistemleri bulunmaktadır. Günümüzde mevcut bağlantı sistemleri, serbest duran/splintlenmemiş ve splinti ataşmanlar olmak üzere iki ana grup altında toplanmaktadır. Splintlenmemiş ataşmanlar stud ataşmanlar (ball, locator ve CM loc), teleskop ve mıknatıslar olmak üzere üç alt gruptan oluşmaktadır. Bunun yanı sıra splintli ataşmanlara bar ataşmanları da denmektedir ve esnek ve rijit bar ataşmanları olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Ataşman sistemleri genel olarak bir dişi parça (matris) ve bir erkek parçadan (patris) oluşmaktadır. Matriks olarak bilinen parça protezin içine yerleştirilirken, patris implanta takılmaktadır.

İmplant destekli overdenture'ların protetik komplikasyon risklerini minimalize etmek ve dolayısıyla protez başarısını sağlayabilmek için birden fazla faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bunların içerisine ataşman seçimi, implantların optimal lokasyon ve sayıları ayrıca mevcut protez alanı ve karşıt diş yapısı gibi klinik faktörler sayılabilmektedir. Her ataşman sisteminin kendi klinik önkoşulları ve farklı endikasyonlarının olduğu göz önünde bulundurularak, uygulanacak tedavinin başarısını etkilememek için en uygun ataşmanın seçildiğine emin olunmalıdır. Bu ön koşullar ise implantlar arası mesafe, implant konumu; açısı ve sayısı ayrıca mevcut protetik boşluk gibi maddelerden oluşmaktadır. İmplant üstü hareketli protezler için gerekli bakım ihtiyaçları ve ortaya çıkabilecek komplikasyon oranları bu ön koşullar ile ilişkili olabilmektedir. Örneğin yanlış yerleştirilmiş implantların sonucu olarak, protezin yerleştirme yolunun ve uyumunun optimal olmayacağı gibi matris değişikliği ihtiyacı veya matrisin aşınması gibi komplikasyonlar da beraberinde meydana gelecektir.

Ataşman tipinin protez bakımı ve komplikasyon oranları üzerine etkisinin yanı sıra retansiyon, stabilite ve hasta memnuniyeti üzerindeki etkileri de çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir. Sonuç olarak ataşmanların doğru endikasyon ile kullanıldığı sürece tüm ataşman tipleri için beklenen komplikasyon oranlarının benzer olduğu ifade edilebilmektedir.

Mandibular overdenture için destek implantların sayısı konusunda genel anlamda yeterli fikir birliği bulunuyor olmasına rağman, bir maksillar overdenture desteklemek için gerekli implant sayısı hala tartışmalıdır. Raghoebar ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmanın sonucuna göre, maksiller overdenture protezlerinin splintli implantlarla desteklendiği taktirde overdenture ve implantların hayatta kalma oranlarının %95'den yüksek olduğu görülmektedir. En yüksek başarı oranı ise %99.5 ile 6 ve üzeri implantlar ile splintli ankraja sahip maksiller overdenturelarda tespit edilmiştir (Raghoebar et al., 2014). Mandibular overdentureları desteklemek için genel olarak bir veya iki implant uygulaması önerilmektedir. Dişsiz hastalar için iki implant ile desteklenen mandibular overdentureları altın standart tedavi olarak 2012 yılında yapılan iki konsensüs konferansında kabul edilmiştir (Thomason et al., 2012). Bunun yanı sıra ekonomik avantajları dolayısıyla bazı çalışmalar bir implant ile desteklenen overdenture restorasyonlarını da desteklemiştir. Tek implant ile desteklenen overdenture tedavi seçenekleriyle ilişkili sorunların başlıca potansiyel vasküler hasar riskinin varlığı ve artan implant üstü protez kırılma riski olduğu söylenebilmektedir. Bu sorunlara neden olabilecek ana faktörler ise ataşman yuvalarının kapladığı alan ve akrilik rezin miktarının azalması olduğu kabul edilmiştir. Sonuç olarak, mandibular overdenture'ların bir veya iki implant ile desteklenerek istenilen başarıya ulaşabileceği söylenebilse de maksiller overdenture'larda uzun vadede başarılı sonuçlar elde edebilmek için en az 4 implant uygulaması tavsiye edilmektedir.

Uzun yıllardır diş hekimliği uygulamalarında maksiller ve mandibular çenelere overdenture tedavileri uygulanmaktadır, her iki çene için elde edilen başarı oranları değerlendirildiğinde maksiller overdenture tedavilerinin başarıları genel olarak daha düşük olarak tespit edilmiştir. Özellikle maxillada görülme insidansı daha yüksek olan ileri kemik rezorpsiyonları sonucunda bu bölgedeki protez stabilitesi tehlikeye girmektedir. Genel olarak maxillar implantlar fasiyal olarak daha açılıdırlar ve buna bağlı olarak dişler rezidüel alveolar sırtın önünde ve altında yer almaktadır. Bunların sonucu olarak maksiller overdenture'lar istenmeyen yüklere maruz kalırlar, bu da daha düşük hayatta kalma oranlarıyla birlikte daha yüksek komplikasyon oranlarını beraberinde getirmektedir. Mandibulanın kemik ve şok emici özellikleri ve menteşe benzeri şekli mandibular implant destekli overdenture için kuvvete bağlı komplikasyon riskini azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada maksiller ve mandibular overdenture tedavileri kıyaslan-

mıştır ve maksilladaki overdenture tedavileri için üç kat daha fazla kırık gözlemlendiği sonucuna varılmıştır (Watson et al., 1997). Bu problemlerin olası nedeni olarak, maksiller implant destekli overdenture'ların termal abutmentlarında daha yüksek bükülme momentlerine yol açan bozulmuş kemik durumu bildirilmiştir. Ayrıca maksiller implant destekli overdenture'ların palatal yönden desteklenmediği taktirde protetik komplikasyonlarda artış gözlemlendiği bildirilmiştir ve buna bağlı olarak özellikle de daha az sayıda implant kullanıldığı durumlarda palatal desteği şiddetle tavsiye edilmektedir. Maksiller çiğneme mukozası mandibular mukozadan daha kalındır ve abutment yükseklikleri buna bağlı olarak daha uzundur, bu da kaldıraç kollarının artmasına neden olmaktadır. Bu, mandibular implant destekli overdenture ile karşılaştırıldığında maksiller implanta bağlı overdenture için abutment ile ilgili komplikasyon oranlarının artmasıyla ilişkilendirilebilmektedir.

İmplant destekli overdenture'ların desteklenmesinde kullanılan bileşenler, implant destekli sabit protezlerle kıyaslandığında genellikle daha fazla yatay ve dikey protez alanına ihtiyaç duyarlar. Eğer tedavi olarak implant destekli overdenture protezler tercih edilecekse interark mesafenin yeterli olmasına dikkat edilmelidir. Protez için yeterli miktarda boşluğun bulunmaması, meydana gelebilecek birden fazla komplikasyona bağlı olarak overdenture protezlerin uzun dönem başarısını büyük oranda etkileyecektir.

Karşıt dişlenme, implant destekli overdenture'lar ile ilgili komplikasyonlar için bir diğer risk faktörüdür. Tam dişsizliğin maksillada daha erken ve daha sık meydana geldiği, buna bağlı olarak maksillar overdenture'ların doğal dişlenmeye daha sıklıkla karşıt oldukları ifade edilmiştir. Literatürde, karşıt dişlenmenin overdenture komplikasyonlarına etkisi konusunda fikir birliği bulmak oldukça güçtür. Ancak, maksiller implant destekli overdenture'lar üzerine yapılmış çeşitli çalışmalarda karşıt dişlenmenin komplikasyon ve başarısızlık oranlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Doğal dişlenme, implant destekli karşıt protezler için daha yüksek kuvvetler oluşturabilmekte, aynı zamanda daha fazla bakım ihtiyacına ve yüksek komplikasyon oranlarına yol açabilmektedir.

İmplant üstü protezlerin uygun tasarımı ve materyal seçimi kaide kırıklarının önüne geçmede büyük önem arz etmektedir. Teknik komplikasyonlar arasında sık görülen kaide kırıklarının önlenmesi adına protez kaidelerinin desteklenmesi tavsiye edilmektedir. Böylelikle protez dayanaklılığı artırılması ve protez kaide deformasyonun azalması hedeflenmektedir. Kaidelerin desteklenmesi için kullanılan malzemeler arasında metal, cam fiberler, yüksek performanslı polimerler, ve karbon bulunmaktadır. Günümüzde hala altın standart olarak geçen krom-kobalt kaplama materyali en çok tercih edilen materyal olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, metal

içeriği bulunmayan kaide malzemeleri olarak bilinen yüksek performanslı polietereterketon veya cam fiberler daha düşük ağırlık, daha iyi estetik ve akrilik protez kaide malzemelerine üstün bağlanma yetenekleri açısından faydalı olabilecekleri için kullanım alanlarının genişletilmesi hedeflenmektedir.

3. SONUÇ

Modern diş hekimliğinde dental implantların konvansiyonel sabit ve hareketli protezlere bir alternatif olarak sıkça tercih edilmesine bağlı olarak implant üstü protezlerde gözlemlenen başarısızlıklarının sıklığında da artış meydana gelmektedir. Bu başarısızlık riskini azaltmak için kapsamlı bir tedavi öncesi teşhis çalışması büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, ilgili implant bileşenleri ve malzemeleri de dahil olmak üzere ideal protez tipinin seçimi, rekonstrüksiyonun klinik uzun vadeli başarısı için önemlidir.

KAYNAKLAR

Assenza, B., Scarano, A., Leghissa, G., Carusi, G., Thams, U., Roman, F. S., & Piattelli, A. (2005). Screw-vs Cement-implant–retained Restorations: An Experimental Study in the Beagle. Part 1. Screw and Abutment Loosening. *Journal of Oral Implantology*, *31*(5), 242–246.

Balik, A., Karatas, M. O., & Keskin, H. (2012). Effects of different abutment connection designs on the stress distribution around five different implants: a 3-dimensional finite element analysis. *Journal of Oral Implantology*, *38*(S1), 491–496.

Branemark, P.-I. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.*, *16*.

Carpentieri, J., Greenstein, G., & Cavallaro, J. (2019). Hierarchy of restorative space required for different types of dental implant prostheses. *The Journal of the American Dental Association*, *150*(8), 695–706.

Chee, W., & Jivraj, S. (2006). Screw versus cemented implant supported restorations. *British Dental Journal*, *201*(8), 501–507.

Gracis, S., Michalakis, K., Vigolo, P., Vult von Steyern, P., Zwahlen, M., & Sailer, I. (2012). Internal vs. external connections for abutments/reconstructions: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, *23*, 202–216.

Hämmerle, C. H. F., Wagner, D., Brägger, U., Lussi, A., Karayiannis, A., Joss, A., & Lang, N. P. (1995). Threshold of tactile sensitivity perceived with dental endosseous implants and natural teeth. *Clinical Oral Implants Research*, *6*(2), 83–90.

Jung, R. E., Sailer, I., Hämmerle, C. H. F., Attin, T., & Schmidlin, P. (2007). In vitro color changes of soft tissues caused by restorative materials. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *27*(3), 251–257.

Jung, R. E., Zembic, A., Pjetursson, B. E., Zwahlen, M., & Thoma, D. S. (2012). Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clinical Oral Implants Research*, *23*, 2–21.

Kendrick, S., & Wong, D. (2009). Vertical and horizontal dimensions of implant dentistry: numbers every dentist should know. *Inside Dent*, *4287*, 2–5.

Khraisat, A., Stegaroiu, R., Nomura, S., & Miyakawa, O. (2002). Fatigue resistance of two implant/abutment joint designs. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *88*(6), 604–610.

Kourtis, S., Damanaki, M., Kaitatzidou, S., Kaitatzidou, A., & Roussou, V. (2017). Loosening of the fixing screw in single implant crowns: predispo-

sing factors, prevention and treatment options. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, *29*(4), 233–246.

Larsson, C., & von Steyern, P. V. (2010). Five-year follow-up of implant-supported Y-TZP and ZTA fixed dental prostheses. A randomized, prospective clinical trial comparing two different material systems. *International Journal of Prosthodontics*, *23*(6).

Misch, C E. (1989). Bone classification, training keys to implant success. *Dentistry Today*, *8*(4), 39–44.

Misch, C E, & Bidez, M. W. (1994). Implant-protected occlusion: a biomechanical rationale. *Compendium (Newtown, Pa.)*, *15*(11), 1330–1332.

Misch, Carl E. (1999). Contemporary implant dentistry. *Implant Dentistry*, *8*(1), 90.

Norton, M. R. (1997). An in vitro evaluation of the strength of an internal conical interface compared to a butt joint interface in implant design. *Clinical Oral Implants Research*, *8*(4), 290–298.

Peterson, L., Ellis, E., Hupp, J., & Tucker, M. (1988). *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, CV Mosby Company, St*. Louis.

Pjetursson, B. E., Brägger, U., Lang, N. P., & Zwahlen, M. (2007). Comparison of survival and complication rates of tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs) and implant-supported FDPs and single crowns (SCs). *Clinical Oral Implants Research*, *18*, 97–113.

Pjetursson, B. E., Valente, N. A., Strasding, M., Zwahlen, M., Liu, S., & Sailer, I. (2018). A systematic review of the survival and complication rates of zirconia-ceramic and metal-ceramic single crowns. *Clinical Oral Implants Research*, *29*, 199–214.

Rabel, K., Spies, B. C., Pieralli, S., Vach, K., & Kohal, R. (2018). The clinical performance of all-ceramic implant-supported single crowns: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, *29*, 196–223.

Raghoebar, G. M., Meijer, H. J. A., Slot, W., Slater, J. J. R., & Vissink, A. (2014). A systematic review of implant-supported overdentures in the edentulous maxilla, compared to the mandible: how many implants? *European Journal of Oral Implantology*, *7 Suppl 2*, S191-201.

Sailer, I., Strasding, M., Valente, N. A., Zwahlen, M., Liu, S., & Pjetursson, B. E. (2018). A systematic review of the survival and complication rates of zirconia-ceramic and metal-ceramic multiple-unit fixed dental prostheses. *Clinical Oral Implants Research*, *29 Suppl 1*, 184–198. https://doi.org/10.1111/clr.13277

Schmitter, M., Mueller, D., & Rues, S. (2012). Chipping behaviour of all-ceramic crowns with zirconia framework and CAD/CAM manufactured veneer. *Journal of Dentistry*, *40*(2), 154–162.

Thomason, J. M., Kelly, S. A. M., Bendkowski, A., & Ellis, J. S. (2012). Two implant retained overdentures--a review of the literature supporting the McGill and York consensus statements. *Journal of Dentistry*, *40*(1), 22–34. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.08.017

Watson, R. M., Jemt, T., Chai, J., Harnett, J., Heath, M. R., Hutton, J. E., Johns, R. B., Lithner, B., McKenna, S., McNamara, D. C., Naert, I., & Taylor, R. (1997). Prosthodontic treatment, patient response, and the need for maintenance of complete implant-supported overdentures: an appraisal of 5 years of prospective study. *The International Journal of Prosthodontics*, *10*(4), 345–354.

Wittneben, J.-G., Millen, C., & Brägger, U. (2014). Clinical Performance of Screw-Versus Cement-Retained Fixed Implant-Supported Reconstructions-A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *29*.

Bölüm 16

SAĞLIK HİZMETLERİNDE RADYASYON YÖNETİMİ VE KBRN

Mucize SARIHAN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Okan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Radyoterapi Programı, Türkiye. ORCID: 0000-0001-8013-7370

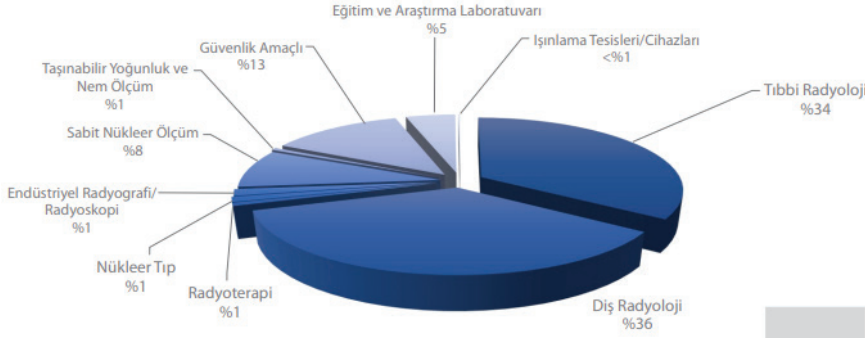
1. GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinde iyonlaştırıcı radyasyonun güvenli kullanımı önemli bir konudur. Tanısal radyoloji, iyonlaştırıcı radyasyonun en büyük tek insan yapımı kaynağıdır ve tıbbi görüntüleme, gelişmiş dünyadaki teknolojik aktivitenin ön saflarında yer almaktadır. İngiltere'de her yıl yaklaşık 25.000 farklı tipte yaklaşık 25 milyon X-ışını muayenesi yapılmaktadır. Avrupa'da her yıl yaklaşık 250 milyon X-ışını muayenesi yapılmaktadır ve toplam nüfus dozu 300.000 Sv'nin üzerindedir. Bu son derece büyük doz yükü, üye devletler arasında radyolojik uygulamaların hacminde çok büyük farklılıklar olduğu için Avrupa genelinde eşit olarak dağılmamıştır.

ALARA ilkesi, iyonlaştırıcı radyasyonlardan gelen dozların makul olan en düşük seviyede olması gerektiğini belirten radyasyondan korunmanın temel ilkelerindendir. En azından son 30 yıldır, bu ilke tanısal radyoloji alanında, hasta popülasyonuna dozlar açısından yerine getirilememiştir. Radyolojik görüntüleme tekniklerinin tanısal gücü artmaya devam ettikçe kolektif etkili dozlar bu dönemde artmaya devam etmiştir.

Radyasyondan korunma felsefesi, temel olarak, çalışanların korunması için gerekliliklere dayanmaktadır ve bu tıbbi kullanım için X-ışınlarının geliştirilmesinin ilk günlerinde karşılaşılan güvenlik sorunları ile yönlendirilmiştir. Röntgende X-ışınlarının zararlı etkilerine dair bilgiler ön raporlardan aylar sonra literatürde görülmeye başlamıştır. Radyasyondan korunma önlemlerine duyulan ihtiyaç, bazı üst düzey öncünün radyasyonla çalışırken, radyasyona bağlı zararlardan öldüğü için büyük önem kazanmıştır. Çeşitli radyolojik ve diğer bilimsel kuruluşları temsil eden komite tarafından 1921 yılında X-ışını ve Radyum raporu yayınlanmıştır. Fransa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde benzer çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar sonrası 1928'de ikinci Uluslararası Radyoloji Kongresi'nde Uluslararası Radyasyondan Koruma Komisyonu kurulmuştur. Komisyon önerilerini hazırlarken; radyasyondan korunmanın temel ilkeleri, bazı ulusal koruma komitelerinin kurulması, kendi ülkeleri için gerekli olan uygun ve ayrıntılı teknik düzenlemelerin planlanması, kuralları uygulama ve öneriler sunma sorumluğunu politik olarak kendi görevleri olarak benimsemişlerdir.

Tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de radyasyonla uygulamalar; endüstri alanında, tıp ve sağlık hizmetlerinde, eğitim ve araştırma laboratuvarlarında, cihazların üretimi geliştirilmesi alanlarında, güvenlik amaçlı ve ışınlama tesislerinde yapılan çalışmalarla devam etmektedir. Türkiye'de devam eden radyasyon uygulamalarının dağılımı şekil'1 de yer verilmiştir.



Şekil 1 :*Ülkemizdeki radyasyon uygulamalarının dağılımı*

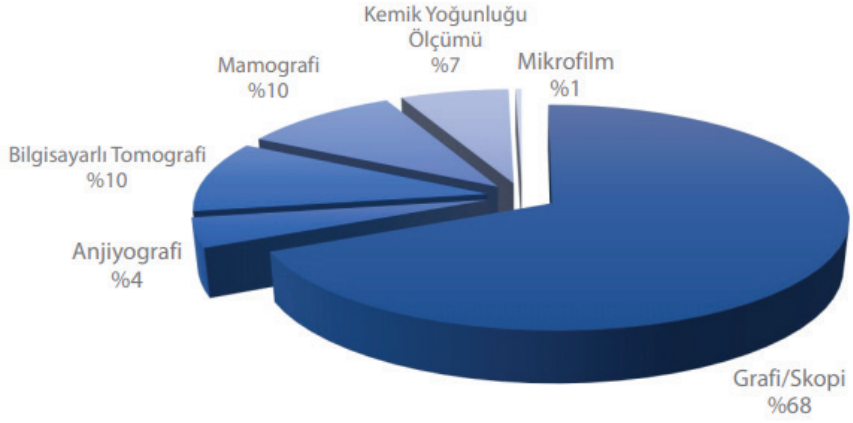
Kaynak: NDK, 2021

Radyasyonun keşfi ve ilk araştırmaların başladığı dönemlerde radaysyondan korunma ilkeleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Bu ilk çalışmalarda ALARA "As Low As Reasonably Achievable", prensibi, radyasyondan korunma konusundaki çalışanları erken uyarı niteliğinde bir rehberlik olarak ortaya atılmıştır. Radyolojik incelemelere olan talebin artmasıyla birlikte, hastanın korunmasına ilişkin rehberliğe daha fazla ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır. İngiltere'de iyonize radyasyonun güvenli kullanımı için, radyasyondan korunma kurallarının yayınlanması ile çalışan ve hasta güvenliği konularında rehberlik eden bilgileri içermektedir. Yayımlanan bu kılavuzlar periyodik olarak güncellenmiştir.

Sağlık hizmetlerinde radyasyondan korunma alanındaki tüm bu rehberlik ve ilgili yasalar, büyük ölçüde profesyonel olarak gelişen mevcut felsefeye dayanmaktadır. Sonuç olarak, koruma stratejileri doz azaltma veya kontrol altına alma ile yönlendirilmiş olsa da son yıllarda tanısal radyolojiden kaynaklanan halkın maruz kaldığı radyasyon dozları, sağlık hizmetleri için pazar güçleri büyüdükçe artmaya devam etmiştir. Bu artış, sadece mevcut tanısal radyolojik incelemeler için genişleyen pazardan değil, aynı zamanda yeni tanısal yetenekler sunan ve devam eden teknolojik gelişmelerden de kaynaklanmaktadır.

Tanısal radyolojiye yönelik değişen sosyal tutumlar, yüksek doz yükünden bağımsız olarak, hacimli BT taramasının bir tarama teknolojisi olarak kullanılmasına yönelik son talepler vurgulanmaktadır. Bu, müşteri gereksinimlerinin geleneksel radyasyondan korunma felsefesiyle çelişebileceğini göstermektedir. Bir teknik, nispeten yüksek doz yükünde yüksek kaliteli bir tanısal sonuç olasılığı sunuyorsa, o zaman bir hastanın böyle bir muayeneden geçip geçmeyeceğine karar vermek oldukça önemli olacaktır. Öncelik, kullanılan radyasyon seviyesinden ziyade teşhis için sonuç kalitesine dayanmalıdır. Radyasyonla teşhis ve tedavi hizmeti sunan rad-

yoloji, radyoterapi ve nükleer tıp ünitelerinin çalışma prensipleri birbirinden farklıdır. Radyolojide tanısal işlemler (röntgen, tomografi, usg v.b) ve girişimsel radyolojik tetkikler (anjiyo vb) yapılmaktadır. Aşağıdaki şekilde Türkiye'de kullanılan radyolojik işlemlerin oranları görülmektedir.

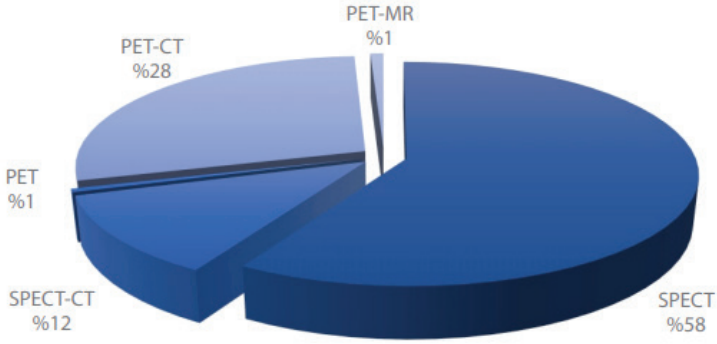


Grafi/Skopi	Anjiyografi	Bilgisayarlı Tomografi	Mamografi	Kemik Yoğunluğu Ölçümü	Mikrofilm	TOPLAM
12374	779	1871	1808	1237	70	18139

Şekil 2 : *Türkiye'de Radyasyon Kaynakları Tıbbi Uygulamalar (Tıbbi Radyoloji Cihazları)*

Kaynak: NDK, 2021

Nükleer tıp uygulamaları diğer görüntüleme sistemlerinden farklı çalışma prosedürleri gerektirir. Nükleer görüntüleme, vücudun fizyolojisini ve metabolizmasını incelemek için radyonüklitleri kullanan tanı amaçlı bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi hastalara radyofarmasötiklerin uygulanması (damar yolu, oral, inhaler, cilt altı) sonucu vücutta yayılan radyasyonun oluşturduğu görüntüdür. Oluşan görüntü ile sadece fonksiyonel anormalliklerin saptanması veya tümörlerin erken görüntülenmesi gibi tanı amaçları için değil, aynı zamanda tedavi planlaması ve takibi içinde yararlı ilgiler elde edilmektedir. Nükleer tıp çalışmalarında en yaygın görüntüleme türlerinden biri **Positron Emisyon Tomografisi** (PET) diğeri ise **Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi**dir (SPECT). Aşağıdaki şekilde Türkiye'de kullanılan Nükleer Tıp Uygulamaları oranları görülmektedir.

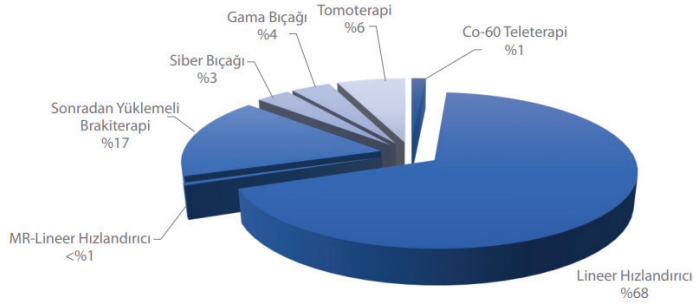


SPECT	SPECT-CT	PET	PET-CT	PET-MR	TOPLAM
352	71	3	171	5	602

Şekil 3 : *Türkiye'de Radyasyon Kaynakları Tıbbi Uygulamalar (Nükleer Tıp Uygulamaları)*

Kaynak: NDK, 2021

Radyoterapi uygulamaları kanserli hücrelerin yok edilmesi yani küratif radyoterapi veya kanserin neden olduğu semptomları rahatlatmak amacı ile palyatif radyoterapi yapılarak tedavi yöntemlerini içermektedir. Radyoterapinin amacı minimum yan etki maksimum tümör kontrolünü elde etmektir. Düşük dozlar ve yüksek dozlar yetersiz tedaviye veya kabul edilemez yan etkilere neden olabilmektedir. Radyoterapi cihazlarının kaliteli ve kurulumlarının düzgün olması gerekir. Burada kalite temini ve kalite yönetimi oldukça önemlidir. Aşağıdaki şekilde Türkiye'de radyoterapide kullanılan kaynaklar ve oranları görülmektedir.



Kobalt-60 Teleterapi	Lineer Hızlandırıcı	Sonradan Yüklemeli Brakiterapi	Siber Bıçak	Gama Bıçak	Tomoterapi	TOPLAM
5	256	64	12	14	24	377

Şekil 4 : *Türkiye'de Radyasyon Kaynakları Tıbbi Uygulamalar (Radyoterapide Kullanılan Kaynaklar)* **Kaynak:** *NDK, 2021*

1.1. **Radyasyonun Etkileri**

Vücudun farklı bölgelerine farklı oranlarda ve farklı boyutlarda verilen radyasyon dozları, farklı zamanlarda farklı tipte sağlık etkilerine neden olmaktadır. Tüm vücudun maruz kaldığı çok yüksek dozda radyasyon, haftalar içinde ölüme neden olabilmektedir. Örneğin, 5 Gy veya daha fazla emilen bir dozun aniden yutulması, tedavi edilmezse kemik iliği ve sindirim sistemi hasarları nedeniyle ölümcül olabilmektedir. Uygun tıbbi tedavi ile 5 Gy dozuna maruz kalan kişinin hayatı kurtarılabilir ancak tüm vücut dozu daha yüksekse örneğin 50 gray tedavi yapılsa dahi ölümle sonuçlanmaktadır. Vücudun sınırlı bir bölgesinde çok yüksek bir doza maruz kalmak ölümcül olmayabilir ancak erken etkileri beraberinde getirmektedir. Erken etkiler; Cildin anında emilen 5 Gy doza maruz kaldığını varsayarsak, yaklaşık bir hafta boyunca ciltte ağrılı kızarıklıklara neden olurken, cinsel organlara benzer bir radyasyon dozu kısırlığa neden olabilmektedir. Bu tür etkilere deterministik etkiler denilmekte ve ancak doz belirli bir eşik seviyesini aştığında ortaya çıkmaktadır. Doz oranı ne kadar yüksek olursa, o kadar erken ve daha şiddetli etkiler meydana gelmektedir. Radyasyon ışınlamalarından sonra hastalar üzerindeki deterministik etkiler belirlenebilmektedir.

Bazı durumlarda ışınlamada deterministik etkiler uzun süre devam etmektedir. Bu etkiler genellikle ölümcül değildir, ancak vücudun bazı bölümleri veya organları onarılamaz veya kötü huylu değişikliklere uğrayabileceğinden, sekeller kalabileceğinden rahatsız edici olabilmektedir. Örneğin radyasyonun etkisiyle göz merceğinin saydamlığını kaybetmesi (katarakt) ve ciltteki ülserleşme, incelme gibi cilt hasarları ortaya çıkabilir. Bu etkilerin oluşması için birkaç gray seviyesinde yüksek soğurulmuş doza maruz kalınması gerekir. Düşük doza maruz kalınmışsa veya daha uzun süre aralığında maruz kalınıyorsa vücuttaki hücrelerin onarılması için bir şans var demektir. Bu şekilde ortaya çıkan etkiler yıllar sonra ortaya çıkabilmekte veya gelecek nesillerde ortaya çıkabilmektedir. Bu tür etkilere ise stokastik etkiler denilmektedir. Stokastik etkilerin görülmesi kesin değildir ancak alınan doz artışı ile etkinin ortaya çıkma olasılığı da artmaktadır. Stokastik etkilerin en önemli etkisi kanserdir. Birçok kanserin kesin sebebi bilinmemesine rağmen sigara kullanımı, asbest, fiziksel etkenler vb. kanser oluşumuna neden olmaktadır. Kanser dışında radyasyonun diğer önemli geç etkisi ise kalıtsal hastalıklardır. Onkolojik vakalarda olduğu gibi, kalıtsal hastalıkların görülme olasılığı maruz kalınan doza bağlıdır. Genetik hasarlar, erkeklerde spermi (sperm hücreleri) üreten testislerin, kadınlarda ise yumurta hücrelerini üreten overlerin ışınlanması neticesinde ortaya çıkmaktadır. İyonize radyasyon bu hücrelerde ya da bunu oluşturan üreme hücrelerinde gelecek nesillerde ortaya çıkacak mutasyonlar meydana getirmektedir.

Hastanelerde radyasyonla yapılan tetkikler ve tedavileri yaparken gerek kurumsal gerekse kişisel tedbirler alınmalı; hasta, hasta yakınları ve halk bu konuda bilgilendirilmelidir. Son yıllarda radyasyonla ilgili süreç yönetimi ve kontrol teknikleri, sektörün yani müşterinin istediği veya talep edilen bu hizmetleri yönetmenin ne denli önemli olduğu tartışılmaktadır. Tıbbi radyasyonun alanda hem teşhis hem de tedaviye yönelik uygulamaları hastaların yararına olması amaçlanmakta ancak radyasyonun tüm kullanım alanlarında olduğu gibi uygulamanın getireceği fayda, oluşacak riskten daha fazla olmamalıdır. Daha az kullanılan diğer bir tetkik ise radyonüklid ve radyofarmasötiklerin kullanıldığı nükleer tıp uygulamalarıdır.

Diğer yandan tıpta kullanılan radyasyonun yanında dikkat edilmesi gereken diğer yönetsel konu ise son yıllarda bilimsel anlamda ivme kazanan ve tüm ulusların özellikle üzerinde durduğu KBRN olaylarıdır. Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer tehditler tüm ülkeler için risk faktörü ve bir güvenlik sorunudur. Radyolojik ve nükleer terörizm, askeri faaliyetler veya mevcut nükleer kazaların bir sonucu olarak kontrolsüz, istenmeyen radyasyon maruziyeti tıp camiasına ve halka benzersiz zorluklar yaşatmaktadır. Terör örgütleri nükleer silahlar ve diğer radyolojik yayılma riski olan maddeleri elde edebilir. Ayrıca Radyolojik ve nükleer kazalar veya saldırılar popülasyonu oldukça yüksek etkileyen, potansiyel olarak ölümcül olabilen iyonize radyasyon dozuna sahip, yaralanmaya ve ciddi hastalığa neden olabilir. Radyolojik/nükleer (RN) kaynakların yutulması, solunması veya alınmasından sonra vücudun hücreleri ve dokuları transdermal absorpsiyona uğradığı bilinmektedir. Genellikle radyasyona en duyarlı hücreler, spermatositler, hematopoietik kök hücreler ve bağırsak hücreleri gibi hızla bölünen hücrelerdir. İyonize radyasyon hasarı mesafeye bağlı olarak değişmektedir. Radyasyonun kaynağına yakınlık, maruz kalma hızı ve dozu etkiyi arttırmaktadır. Dünyada yüzlerce nükleer santral çok çeşitli doğal afetler nedeniyle risk altındadır.

Radyoaktivite uygulama alanlarında bütün güvenlik önlemleri alınsa bile kazalar meydana gelebilmekte ve kontaminasyon oluşabilmektedir. Nükleer tesislerde acil durumlar ortaya çıkabilmektedir. Radyoaktif maddelerin kaza sonucu salınımı, tesisin dışına yayılması ve toplumun etkilenmemesi için acil önlem alınması ve müdahale edilmesi gerekmektedir. Nükleer kazalarda bu salınım bazı durumlarda uzun sürmekte, bazı durumlarda kısa süreli olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1976 yılında (Thee Mile Island), Ukrayna'da 1986 yılında meydana gelen (Çernobil) bu nükleer kazalardan bazılarıdır. Bu kazalar çok sık olmaz fakat böyle bir riske karşı hazırlıklı olmak gerekmektedir. Çünkü toplum üzerinde, sınırlar ötesi oluşacak radyoaktif bulaş ve etkileri ölümcül olabilmektedir. Endüstride, araştırmada, tıbbi ve askeri uygulamalarda elde bulunan radyasyon kaynaklarını muhafaza etmek önemlidir. Uygun çalışma, atık

yönetimi, uygun saklama koşulları vb. konularda dikkatli olmak yalnızca kendi şehirleri hatta ülkeleri için değil komşu olan tüm şehir veya ülkeler için büyük önem arz etmektedir. Acil müdahale gerektiren bu durumlarda zarara uğrayan diğer ülkelere olan sorumluklarına ilişkin hukuksal olarak bağlayıcı uluslararası anlaşmalar bulunmaktadır.

2. RADYASYON KAYNAKLARI VE RİSKLERİ

Dünyada birçok ülke nükleer tesisler, nükleer silah denemeleri ve benzer radyoaktivite salınımına neden olan çalışmalar yapmaya devam etmektedir. Bu tip tesislerde oluşacak nükleer kazalar (çernobil kazası) ya da nükleer tesislerden radyoaktif atıkların planlı bir şekilde çevreye salınması gibi olaylar sonucunda çevrede yaygın olarak yapay radyonüklidler yer almakta ve toplum sağlığının bozulmasında etkili olmaktadır. Çevrede bulunan radyonüklidler, hava ve su yolu ile toprağa ve yiyeceklere geçerek toplum bireylerinin çeşitli şekillerde radyasyon dozu almasına neden olmaktadır.

2.1. Radyoaktif Salımlar

Yapay radyonüklidler nükleer güç endüstrisi; askeri tesisler, araştırma kuruluşları, hastaneler, genel endüstri tesisleri tarafından çevreye yayılmaktadır. Çevreye yayılan belli seviyedeki radyoaktif salımlar yasal kontrole tabi olmalıdır ve bunların yetkili kurum ve kişiler tarafından takip edilmelidir. Radyonüklitlerin salınmasına neden olan tesis yetkilileri ya da işleticileri için izleme programları oluşturulmalıdır. Günümüzde hastanelerde radyoaktivite ile çalışılan bölümlerde radyoaktif atık prosedürleri, çalışanların belli periyodlarda tetkiklerinin yapılması, kurumların kapı ve duvarlardaki zırhlama kalınlığının yeterli olup olmaması, radyoaktif bekleme salonlarının mevcut ve yeterli olması gibi birçok konuda TAEK ve Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş kalite uzmanları tarafından denetlenmektedir. Hastanelerde özellikle radyonüklid kullanılarak yapılan tetkikler öncesinde hasta ve hasta yakınları gerek sözel gerekse bilgilendirme formları ile bilgilendirilerek yapılması gereken tetkikler için onamları olmadan işlem yapılmamaktadır.

2.2. Radyoaktif Bulaş Alanlarının Yönetimi

Dünyanın farklı bölgelerindeki alanlar, insanların çeşitli faaliyetleri sonucunda radyonüklitlerle kontamine (bulaş) olarak bulaş alanı haline gelmiştir. Bulaş seviyesi yüksek olduğu durumlarda, o bölgedeki yaşayan insanların bundan etkilenmemesi için gerekli önlemlerin alınması ve halkın güvenliğinin sağlanması gerekmektedir. Bulaş alanı küçükse kontamine olmuş toprak veya malzemelerin o alandan uzaklaştırılması ile güvenlik sağlanabilir fakat büyük alanlarda güvenliği sağlamak zorlaşabilir. Bu gibi durumlarda alanlara giriş çıkışın sınırlandırılması veya o alanların kullanımın kısıtlanması diğer güvenlik önlemlerindendir.

2.3. Radyoaktif Atık Yönetimi

Radyoaktif atıkların muhafaza edilmesi, iyi yönetilmesi ulusal ve uluslararası düzeyde dikkat edilmesi gereken en önemli yönetim konularından biridir. İyi yönetilemeyen atıkların neden olduğu kontaminasyon miktarı ve beraberinde getireceği toplum sağlığı sorunları küçümsenmemelidir. Atık yönetiminin amacı atıkları depolamak ve bertaraf etmek için uygun hale getirmektir.

Radyoaktif maddelerin kullanıldığı alanlarda kullanılan radyoaktif maddelerle kirlenmiş pamuk, kağıt, enjektör, laboratuvar ekipmanları ve toprak ve yapı malzemeleri gibi atıkları, gaz ve sıvı radyoaktif açığa çıkmadan önce gerçekleştirilen işlemlerle daha aktif hale gelen malzemeleri kapsamaktadır. Bu atıklar düşük / orta seviyeli gurubuna girmektedir ve tıp alanında kullanılan radyoaktivite atıkları da bu guruba dahildir. Örneğin hastanelerin Nükleer Tıp Ünitelerinde sıvı radyonüklidler kullanılmaktadır.

Yarı hazır halde ve hazır halde olan bu radyonüklidlerden sıkça kullanılanlar Tc 99 m, ıyot 131, ıyot 123, IN 111'dir. Nükleer tıp laboratuvarında (sıcak oda) yeri hazır halde gelen Tc 99 m radyoaktif maddesi ile organa özgü kitler (farmasötik ilaç) karıştırılarak hazırlanmaktadır. Daha sonra hastalara uygulanmaktadır. Tüm bu işlemler yapılırken kullanılan malzemeler (enjektör, iğne ucu, ventilasyon setleri, pamuk, eldiven vb) kontaminasyon atık haline gelmektedir. Radyoaktif atıklar bölümde bulunan zırhlı odalarda kurşun sandık veya bidonlarda 4-6 ay bekletilerek radyoaktivitenin yarılanma ömrü özelliği ile radyoaktivitesinin düşmesi sağlanmaktadır. Bu şekilde 4-6 ay bekletilen radyoaktif atıkların dozları G. Müller dedektörü ile ölçülmektedir. Eğer atıkların dozu 0.001 msv olmuş ise atık formu düzenlenmekte ve imza ile yetkililere teslim edilmektedir. *Kısa yarılanma süreli atıklar* 25-30 yıldan daha az yarılanma ömrü olan ve sadece çok düşük derişimlerdeki uzun yarılanma süreli radyonüklit atıkları kapsamaktadır.

NORM (doğal olarak oluşan radyoaktif malzeme) atıkları, düşük konsantrasyonlarda ve genel olarak çok büyük miktarlarda doğal radyonüklidler içeren atıkları içermektedir. Ancak, bu konsantrasyonlar genellikle doğada bulunan değerlerden daha yüksek olmaktadır. Bu tür atıklar, uranyum ve diğer minerallerin madenciliği ve işlenmesi sırasında üretilmektedir. Örneğin, gübrelerde kullanılan fosfat, alfa atıkları bazı ülkelerde farklı bir kategoride değerlendirilmektedir. Yüksek düzeyde atık, atık olarak kabul edilen ülkelerde yalnızca nükleer reaktörlerden gelen kullanılmış yakıtlar veya yeniden işlendiklerinde kullanılan yakıtların çok yüksek aktivitesi nedeniyle önemli miktarda ısı üretmektedir.

Birçok ülkede, yarılanma ömrü kısa olan atıklar, birkaç metre derinlikte kaplanmış depo ya da toprak yüzeyinin üzerinde ya da altına inşa edilen beton "yapılar" olan yakın yüzeydeki depolarda bekletilmektedir. Düşük ve orta seviyedeki atıkların çoğu hemen bertaraf edilmeye uygun şekilde oluşmaz; beton, bitumen veya reçine gibi reaksiyona girmeyen bir malzeme ile karıştırılması zorunlu olmaktadır. Bu atıklar geçmiş yıllarda bazı ülkeler tarafından okyanusa bertaraf edilmişlerdir. Ancak bu Londra sözleşesi ile yasaklanmıştır. Sözleşmeden sonra bertaraf yöntemine karar verene kadar depolarda bekletilmektedir. Jeolojik koşulların iyi olması durumunda derin yer altı depoları kullanılmıştır. Kullanılan yakıtların yeniden işlenmesi yerine doğrudan bertaraf edilmesinin planlanması durumunda, kullanılmış yakıt reaktör sahalarında ya da merkezi tesislerde depolanmaktadır. Bu işlem yakıtın kısmen soğumasının sağlanması içindir. Bir bertaraf tesisi kurulana kadar depolama devam etmelidir. Atık maddelerin gömülerek depolanmasına ve yeraltıda depolanmasına bir örnek şekil 5'te verilmiştir.

(a) (b)

Şekil 5 : *Atık maddelerin gömülerek depolanması (a) Atık maddelerin yeraltında gömülerek depolanması (b)* **Kaynak:** *(KBRN, 2018)*

Dünyadaki bazı alanlar, radyoaktif cevherlerin madenciliği ve işlenmesinden kaynaklanan büyük atık yığınları olması nedeniyle etkilenmektedir. Sık olarak uranyum madenciliğinden kaynaklanmaktadır. Orta çağdaki kadar eski olduğu bilinen diğer madencilik türlerinin de ciddi radyolojik hasar verebileceği kadar bol doğal radyonüklit bulunmaktadır.

Gübre üretimi, petrol ve gaz endüstrisi de benzer atıklar üretmektedir. Bunlardaki radyonüklitlerin hepsi doğal kaynaklıdır. Cevherlerdeki radyonüklitlerin seviyeleri genellikle doğada bulunduklarından daha yüksektir.

2.4. Nükleer Tehlikeler ve Kazalar

Nükleer enerji uranyum gibi maddelerin fisyon tepkimesine girerek bölünmesi sonucu ortaya çıkan yüksek miktardaki enerjidir. Bu enerjiyi kontrollü, sürekli ve güvenli bir şekilde ısı enerjisine dönüştüren sistemlere, nükleer santral adı verilmektedir. Nükleer santrallerde fisyon sonra-

sında açığa çıkan radyoaktif maddelerin ve radyasyonun çevreye ulaşarak yayılmasını önlemek için pek çok önlem bulunmaktadır. Normal olarak çalışma şartlarında ve oluşabilecek en kötü kaza sonucunda radyasyonun çevrede radyasyon etkisi yaratmayacak biçimde tasarlanmaktadır. Olası bir kaza durumunda, güvenlik sistemleri radyasyonun çevreye ulaşmasını engellemektedir. En dışta iki katman şeklinde tasarlanan koruma kabuğu, radyoaktivitenin çevreye sızmasını engellemektedir. Çernobil'de yaşanan nükleer santral kazasının olumsuz etkilerinin en önemli sebebi, koruma kabuğunun olmayışından kaynaklanmıştır.

Görsel 1 : *Çernobil kazası*

Kaynak: (*KBRN,* 2018)

Dünyada, 1944-2001 yılları arasında 420 tane kayıtlı radyasyon kazası bildirilmiştir. Bunların arasında en büyük radyasyon kazası 1986 yılında meydana gelen Çernobil nükleer santrali kazasıdır. Ülkemizde en fazla Trakya ve Doğu Karadeniz bölgesi bu kazadan etkilenmiştir. Çernobil kazasının etkileri halen devam etmektedir.

Görsel 2 : *Çernobil kazası ve etkiler*

Kaynak: (KBRN, 2018)

Dünya tarihinde ilk kez atom bombası, Amerika Birleşik Devletleri tarafından Japonya'ya atıldı. Bir nükleer silah patladığında kaos ortaya çıkar. Nükleer patlamadan sonra çapı 11 km'lik bir alanda 150-300 km/s'lik kasırgalar meydana gelir. Bir nükleer silahta, milyarlarca atomun tek bir anda bölünmesi veya birleşmesi nedeniyle açığa çıkan enerji astronomik sayılarla ifade edilir. Hiroşima'da (6 Ağustos 1945) insanları ve eşyaları yakan yüksek bir sıcaklık, gözleri kör eden yüksek bir ışık, korkunç bir gürültü, yapıları tahrip eden süpersonik bir şok dalgası ve ardından her şeyi havaya uçuran bir kasırga vardı. Kaza, patlama ile 140.000 ölüm ve sonrasında toplam 300.000 ölümle sonuçlandı. Nagazaki'ye (1945) yapılan atom bombası saldırısında toplam 100.000 kişi öldü. Nükleer silahlar, atom çekirdeğinin parçalanması, parçalanması (fisyon) avantajından yararlanılarak yapılır. Hidrojen silahları (termonükleer silahlar), birden fazla atom çekirdeğinin füzyonu kullanılarak yapılmaktadır.

Görsel 3 : *Nükleer Silah Patlaması*

Kaynak: (MEB, 2011)

Nükleer Silahlar (atom ve hidrojen) patlamadan sonra aynı etkileri göstermektedir. Nükleer silahların etkileri; Ani ve kalıcı etkiler olarak ikiye ayrılır. Ani etkiler, patlamadan sonraki ilk 1 dakika içinde meydana gelen etkilerdir.

- Işık etkisi: Güneşten birkaç kat daha parlaktır ve doğrudan çıplak göze ulaşırsa 15-45 dakika süren geçici körlüğe neden olur.
- Isı etkisi (termal radyasyon): Bir patlama meydana geldiğinde, ışık hızında ısı yayılır. Isı, güneşteki ısıdan 2-3 kat daha fazla olduğu için ortam ısısını aniden yükseltir. Eşyaları ve insanları yakan bu ısı, yaygın ateş ve cilt yanıklarına neden olur. Termal enerjinin emilmesinden kaynaklanan cilt yanıkları daha tehlikelidir.
- Ani nükleer radyasyon: Nötronun alfa, beta ve gama ışınları tarafından parçalanan etkisidir. Gama ışınlarının yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar olarak yayılması ve engelsiz nüfuz etmesi tehlikeyi artırmaktadır. Kısa süreli etkilidir ve öldürücüdür. Nükleer silahlarda fisyon ve füzyon olayları, nötronların faaliyeti sonucunda meydana gelir. Nötronlar temas yoluyla dokulara zarar verir. Çok fazla penetrasyon ve özel koruma gerektirir. Ani nükleer radyasyon ile canlı organizmalarda kromozomlar parçalanır ve ödem oluşur.
- Basınç etkisi (patlama etkisi): Patlamadan hemen sonra yayılan ısı genişleyip havayı ittiğinde yüksek basınç dalgası oluşur. Bu basınç dalgası, patlama yerinde dışarıdan boşluğa soğuk hava saldırısı ile itme ve emme şeklinde iki yönde görülür. İtme aşamasının ilk aşamasında tamamen yıkılmayan binalar ve köprüler, emme aşaması olarak adlandırılan ikinci aşamada yıkılır. Basınç dalgaları yere çarptığında yansıma olur ve basınç gücü artar. Bundan sonra hızı yüzlerce kilometreye ulaşan rüzgarlar oluşur. Nesneler ve insanlar bu rüzgar tarafından havaya uçurulur ve yüksek ve ani basınç nedeniyle kanama, kulak zarı ve organ yırtılması görülür.
- Elektromanyetik darbe: Elektronik devreler kullanan modem cihazlarının bozulması, istenmeyen sinyal çıkışına neden olarak maddi hasarlara ve iletişimin kesilmesine neden olur.

Görsel 4 : *Hiroşima'daki nükleer patlamadan sonraki enkaz*

Kaynak: (MEB, 2011)

Kalıntı etkileri (radyoaktif serpinti): 30 dak. 1 saat sonra başlar. Radyoaktif serpinti, patlamadan hemen sonra mantar şeklindeki bulutla yükselen radyoaktif maddelerin birkaç dakika sonra yerçekimi etkisiyle yere düşmesi olayıdır. Bu arada, serpinti patlama yerinde. Daha yükseğe çıkan ve rüzgarla savrulan radyoaktif maddeler bir yandan sürüklenirken, diğer yandan dökülmeye ve ölüm tehlikesi taşımaya devam ediyor. Hatta bazıları stratosfere girip yıllar sonra yeryüzüne inebilir ve patlama bölgesinden uzak yerleri tehdit edebilir.

Suya, yiyeceğe, hayvanlara ve bitkilere de büyük zararları vardır. Radyoaktif serpinti özellikleri:

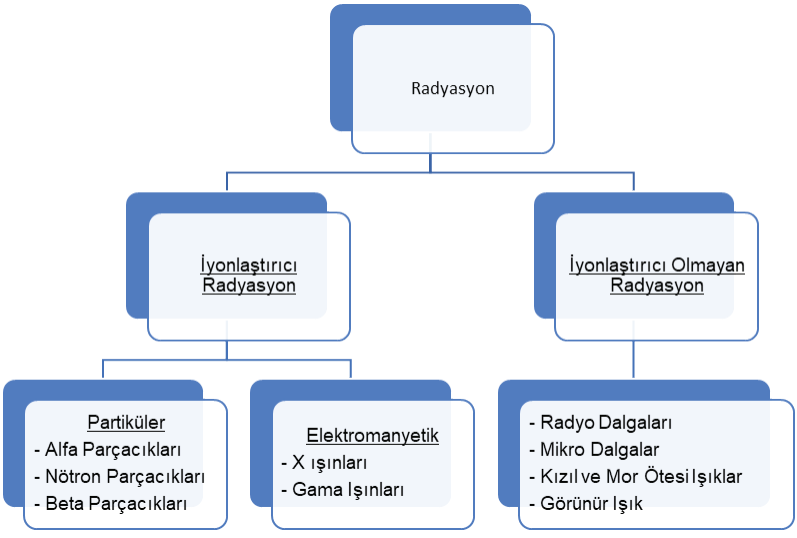
- Kalıcı: Radyoaktif serpinti tozu belirli koşullar altında düştüğü yerden çıkarılabilir; ama yok edilemez.
- Nereye gideceği önceden bilinmez.
- Geniş alanları kapsar.
- Varlığı duyu organları tarafından anlaşılamaz. Radyoaktif parçacıklar o kadar küçüktür ki, birçoğu bir araya gelse bile çıplak gözle görülemezler.
- Ölümcül.
- Çürüme ilk anlarda çok hızlıdır ve zaman geçtikçe çürüme hızı azalır. Kalan etki sadece serpintiden daha fazlasıdır. Patlama yerinde meydana gelen çukur ve çevresindeki her şeyin radyoaktif hale gelmesi o bölgeyi yaşanmaz hale getiriyor.

Nükleer Kazalar Uranyum vb. Maddelerin fisyon reaksiyonu ile parçalanması sonucu ortaya çıkan çok yüksek miktardaki enerjiye nükleer enerji denir. Nükleer enerjiyi sürekli, kontrollü ve güvenli bir şekilde ısı enerjisine dönüştüren sistemlere nükleer santraller (reaktör) denir. Bir nükleer santral bomba gibi patlamaz. Nükleer santrallerde fisyon sonrası açığa çıkan radyoaktif maddelerin ve radyasyonun çevreye ulaşmasının önünde birçok engel bulunmaktadır. Nükleer santraller, normal çalışma koşullarında ve olabilecek en kötü kaza durumunda ortamda radyasyon etkisi yaratmayacak şekilde tasarlanmaktadır. Güvenlik sistemleri olası bir kaza durumunda radyasyonun çevreye ulaşmasını engeller. İki katman halinde yapılan en dıştaki koruyucu kabuk, radyoaktivitenin çevreye sızmasını engeller. Çernobil'deki nükleer santral kazasının olumsuz etkilerinin en önemli nedeni koruyucu kabuğun olmayışından kaynaklanmıştır.

2.5. Radyasyonun Etkisiyle Oluşan Hastalıklar

Radyasyon görülemeyen, duyulamayan ve hissedilemeyen aynı zamanda ısı, ses, ışık şeklinde belirtisi olmayan fakat yüksek enerjisi nedeniyle kolaylıkla vücuda nüfuz etme kapasitesi olan vücuda girdiğinde hücrelerin yapısını bozan iyonize enerji türüdür. Aşağıdaki şekilde radyasyonun sınıflandırılması görülmektedir.

Atomlarına elektron vermesi ve alması ile dengeli duruma gelirken organizmada hücreler ve dokuların yapısını bozmakta, hücrelerin kontrolsüz çoğalması veya ölümüne sebep olmaktadır. Hücrelerde ölüm hızı, yapım hızının üzerinde olursa ölüm meydana gelmekte ve bunun yanı sıra genleri olumsuz etkileyerek mutasyona neden olmaktadır.



Şekil 6 : Radyasyonun Sınıflandırılması

Radyasyona bağlı etkiler aşağıda bulunan faktörlere bağlıdır.

- ❖ Radyasyona maruz kalma süresi,
- ❖ Vücutta biriken toplam doz,
- ❖ Kişinin sağlık durumu (doz sırasında),
- ❖ Kişinin yaşı ve cinsiyeti,
- ❖ Radyasyondan etkilenme durumu (ani, geçici),
- ❖ Vücutta açık bir yaranın varlığı ve teması.

Bazı hücreler (bölünen hücreler) radyasyona karşı dirençsizdir ve fazla hassastır. Ancak bazı hücreler de radyasyona karşı daha dirençlidir. Gelişmiş kemik, böbrek, kas hücreleri, bağ doku ve kıkırdak doku dirençli hücreler arasındadır. Üreme organlarını oluşturan hücreler, kemik iliği hücreleri, midedeki ve bağırsakta bulunan epitel hücreler, derideki epitel hücreler ise çok duyarlı hücrelerdir. İyonize radyasyonun etkileri farklı tiplerde ve değişik zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. Akut yani bir anda maruz kalınan çok yüksek dozlar çok kısa sürede ölümlere neden olmaktadır. Vücutta belirli bir bölgede çok yüksek radyasyona maruz kalınması ise ölümcül olmasa bile ışınlanan bölgede erken etkiler görünmesine ve doku/organ kayıplarına neden olmaktadır.

Radyasyonun geç etkileri ise ışınlanmadan uzun süre sonra ortaya çıkan etkilerdir ve bu etkiler ölümcül değildir. Bu gibi etkiler, vücudun belirli bölümünün (maruz kalan bölüm) fonksiyon kaybına sebep olabilmektedir. İyonize radyasyonun, düşük dozlarda bile yıllar sonra kanser oluşumuna ya da genetik etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bölgesel Radyasyon Hasarı Alınan doza bağlı olarak; kıl dökülmesi, kaşınma ve yanma, kızarıklık, su kabarcıkları ve radyasyon yanığı şeklinde semptomlar göstermektedir.

Görsel 5 : *İridyum-192 radyoaktif kaynağı etkileri*

Kaynak: (MEB, 2011)

Örneğin yukarıdaki görselde İridyum-192 radyoaktif kaynağı taşıyan (iş önlük cebi içinde 2 saat süreli) bir işçinin ışınlamadan 11 gün sonra göğsünün ön ve sağ tarafında kızarıklık, 21 gün sonra ışınlanan bölgede radyasyon yanığı görülmektedir.

2.5.1. Radyoaktif Zehirlenme

Nükleer radyasyon kaynakları, ventilasyon yolu ile solunum sistemine (solunum yollarına ve organlara), radyasyonla kontamine (bulaş) olmuş yiyecek ve içecekler ile sindirim sistemine, mukoza ve derideki açık yaralardan kana, dolayısıyla dolaşım sistemine geçebilir. Bu şekilde oluşan radyoaktif kontaminasyonun vücuda farklı yollarla alınmasıyla oluşan patolojik duruma radyoaktif zehirlenme denir. Akut radyasyona maruz kalan kişide;

- Mide bulantısı, kusma,
- Yorgunluk, bitkinlik,
- İsteksizlik, halsizlik,
- Baş dönmesi ve şiddetli baş ağrısı,
- Yüksek ateş
- Kanlı ishal görülür.

Maruz kalınan radyasyon miktarı az ise ya da kişi çok dirençli ve radyasyon alması (sonrasında) önlenmiş ise istirahat ve iyi bir tıbbi bakımla iyileşebilir.

2.5.2. Akut Radyasyon Sendromu (ARS)

Birkaç dakika ve birkaç saatlik süre içerisinde, bir kerede bütün vücudun çok miktarda iyonize radyasyona maruz kalınması sonucunda oluşan belirtiler ve bulguların tümüne, akut radyasyon sendromu denir. ARS, maruz kalınan doza göre 3 şekilde ortaya çıkar.

Hematopoetik sendrom (kemik iliği supresyonu): Radyasyon maruziyetinden yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar. Kemik iliğinin baskılanması sonucunda lenfopeni, anemi, trombositopeni, granülositopeni görülür. Lenfopeni radyasyon maruziyetinin en hassas ve en belirgin özelliğidir. Baskılanma sonucunda ilk tepki veren sayaısı düşen hücreler lenfositlerdir. Klinik tabloda kemik iliği hasarına bağlı olarak immünosüpresyon (immun sistemin baskılanması) ve enfeksiyon riskinin artması, kanama eğiliminin artması, kansızlık (anemi), yaralarda geç iyileşme ve bunlara bağlı komplikasyonlar görülür.

Gastrointestinal sendrom (mide bağırsak sisteminde oluşan hasarlar): Radyasyon maruziyetinden bir veya iki hafta içerisinde GİS epitel dokusunun hasara uğraması, mukozada atrofi oluşması ve ülser görülebi-

lir. Tüm bunlara Buna bağlı sıvı elektrolit kaybının oluşması, enfeksiyon, barsak duvarında nekroz, GİS absorbsiyon kapasitesinin azalması ile malnutrisyon, kanama ve ishal (diyare) görülür. Kanama veya sepsise bağlı ölüm gelişir.

Nörovasküler sendrom: Konfüzyon, hipertermi, bulantı, kusma, oryantasyon bozukluğu, hipotansiyon, ödem, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu radyasyona maruz kaldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar. Yaralı; sıvı kaybı, ödem, kafa içi basınç artışı ve serebral anoksi nedeniyle 2 gün içinde kaybedilir. ARS tedavisi semptomatiktir, yani hastanın belirtilerine, semptomlarına ve laboratuvar testlerinin sonuçlarına dayanır. Tedavide temel prensip kemik iliği baskılanmasının komplikasyonlarını önlemektir.

2.5.3. Radyasyonun uzun dönem etkileri

Saç dökülmesi, katarakt oluşumu, lösemi, kanser, embriyo gelişim bozuklukları, kalıtsal bozukluklar, doğurganlığın azalması, yaşam süresinin kısalması şeklindedir. Bölünen DNA ve kromozomlar radyasyona karşı çok hassas oldukları için kalıcı değişikliklere neden olurlar. Bu değişikliklere mutasyon denir. Mutasyon somatik hücrelerde meydana gelirse, o hücre ölür veya oluşturduğu doku veya organlarda fonksiyon kaybı görülür. Bu durum bir sonraki nesle (nesil) aktarılmaz. Üreme hücrelerinde meydana gelen mutasyon sonraki nesillere aktarılır ve onları da etkiler.

3. KBRN OLAYLARI VE TEHDİTLERİ

KBRN tehdidi tüm ülkeleri ilgilendiren ve tedbir alınması gereken ciddi bir sorundur. Bu tehditler:

A. Kaza ve sızıntılar

- ❖ Kaza (üretim, depolama, transport)
- ❖ Sabotaj
- ❖ Üretim tesislerine saldırı
- ❖ Doğal afetler

B. KBRN Silahları

- ❖ KBRN terörizmi
- ❖ KBRN ajanlarının savaşta kullanımı

C. Kimyasal Olaylar

- ❖ Metilizotiyosiyanat kazası, Bhopal – Hindistan (1984)
- ❖ Sarin gazı saldırısı, Matsumoto - Japonya (1994)
- ❖ Metro sisteminde sarin gazı saldırısı, Tokyo – Japonya (1995)

- ❖ Çeçen teröristlerin tiyatro baskını, Moskova – Rusya (2002)
- ❖ Klor yüklü kamyonlar ile yapılan terörist saldırılar, Irak (2007)

D. Biyolojik Olaylar

- ❖ Şarbon salgını, Sverdlovsk - Rusya (1979)
- ❖ Şarbonlu mektup saldırısı, ABD (2001)
- ❖ Nükleer/ Radyolojik Olaylar
- ❖ Atom bombasının atılması, Japonya (1945)
- ❖ Çernobil reaktör kazası, Rusya (1986)
- ❖ Kobalt-60 kaynak kazası, İkitelli, İstanbul (1998)
- ❖ Japonya Tsunami sonrası radyasyon sızıntısı (2011)

2.6. KBRN ve Sağlık

Ülkemizde tüm ülkeler gibi KBRN ajanlarının kullanılma olasılığı altındadır, bu olasılıklar aşağıdadır.

- ❖ Biyolojik-kimyasal terörizm,
- ❖ KBRN ajanları ile kazayla temas,
- ❖ Laboratuvar araştırmaları sırasında maruziyet,
- ❖ Devlet kuruluşları ve alt yapıda aşırı yüklenme,
- ❖ İdari ve tıbbi destek ve organizasyon.

2.7. Olası Hedefler

Askeri kışla ve müesseseler (askeri gazinolar), istasyon ve otogarlar, havaalanları, metro istasyonları, iş merkezleri, kapalı alışveriş alanları, büyük marketler, cezaevleri ve tutukevleri, polis ve jandarma tarafından kullanılan bina ve tesisler, stadyum, okullar, oyun parkı ve bahçeler, kullanma ve içme suyu tesisleri, kanalizasyon, elektrik ve gaz tesisleri, iletişim tesisleri, akaryakıt ikmal tesisleri, benzin istasyonları, elçilikler, uluslararası kuruluşlardır.

Ayrıca bir doğal afetten daha büyük ve kapsamlı olabilir, yangınlar meydana gelebilir, büyük patlamalar ve diğer gaz kaçakları meydana gelebilir, hasarlı ve yıkılmış binalar olabilir, iç ve dış ulaşım ihtiyacı artabilir, hasarlar meydana gelebilir. Ulaşım yolları ve tesisleri, barajlar, enerji santralleri, akaryakıt depo ve tesislerin zarar görebileceği, telsiz, telefon ve telsiz iletişiminin kesintiye uğrayabileceği, elektrik ve içme suyu tesislerinin çalışmaz hale gelebileceği öngörülmektedir.

Olay gece veya sabah meydana gelebilir, Oluşabilecek enkazdan kişi-

lerin kurtarılması gerekebilir, Malzeme sıkıntısı olabilir, Yönetim merkezleri zarar görebilir, İlk yardım ve kurtarma hizmetlerinden sorumlu personel de olabilir. Bu ajanlara maruz kalma (ikincil kontaminasyon), Olay yerinde yağma, hırsızlık vb. İlk müdahale ekiplerinin, olayın bir NBC bölümüyle bağlantılı olabileceğine dair ipuçlarını bilmesi gerekir.

Görsel 6 : *KBRN saldırısı*

Kaynak: (KBRN, 2018)

KBRN Savunmasının temel unsurları hazırlık, tanıma ve tespit, olay yeri yönetimi, koruma ve eğitimdir. Ayrıca KBRN Savunmasına Yönelik Sağlık Kuruluşlarının Görevleri içerisinde Tespit ve Teşhis, İlk Yardım ve Dekontaminasyon, İleri Tıbbi Destek ve Bakım, Hizmet İçi Eğitim ve Tatbikatlar yapılmalıdır. Bu görevleri planlamak, düzenlemek ve yürütmek sağlık kurumlarının görevleri arasındadır.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sağlık hizmetlerinde radyaoaktivite ile yapılan uygulamalar ve tetkikler tüm dünyada hızla artmaktadır. Artan nüfus ve hastalıklar tıbbi görüntüleme, radyoterapi ve nükleer tıp ünitelerine başvuran hasta sayılarını da arttırmaktadır. Her ne kadar uluslararası radyasyon komisyonunun zorunlu olmadıkça radyoaktivite ile çalışmaların yapılmaması ve onun yerine geçebilecek tetkiklere öncelikle başvurulmasının uygun olduğu görüşünü savunsa ve bildirse de artan kanser vakaları idiopatik ve kalıtsal hastalıklar, dünya nüfusunun artması vb. nedenlerle radyasyonla yapılan tetkiklere olan talebi arttırmaya devam etmektedir.

Tıbbi görüntülemedeki tüm tetkikler iyonize radyasyonla yapılmamaktadır. Ancak röntgen ve özellikle tomografide kullanılan radyasyon dozu ve etkisi oldukça yüksektir. Radyoterapi uygulamaları çoğalan kanser olgularının temel küratif tedavi seçeneğidir. Nükleer Tıp uygulamalarında ise sıvı radyoaktivite ile yarı hazır halde gelen radyonüklidler nükleer tıp laboratuvarlarında (sıcak oda) bizzat nükleer tıp teknikerleri/hemşireleri tarafından hazırlanmaktadır. Nükleer tıp alanında radyoaktivitenin sağımı (elde edilmesi) hazırlanışı (sağım sonrası elde edilen radyonüklidin kit ile karıştırılarak organa özgü radyofarmasötiklerin elde edilmesi) ve hastaya uygulanması sırasında radyoaktif kontaminasyona (bulaş) neden olabilir ve bu nedenle dikkatli olmak ve süreci de iyi yönetmek gerekmektedir.

Nükleer tıp uygulamalarında kullanılan radyonüklidin yarılanma ömrü kısa olsa dahi (Teknesyum 99 m 4-6 saat) radyoaktivite; çalışanları, hastaları, hasta yakınlarını ve dolaylı da olsa halkı etkilemektedir. Nükleer tıbba bağlı diğer görüntüleme tekniği ise ülkemizde hızla sayıları artan PET/CT (Pozitron Emisyon Tomografisi) üniteleridir. Sayısal sonuçlar vererek güvenilirliği oldukça fazla olan PET/CT uygulamaları özellikle kanser vakalarında primer tümörün tespiti, lokalizasyonu, evrelendirilmesi ve kemoterapi/radyoterapi sonuçlarının değerlendirilmesi, kardiyolojik görüntüleme ve nörolojik tetkikler için en çok tercih edilen görüntüleme sistemidir. PET/CT uygulamalarında kullanılan radyoaktif maddelerin enerjilerinin yüksek olması (F 18 FDG florodeoksiglikoz, 110 dk yarılanma ömrü, Max. 635 keV enerji vb) nedeniyle bu uygulamalar yapılırken her zaman radyoaktif kontaminasyon (radyoaktif bulaş) riski de bulunmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde, (kamu hastaneleri, vakıf hastaneleri, görüntüleme merkezleri, özel hastaneler) radyasyon ve radyoaktivite ile yapılan tetkiklerde radyasyon kazası (kontaminasyonu) yaşanmaması için kurumsal ve klinik olarak bazı tedbirler alınması gerekli ve zorunludur. Bu tedbirler; duvar ve kapıların TAEK'in önerdiği kalınlıkta kurşunla zırhlanması, koruyucu ekipmanların çalışanlar için yeterli olması, ortamda bulunan radyoaktivite dozunu gösteren malzemelerin olması (alan dozimetresi, G. Müller dedektörleri dozölçerler) kalibrasyonlarının düzenli bir şekilde yapılması, üst yönetim (başhekimlik) tarafından alınması zorunlu kurumsal tedbirlerdir. Klinik yönetimin aldığı tedbirler de kurumsal tedbirler kadar önemli ve zorunludur. Örneğin nükleer tıp uygulamaları radyoloji ve radyoterapi uygulamalarından farklı olarak kullanılan radyoaktivite sıvı şekildedir ve hastaya damardan, oral, ventilasyon yoluyla veya subkutan olarak uygulanır. Hastaya uygulandıktan sonra radyoaktivite hastadan çevreye yayılmaya başlar, dolayısıyla burada kaynak hastadır. Diğer bölümlerde ise kaynak radyasyon kaynağının olduğu cihazdır ve yayılım cihazdan kaynaklanır. Klinik yönetimin (klinik şefi, nükleer tıp uzman hekimleri) çalışanlar için bölüm içi eğitimler ve oryantasyon eğitimleri vererek onla-

rın bilgi düzeyini arttırması; kontaminasyonun önlenmesi, doğru çalışma bilinci oluşturması bakımından gerekli ve önemlidir. Bu bilinç çalışanlara pratik korunma prensipleri oluşturmalarında etkilidir. Diğer klinik yönetsel tedbirler ise;

- ❖ Radyoaktif atıkları düzenli olarak ve olması gerektiği gibi kurşun kaplarda/bidonlarda bekletmek ve uygun dozu (0,001 mSv) bulduğunda prosedürler çerçevesinde teslim etmek.
- ❖ Radyoaktif atık prensiplerine uymak,
- ❖ Hastaların radyoaktif bekleme salonlarında bekletilerek, refakatçilerin ve halkın radyasyon maruziyetini önlemek,
- ❖ Uyarıcı radyasyon tabelaları koymak ve toplumun farkındalığını arttırmak,
- ❖ Çalışan güvenliği kapsamında; çalışanların dozimetrelerinin takibi ve kan tetkiklerinin düzenli olarak yaptırmak ve takip etmek, raporlamak.

Sağlık kurumlarında radyasyonla çalışılan ünitelerde radyoaktivitenin dikkatsiz kullanımı sonucu farklı boyutlarda nükleer kazaların oluşma riski vardır. Son zamanlarda sağlık bilimlerine dahil edilen ve tüm ülkeleri ilgilendiren, ülkelerin halk sağlığını, ekonomisini, geleceğini, nesillerini etkileyen son yıllarda ivme kazanan diğer bir bilim alanı alanı ise KBRN (kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer) tehditlerdir. Radyasyon yönetimi ve KBRN olayları birbirleri ile ilişkili iki ayrı bilim ve uzmanlık alanıdır. Ülkeler nükleer tehditlere ve kazalara karşı tedbir almak zorundadır. Bu zorunluluk nükleer çalışmalar yapan ülkelerin sade kendi halkı için değil, komşu ülke halkları için uluslararası anlaşmalar kapsamında olmasından dolayıdır.

“Gözlemler kaygı verici hale gelirse, şans hazırlıklı beyinlerin yanındadır”.

KAYNAKLAR

1. Regulla DF, Eder H. Patient exposure in medical X-ray imaging in Europe. Radiation Protection Dosimetry 2005;114 (1e3):11e25.

2. Russell JGB, Webb GAM. Valuing the man-Sievert in X-ray diagnosis. The British Journal of Radiology 1987;60:681e4.

3. Burrows EH. Pioneers and early years. A history of British radiology. [Chapter 11]. Alderney, Channel Islands: Colophon Limited; 1986.

4. X-ray and radium protection. The Journal of the Roentgen Society July 1921;XVII(68):100e3.

5. X-ray and Radium Protection Committee. Memorandum no. 2. The Journal of the Roentgen Society January 1922; XVIII(70):3e4.

6. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 6, 1964. p. 1.

7. Recommendations of the International Commission of Radiological Protection. ICRP Publication 9, 1965.

8. Recommendation of the International Commission of Radiological Protection. ICRP Publication 15, 1969.

9. Recommendations of the International Commission of Radiological Protection. ICRP Publication 16, 1969.

10. Code of practice for the protection of persons against ionising radiations arising from medical and dental use. London: Her Majesty's Stationary Office; 1964.

11. Regulla DF, Eder H. Patient exposure in medical X-ray imaging in Europe. Radiation Protection Dosimetry 2005;114 (1e3):11e25.

12. (Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiobiologist. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012).

13. CEC European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images. EUR 16260. Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities; 1996.

14. Byers T, Hirsch FR. Computed tomgraphy screening for lung cancer. Cancer Practice 2001;9(March/April):97e9.

15. Evans JR, Lindsay WM. The management and control of quality. 2nd ed. In: St Paul, Minnesota: West Publishing Company; 1993. p. 150e76

16. Kaynak: (T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Acil Sağlık Hizmetleri, Kimyasal Biyolojik Radyasyon Ve Nükleer (Kbrn) Tehlikelerde Acil Yardım 725TTT154, Ankara 2011)

17. KBRN Savunma ve Güvenlik, Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir, 2018.

18. Nuclear Security Culture (Implementing Guide), Nuclear Security Series No.7, IAEA, Vienna 2008.

19. Radioactive Waste Management Objestives, Safety Fundamentals, IAEA, Vienna 2011.

20. MEB (Milli Eğitim Bakanlığı), 2011. Acil Sağlık Hizmetleri, Kimyasal Biyolojik Radyasyon Ve Nükleer (Kbrn) Tehlikelerde Acil Yardım, Ankara.

21. NDK (Nükleer Düzenleme Kurulu). Türkiye'de Radyasyon Kaynakları 2021.

Bölüm 17

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARININ TEŞHİS VE TEDAVİSİ

Ali Rıza TUNÇDEMİR[1]

Burcu KIZILIRMAK[2]

1 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Protetik Anabilim Dalı, ORCID-ID: 0000-0002-6114-3369

2 Dt., Necmettin Erbakan Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Protetik Anabilim Dalı, ORCID-ID: 0000-0001-9536-7208

AMAÇ

Çiğneme sistemi; vücudun konuşma, yutma ve konuşmadan sorumlu fonksiyonel birimidir. Bu sistemin en önemli parçası olan temporomandibular eklem; oklüzyon-çene ilişkisi ve temporomandibular eklem diskinin kompleksliği nedeniyle ilgi çeken bir konudur.

Temporomandibular eklem bozuklukları çok sık gözlenen rahatsızlıklardır ve semptomların hasta tarafından her zaman fark edilmemesi nedeniyle çoğunlukla hasta, hiçbir teşhis konulmadan yaşamını iademe ettirmektedir. Rahatsızlıklar; semptomların ilerlemesi, akut durumların oluşmasıyla hasta tarafından ya da rutin muayene sırasında hekim tarafından fark edilir. Temporomandibular eklem bozuklukları, teşhisinin zor ve karmaşıklığı nedeniyle ihmal edilmemeli ve rutin kontrolleri yapılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı; temporomandibular eklem bozukluklarının teşhis ve tedavi yollarını incelemek ve teşhis ve tedavi yollarının uygulanmasına kolaylık sağlamaktır.

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARININ TEŞHİS VE TEDAVİSİ

Temporomandibular eklem (TME), insan vücudundaki en karmaşık eklem olarak adlandırılır, temporol kemiğin altındaki mandibular fossa ile mandibula kondili arasında yer alan rotasyon ve translasyon hareketleri yapabilen diartrodial bir eklemdir.

TME başın tek hareketli eklemidir, menteşe hareketi ile Ginglimus, translasyon(kayma) hareketi ile artrodiyal eklem grubuna dahil edilir ve teknik olarak ginglimo-artrodial eklem olarak kabul edilir. (Okeson, 2019)

Temporomandibular bozukluklar; çiğneme kasları, temporomandibular eklem diski, ligamentler, retrodiskal alan ve baş boyun iskelet ve kas sistemi problemlerinin alt grubu olarak tanımlanır. Hastaların hekime en sık başvuru nedeni ağrı, eklem sesinde oluşan sesler, mandibular hareket sınırlılığı ve anormal mandibula hareketleridir. Akut durumlarda; kas, eklem ağrıları, çınlama, baş-boyun ağrısı, baş dönmesi, yutkunmada güçlük, çenede kitlenme görülebilir. Görünen tablo daha kronik hale gelince semptomlar hafifleyebilir bu da teşhisi zorlaştırabilir. (Scrivani, Keith, & Kaban, 2008)

Temporomandibular bozukların etiyolojisinde predispozan faktörler, yapısal-gelişimsel bozukluklar ve psikolojik etkenler yer alabilir. Bu etkenler birlikte veya birbirinden bağımsız bir süreç sonunda Temporomandibular eklem kompleksini etkileyerek bozukluğa yol açabilir. Temporomandibular bozuluğun gelişmesinde artan stresin etkisiyle çiğneme kaslarının aktivitesi artmakta, bunun sonucunda Temporomandibular bozukluk

oluştuğu bazı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur.

Konjenital eklem bozuklukları, oklüzal anomalikler, mikro ve makro travmalar, bruksizm, parafonksiyonel aktiviteler, baş-boyun kaslarını zorlayan davranışsal bozukluklar, stres, kaygı ve psikolojik bozukluklar, dental ve cerrahi işlemlerden kaynaklanan iatrojenik faktörler, ortodontik tedaviler etiyolojinse sıralanabilir. (Chisnoiu, ve diğerleri, 2015)

1.TEMPOROMANDİBULAR RAHATSIZLIKLAR

1.1.Çiğneme kası rahatsızlıkları

1.1.1.Koruyucu Kontraksiyon

Bir kasın duyusal uyarıya ilk tepkisidir. Yaralanan, zorlanan kas grubunu korumak için hareket yönünün zıt tarafındaki kas grupları aktive olur. Bu nedenle çiğneme sisteminde hissedilen ağrı, çiğneme kaslarının koruyucu kasılmasını sağlayabilir. Bu durum patalojik değil, fizyolojik bir durumdur.

Etiyolojisinde; değişmiş duyusal uyarılar, sürekli derin ağrı varlığı, artan duygusal strese bağlı parafonksiyonel durumlar vardır.

Klinik özellikleri; mandibulanın hareket aralığı azalmıştır. İstirahatte çok az ağrı mevcutken fonksiyonel hareketle ağrının şiddeti artar. Hastada kas güçsüzlüğü vardır.

Tedavi etiyolojiyi kaldırmaya yöneliktir. Destekleyici olarak nonsteroid antienflamutuarlar ve kas gevşeticiler kullanılabilir.

1.1.2. Lokal Miyalji

Genellikle kas dokusunun devam eden koruyucu kontraksiyona ilk tepkisidir. Yaygın görülen akut kas ağrısı bozukluğudur. Uzun süreli devam eden kontraksiyonda meydana gelen ikinci tepkiye yanıt olarak gelişebilir. Sürekli derin ağrı, lokal doku travmaları ve artan duygusal stres seviyelerine bağlı oluşan parafonksiyonel durumlar etiyolojisinde sıralanabilir.

Klinik özelliklerinde hareket hızı ve ağırlığında azalma görülür. İstirahatte minimum, fonksiyonla artan ağrı gözlenir. Palpasyonda ilgili kaslarda lokal hassasiyet var ve kas zayıflığı mevcuttur. Tedavisinde; stabilizasyon splinti, farmakolojik tedavi, etiyolojiye yönelik tedavi ve manuel fizik tedavi teknikleri denenebilir.

1.1.3. Miyofasyal Ağrı

Aşırı duyarlı kas gruplarının tetik noktalarının uyarılmasıyla başlayan, miyojen ağrı durumudur. En yaygın etki, gerilim tipi baş ağrısıdır.

Klinik özellikleri; fonksiyonla artan ağrı nedeniyle hareket hızı ve aralığında azalma vardır. İstirahat durumunda dahi heterotopik ağrı mevcuttur. Tetik noktalarının uyarılmasıyla heterotopik ağrı başlayabilir.

Tedavide ise etiyolojiyi kaldırmaya yönelik tedavi uygulanır. Uyku bozukluğu için uygulanan farmakolojik tedaviler başarılı olabilir. Tetik noktaların soğuk sprey ya da kasa toksik etkisi az olan lokal anestezikler uygulanarak ortadan kaldırılması heterotopik ağrının önüne geçilmesinde başarılıdır.

1.2. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları

Başlıca semptomlar ve işlev bozuklukları, değişen kondil disk ilişkisiyle ilgilidir. Artralji ve disfonksiyon sıklıkla görülür fakat ağrının varlığı güvenilir bir bulgu değildir.

Kondil disk düzensizliğinin 3 tipi vardır;

- Aralıklı kilitlenme ile disk deplasmanı
- Redüksiyonlu disk deplasmanı
- Redüksiyonsuz disk deplasmanı

Bu düzensizlikler, kondilin eklem üzerindeki normal dönme fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanır. Disk kollateral bağlarında ve alt retrodiskal laminada uzama olduğunda meydana gelebilir. En yaygın etiyoloji micro, macro travmalardır. (Okeson, 2019)

1.2.1. Redüksiyonlu disk deplasmanı

Temporomandibular eklem ligamentlerinde deformasyon meydana gelirse, disk üst lateral pterygoid kası tarafından daha öne yerleşebilir, daha anterior pozisyonda konumlanmış olur. Kondil diskin daha posteriorunda kaldığından anormal translasyon hareketi meydana gelir.

Sadece açma veya hem açma hem kapama sırasında klik sesi vardır. Travma öyküsü genellikle eklem seslerinin başlangıcıyla ilişkilidir. Ağrı her zaman olmayabilir eğer varsa intrakapsüler ve disfonksiyonla ilişkilidir.

Açma ve eksantrik hareketler sırasında normal çene hareket aralığı gözlenir, herhangi bir sınırlama ağrıdan kaynaklanır, gerçek bir yapısal işlev bozukluğu değildir.

Hastada ağrı mevcutsa ve sorunun kas kaynaklı olduğu düşünülüyorsa, uzun vadede oklüzyona etkileri daha az olan intrakapsüler basıncı azaltarak ağrıda efektif olan stabilizasyon splinti önerilir. Stabilizasyon splinti ağrıyı geçirmiyorsa, klik sesini tedavi etmek istiyorsak, daha normal kondil disk ilişikisini yeniden kurmak amacıyla anterior konumlandırma splinti kullanılır. (Okeson, 2019)

1.2.2. Aralıklı kilitlenme ile disk deplasmanı

Alt retrodiskal lamina ve disk kollateral bağları daha da uzarsa ve diskin arkası yeterince incelirse, disk kayabilir veya disk eklem boşluğundan tamamen ayrılmaya zorlanabilir. Hasta kondili diskin arka kenarına yeniden konumlandıracak şekilde çeneyi manipüle edebiliyorsa diskin redükte olduğu söylenir.

Klinik özellikler;

Çene diskin redüksüyon noktasına kaydırılmadıkça, hasta sınırlı bir açılma aralığı ile başvurur. Açıldığında disk redükte olur, açılma yolunda gözle görülür bir sapma olur. Diskin yeniden yakalanması sırasında popping sesi gözlenir, mandibula normal hareket aralığına döner. (Okeson, 2019)

1.2.3. Redüksiyonsuz disk deplasmanı

Ligament daha fazla uzadıkça ve superior retrodiskal laminanın elastikiyeti kayboldukça diskin yeniden yakalanması daha zor hale gelir. Kondilin ileri ötelenmesi sadece diski kondilin önüne doğru zorlar.

Redüksiyonsuz disk deplasmanı gerçekleştikten sonra klik sesi gözlenmez, öncesinde klik sesi vardır. Hastanın mandibular açıklığı 25 ila 30 mm'dir. Maksimum açılma noktası sert bir hisle sonlanır. Dişlerin arasından açılmaya zorlanırsa çok az artış olur

Eksantrik hareketler aynı taraf için normal, karşı taraf için sınırlıdır. Eklemin bilateral manuel manipülasyonla yüklenmesi, kondil retrodiskal laminalar üzerine oturduğundan, etkilenen eklem için ağrılıdır.

Durum kronikleştiğinde klinik tablo daha az belirgindir. Bunun nedeni ligamentler gerilmeyen kollajen liflerdir ancak zamanla uygulanan sürekli kuvvetler, ligamentlerin uzamasına neden olur. (Okeson, 2019)

Hastanın bize genellikle ağız açılma kısıtlılığı ve ağrı nedeniyle başvurur. Eklem ağrısı için antienflamatuarlar, kas ağrısı için kas gevşeticileri önerilir. Ağrı yok hasta ağzını açamıyor ise fizik tedavi yöntemleri denenir. Ekleme gelen yüklerin azaltılması için stabilizasyon splinti yapılır. İleri vakalarda ise antrosentez ve eklem cerrahisi düşünülebilir.

Manuel maniplasyonla disk redükte edildiğinde hastaya anterior konumlandırma apareyi önerilir. Bunun mantığı yer değiştiren diskin redüksüyon sırasında deforme olmuş olması ve tekrardan deplase olmaya daha elverişli olmasıdır. Anterior konumlandırma apareyini birkaç gün boyunca sürekli olarak yerinde tutmak, diskin daha şekil almasına yardımcı olur. (Okeson, 2019)

2. MUAYENE VE TEŞHİS

Fiziki Muayene: hastaya inspeksiyon muanesi yapılmalıdır, kas hipertrofileri ve fonksiyon kısıtlamaları varsa saptanmalıdır. Ağız açıklığı ölçülür, mandibula açma ve kapama yolu izlenir, deviasyon varsa not edilir. Lateral hareket aralığı ve oklüzyon kontrol edilir, anomalilikler kaydedilir. Ağız açma kapatma sırasında mandibula hareketleri düz olmalıdır.

Orta ve yüzük parmaklar preaurikülar bölge hizasından palpe edilerek kondil üzerine yerleştirilir, mandibulaya açama kapama hareketleri yaptırılarak ağrı, hareket kısıtlılığı ve fonksiyonel hareket aralığı izlenir.

Eklemde klik, popping sesinin varlığı mandibulanın hangi hareketlerinde olduğu incelenir.

Radyolojik muayenede

1. Konvansiyonel radyografiler
2. Bilgisayarlı tomografi (BT)
3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Kullanılır.

2.1. Artrografi

Artrografi, eklem içi yapıların ve özellikle eklem diskinin ayrıntılı görüntülenmesi için radyoopak maddenin eklem boşluğuna verilerek uygulandığı invaziv bir tekniktir.

Günümüzde, artrografinin invaziv olması nedeniyle MRG daha sık kullanılır.

2.2. Artroskopi

Eklemin yıkanması ve sinoviyal mambrandaki adezyonların çözülmesi için kullanılan bir tekniktir. (Yaltırık, Palancıoğlu, Turgut, & Koray)

2.3. Klinik durumlar

Ağız açma sırasında sapma meydana gelirse ve çene 30 ila 35 mm açılmadan önce orta hatta dönerse, sorunun disk bozukluğu ile ilişkili olması muhtemeldir.

Ağız açma yollarının sapmasına neden olan kas rahatsızlıkları genellikle büyük, tutarsız eklem sesleriyle ilişkili olamayan hareketlerdir. Geniş açık pozisyonda sublüksasyon nedeniyle deviasyon meydana gelebilir.

Açılma yolunun sapması, kondil disk üzerinde kayamadığında ortaya çıkar. Bu, redüksiyonduz disk deplasmanı ya da adezyon sorunu gibi intrakapsüler bir sorundan kaynaklanabilir.

Mandibula, açılmanın geç evrelerinde ipsilateral tarafa kayar. (Okeson, 2019)

Akut maloklüzyonda, sağ pterygoid kastaki spazm nedeniyle, sağ posterior dişlerde temas yoktur. Kas uygun şekilde tedavi edildiğinde oklüzyon normale dönecektir. Bilateral maniplasyonla eklemi stabil pozisyona getirmek normal bir eklemde ağrı oluşturmaz, ağrı varsa intrakapsüler sorun olduğu anlaşılabilir.

Tek taraflı olarak sert bir madde ısırıldığında, aynı taraftaki TME'de eklemler arası basınç azaldığı için hastanın ağrı kaynağı TME yapıları ise aynı tarafta ağrı azalır. Karşı tarafta ısırırsa, diğer taraftaki eklem basıncı artar, prearuriküler bölgede ağrı artar. Sert madde sol molar bölgeden ısırttırılır ise sağ TME'nin artan yükü sağ preaurikülar bölgede ağrıya neden olur.

Hastada örneğin; kas (sağ massater) ağrısı varsa, hastadan dişlerini sıkması istenildiğinde sağ massater ağrı üretecektir, çünkü sağ massater kasın aktivitesi artmıştır. Problem eklemde olsaydı sert madde ısırılırken sağ intraartiküler ağrı hafifleyecektir.

3. TEDAVİLER

- Geri dönüşümlü tedaviler
  - Oklüzal splint tedavisi
  - Farmakolojik tedavi
  - Fizik tedavi
  - Psikiyatrik destek tedavisi
  - Lazer uygulaması
- Geri dönüşümsüz tedaviler
  - Oklüzal uyumlama
  - Cerrahi girişimler

Ortodontik tedavi (Okeson, 2019)

3.1. Oklüzal splint tedavisi

Çeşitli kullanım alanları vardır; merkezi sinir sistemine belirli kas ağrısı bozukluklarında iyileşmeye yol açabilen stabil bir oklüzal durumu geçici olarak tanıtmaktır. Oklüzal splintler ayrıca kondillerin ortopedik olarak en stabil eklem pozisyonunu almasını sağlayabilir, dişlere gelecek anormal kuvvetlere karşı koruyabilir. (Zhang, ve diğerleri, 2016)

3.1.1. Stabilizasyon Splinti

Temel stabilizasyon apareyinin optimum düzeyde etkili olması için kas-iskelet sistemi için en stabil pozisyon olan sentrik ilişki pozisyonunda konumlandırılarak, eklemdeki bozukluğa sebep olan durumun düzeltilmesi amaçlanmaktadır. Çiğneme bozukluklarının tedavisinde eklem diskinin iyileşme süresini kısaltmak, kas fonksiyonunu ve bruksizm etkilerini azaltmak için kullanılır.(Türker & Büyükkaplan, 2017)

Aparey hazırlanırken, anterior stop üzerindeki temas, mandibular dişin uzun eksenine dik olacak şekilde hazırlanmalıdır. Küçük bir miktar akril reçine, apareyin ön kısmına eklenir. Bu akril anterior stop görevi görecektir. Yaklaşık 4 mm genişliğindedir ve mandibular anterior kesici dişin temas edeceği bölgeye kadar uzanmalıdır. Anterior stop oluşturulduktan sonra posterior dişlerde temas olmamasına dikkat edilmelidir.

Ayarlanan aparey ağza yerleştirilir, sentrik ilişkide kapatılır, kanine labial çıkıntı için akril eklenir lateral ve protrüziv hareket yaptırılır.

Merkez kontakları çevreleyen fazla akrilik çıkarılır. İzler kalemle işaretlenir. Isırtma kağıdıyla alanalar belirginleştirilir, tüm temaslar düz ve rafine olmalı. Kanin protruziv ve lateral hareketleri düzgün ve sürekli olmalıdır. Apareyin arka tarafları sadece sentrik ilişki temaslarını göstermelidir. (Okeson, 2019)

Okeson stabilizasyon splintinin kriterleri aşağıdaki şekildedir;

- Stabilizasyon splinti maksiller dişlere tam uyum sağlamalıdır.
- Apareyin yüzeyi pürüzsüz olmalı, mandibular dişlerin bukkal tüberkülleri sentrik oklüzyonda apareye tek ve düzgün bir noktadan temas etmelidir.
- Lateral ve protrüziv hareketlerde kanin diş temas etmelidir. Mandibular kesicilerde protrüziv harekette temas olabilir fakat bu temas kanin dişten fazla olmamalıdır.
- Sentrik ilişkide mandibular anterior dişler, posterior dişlerden daha fazla temas etmemelidir.
- Stabilizasyon splinti yapılma ve uygulama kolaylığı nedeniyle genellikle maksillaya uygulanır fakat her iki çeneye de yapılabilir, sert akrilik tercih edilmelidir.

(Okeson, 2019)

3.1.2. Anterior Konumlandırma Splinti

Ligamentlerin uzaması nedeniyle anteriora deplase olan eklem diskini, daha iyi bir kondil disk ilişkisi sağlamak amacıyla çeneyi anteriora

götürerek uygulanan bir apareydir. Bu şekilde retrodiskal dokuların adaptasyon ve iyileşme sürecine katkıda bulunur.

Uzun süreli plak kullanımında maloklüzyon ve açık kapanış durumları gelişmemesi için aparey kısa periyotlarla kullandırılmalıdır. Dikey boyut arttırılarak semptomların kaybolduğu gözleniyorsa hastaya stabilizasyon splinti kullandırılmalıdır. (Türker & Büyükkaplan, 2017)

Anterior konumlandırma apareyi, stabilizasyon apareyi gibi düz oklüzal kontaklar gerektirir. Bu apareyden farkı, mandibulanın intercuspal pozisyondan daha ileri pozisyonda yer almasını sağlayan anterior klavuz rampasıdır.

Hasta çenesini, ağız açma kapama sırasında klik sesinin kaybolduğu noktaya kadar ileri götürmelidir.

Hastaya ileri doğru kapatması ve mandibulayı yavaşça oluğun hissedildiği yere geri getirmesi talimatı verilir. Böylece aparey önde konumlandırılmış olur. (Okeson, 2019)

3.1.3. Ön Isırma Plağı

Stabil oklüzyonun değişimine neden olan akut durumlar kas bozukluklarına sebep olabilir. Bu durumlarda ön ısırma plağı verilebilir. Ön ısırma plağı tedavisi yakından izlenmelidir ve kısa süre kullandırılmalıdır. Karşılığının bulunmadığı arka dişlerde uzama görülme ihtimali vardır. Bu maloklüzyon oluştuğunda artık ön dişler temas etmeyecek ve ön açık kapanış oluşacaktır.

Sert akrilikten üretilen ve sadece alt ve üst kesici dişlere uygulanan bir apareydir. Aynı tedavi etkisi stabilizasyon splinti ile de elde edilebilir, oluşturduğu riskler göz önüne alınırsa stabilizasyon splinti daha uygun bir seçimdir.(Türker & Büyükkaplan, 2017)

3.1.4. Posterior Isırma Plağı

Dikey boyutu çok düşük olan hastalarda ve disk eklem bozuklarında kullanılması endikedir. (Türker & Büyükkaplan, 2017)

Aparey yerindeyken tüm anterior dişler temas eder. Uzun süre kullanıldığı zaman aparey çıkarıldığında intercuspal pozisyonda artık posterior dişler temas etmebilir. Bu aparey ya arka dişleri intrüze etmiştir ya da ön dişlerin supraerüpsiyonuna izin vermiştir. Maloklüzyon oluşma riski nedeniyle kısa süre uygulanmalıdır. (Okeson, 2019)

3.2. Farmakolojik Tedavi

- Analjezikler
- Antienflamatuarlar

- Sedatif ve antidepresanlar
- Kas gevşeticiler

TME rahatsızlıkları tedavisinde enflamasyonu ve ağrıyı azaltmak amacıyla antienflamatuarlar verilebilir.

Kaygı bozuklukları tedavisinde kullanılan sedatif ilaçlar kas rahatsızlıklarının tedavisinde önerilir. (Yaltırık, Palancıoğlu, Turgut, & Koray)

Kas gevşeticiler (baklofen, tizanidin, siklobenzaprin), opiyatlar (morfin), antikonvülsanlar (örn., gabapentin), ketamin ve TCA (örn., amitriptilin) de TME tedavisi için klinik olarak kullanılmıştır, ancak bunların etkinlikleri için kanıt yoktur. (Wieckiewicz, Boening, Wiland, Shiau, & Paradowska-Stolarz, 2015)

3.3. Fizik Tedavi

TME rahatsızlıklarının tedavisinde fizik tedavi yöntemlerinden; manüel manüplasyon, termal uygulamalar, akapuntur ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu denenebilir.

Soğuk ve sıcak uygulaması ağrının azalmasında ve kas spazmının azalmasında faydalıdır. (Yaltırık, Palancıoğlu, Turgut, & Koray)

3.3.1. Akapunktur

WNA'nın (sıcak iğne tekniği), ilaç tedavisi, ultrasonik tedavi ve elektrik akupunkturu ile karşılaştırıldığında TMD için önemli bir terapötik etkiye ve klinik öneme sahip olabileceği gösterildi.

Son yıllarda TMD tedavisinde sıcak iğne akupunkturunun (WNA) kullanıldığı çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bununla birlikte, kanıta dayalı tıptan elde edilen kanıtlar yeterli değildir. (Liu, ve diğerleri, 2021)

3.3.2. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu tedavisi temelde, simetrik veya asimetrik dalga darbeleri ile düşük voltajlı elektrik akımını üreten bir cihazın kullanılmasıdır. Elektrotlar, hiperaktif kasları gevşetmek ve ağrıyı hafifletmek için cilt yüzeyine bağlanır. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, bir dizi ağrılı durum için uygun maliyetli, güvenli ve invaziv olmayan bir tedavi yöntemidir. (Awan & Patil, 2015)

Kas ağrısı olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak ve fonksiyonel ağız açma durumlarında da etkili bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Yaralı bölge üzerinde mikro akımın kullanılmasının bu akışı yeniden düzenleyerek doku onarımına yardımcı olduğu düşünülmektedir. (Saranya, ve diğerleri, 2019)

3.3.3. Manuel Manipülasyon

Redüksiyonsuz disk deplasmanı akut aşamadayken uygulanmasıyla daha başarılı sonuçlar elde edilir.

Çeneye uygulanan fazla kuvvet ile disk ve onu çevreleyen yapılar zarar görmekte ve bu ağrının artmasına neden olur. Zamanla doku adaptasyonu ile ağız açıklığı artacaktır. Redüksiyonsuz disk deplasmanlı hastalarda ağız açıklığının kısıtlıdır ve seconder travma gelişmemesi amacıyla hasta çenesini açmaya zorlamamalıdır.

Hastaya mandibulayı götürebildiği kadar karşı tarafa yönlendirdikten, hasta ağzını açmalıdır. Çene lateral konumdayken birkaç kez açıp kapatmalıdır, disk redükte olmazsa hekim devreye girmelidir. Manipülasyon yapılırken, çene karşı yöne doğru kaydırılır, posterior dişlere 20-30 saniye aşağıya ve anterior yönünde kuvvet uygulanmaktadır. Kontralaterale yönlendirmeyle anteriora ve meziale yer değiştiren eklem diski yerine getirilebilir. Bir süre sonra çenesini protrüzüv hareket yaptırmalı ve çenesini açmalıdır. Bu hareketi sorunsuz yapabiliyorsa diskin redükte olduğu anlaşılır. (Yapıcı Yavuz, Keskinrüzgar, Kaya, & Koparal, 2019)

Manipülasyon tekniği ile disk yakalama vakalarında, kondil-disk konumunun korunması için anteiror konumlandırma splinti uygulanması önerilmiştir.

3.4. Lazer

Bu tedavi yaklaşımı, kaslardaki ağrıyı azalttığı ve TME'nin çiğneme fonksiyonunu ve hareketliliğini iyileştirdiği için ilgi görmektedir. Genel diş hekimliğinde lazer uygulamasının ağrı, şişlik ve trismusun azaltılmasında etkili olduğu ve iltihabın azalmasıyla periodontal yumuşak ve sert dokuların iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir.

Araştırma çalışmaları ayrıca lazerin kök hücre göçünü arttırdığını ve hücre çoğalmasını ve doku yenilenmesini uyardığını göstermiştir.

Lazer yeni, güvenli bir tedavi yöntemi olabilse de mevcut çalışmaların kabul edilebilir teknik parametrelerin yokluğu, bu tedavilerin mevcut değerini sınırlayan eksiklikleri vardır. (MiernikA & WieckiewiczE, 2015)

Lazer ışığı, insan vücudundaki olağan biyolojik mekanizmaları iyileştirir, esas olarak azaltılmış oksidasyon redoks reaksiyonları ile hasarlı hücreleri etkiler.

LLLT'nin (Low-level laser light) TMD tedavisinde ağrıyı etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir, ancak vadeli bir etki yaratabilir. Ayrıca, lazer tedavisi TMD'deki fonksiyonel sonuçları da iyileştirir. (Xu, Jia, Li, Wang, & Cao, 2018)

Lazerin TMD tedavisinde ağrıyı etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir. Lazer tedavisi sadece kısa vadeli bir etki yaratabilir. Ayrıca, Lazer, TMD'deki fonksiyonel sonuçları da iyileştirir. (Ahmad, Hasan, Saeed, Khan, & Khan, 2021)

3.5. Botolinum Toksit Uygulaması

Distonik kasın içine enjekte edilerek, motor uç plakalarında Ach salınımının blokajına neden olur. Bu şekilde istenilmeyen kas kasılmalarının önüne geçilmiş olur.

Botulinum toksininin Olumsuz Etkileri; geçici bölgesel güçsüzlük, enjeksiyon bölgelerinde hassasiyet, asimetrik gülümseme, çiğneme kasının boyutunda azalma (masseter), parestezi, kas zayıflığı, yutma güçlüğü, konuşma değişiklikleri, perioral şişme ve morarma yer almaktadır.

Botox, tekrarlayan doz gerektiren ve splint uygulamalarından daha invaziv olan maliyetli bir prosedürdür. Klinik çalışmanın sonuçlarına göre, çeşitli nedenlerle oklüzal splint kullanamayan hastalarda düşük dozlarda Botox alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir.

Ağrı kontrolünde oklüzal splint kullanımının Botox uygulaması kadar etkili olduğu söylenebilir. Oklüzal apareyler ve Botulinum toksini karşılaştırıldığında, ağrı geçirmede ikisi de başarılıdır. Botulinum toksinine karşı fizyoterapi (fasyal manipülasyon, kuru iğneleme dahil) incelemesinde, botulinum toksini ile fasyal manipülasyon arasında ağrı skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirdi. (La Fleur & Adams, 2021)

Bir sistematik inceleme ise, çalışmaya dayalı olarak kuru iğnelemeye karşı botulinum toksini ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Oklüzal splintin kolay uygulanması, düşük maliyeti ve istenildiği zaman tedaviyi sonlandırabilme özelliği, bruksizm tedavisinde ilk tercih haline gelmiştir.

Oklüzal splintlerin kullanımı; mide bulantısı refleksine neden olur ve ağızda yabancı bir cisim varmış hissi yaratır. Ayrıca oklüzal splintin günde bir kullanımının çok zor olması, bruksizm tedavisinde Botox kullanımına göre bir dezavantajdır. (Kaya & Ataoğlu, 2021)

KAYNAKÇA

Ahmad, S. A., Hasan, S., Saeed, S., Khan, A., & Khan, M. (2021). Low-level laser therapy in temporomandibular joint disordes: systematic review. *Journal of Medicine and Life, 14*(2), 148.

Awan, K. H., & Patil, S. (2015). The role of transcutaneous electrical nereve stimulation in the management of temporomandibular joint disorder. *J Contemp Dent Pract, 16*(12), 984-986.

Chisnoiu, A. M., Picos, A. M., Popa, S., Chisnoiu, P. D., Lascu, L., Picos, A., & Chisnoiu, R. (2015). Factors involved in the etiology of temporomandibular disordes-a literature review. *88*(4), 473.

Kaya, D. I., & Ataoğlu, H. (2021). *Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: A prospective and randomized clinical study.*

La Fleur, P., & Adams, A. (2021). *Botulinum Toxin for Temporomandibular Disordes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines.*

Liu, G. F., Gao, Z., Liu, Z. N., Yang, M., Zhang, S., & Tan, T. P. (2021). Effects of Warm Needle Acupuncture on Temporomandibular Joint Disordes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

MiernikA, M., & WieckiewiczE, W. (2015). *The basic conservative treatment of temporomandibular joint anterior disc displacement without reduction-review management.*

Okeson, J. P. (2019). *Management of temporomandibular disorders and occlusion-E-book.* Elsevier Health Sciences.

Saranya, B., Ahmed, J., Shenoy, N., Ongole, R., Sujir, N., & Natarajan, S. (2019). Comparison of transcutaneous electric nereve stimulation (TENS) and microcurrent nerve stimulation (MENS) in the management of masticatory muscle pain: a comparative study. *Pain Research and Management*.

Scrivani, S. J., Keith, D. A., & Kaban, L. B. (2008). Temporomandibular disordes. *359*(25), 2693-2705.

Türker, N., & Büyükkaplan, U. Ş. (2017). Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarında Splint Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 23*(3).

Wieckiewicz, M., Boening, K., Wiland, P., Shiau, Y. Y., & Paradowska-Stolarz, A. (2015). Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disordes. *The Journal of Headache And Pain, 16*(1), 71-80.

Xu, G. Z., Jia, J., Li, J. H., Wang, Z. Y., & Cao, D. Y. (2018). Low-level laser therapy for temporomandibular disordes: systematic review with meta-analysis. *Pain Research and Management*.

Yaltırık, M., Palancıoğlu, A., Turgut, C. T., & Koray, M. (tarih yok). Temporomandibular bozuklukların tedavileri. *7tepe Klinik Dergisi, 14*(1), 71-80.

Yapıcı Yavuz, G., Keskinrüzgar, A., Kaya, G. Ş., & Koparal, M. (2019). Temporomandibular Eklemin Redüksiyonsuz Disk Deplasmanında Konservatif Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Dişhekimliği Bilimleri Dergisi, 25*(2).

Zhang, C., Wu, J. Y., Deng, D. L., He, B. Y., Tao, Y., Niu, Y. M., & Deng, M. H. (2016). Efficacy of splint therapy for the management of temporomandibular disordes: a meta-analysis. *Oncotarget, 7*(51), 84043.

Bölüm 18

LOKAL ANESTEZİKLERİN SİSTEMİK TOKSİSİTESİ (LAST)

Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT[1]

1 Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT, Uzm. Dr.,Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID ID: 0000-0001-5013-0127

Lokal anestezikler tarihte ilk olarak Güney Amerika yerlileri tarafından kullanılan "Erythroxylon Coca" adlı bitki olarak karşımıza çıkmaktadır. 1860 yılında Dr. Albert Nieman koka bitkisinden ilk defa ''kokain'' alkaloidini elde etmeyi başarmıştır. Kokain lokal anestezik olarak ilk defa Dr. Carl Koller tarafından 1884 yılında göz ameliyatında kullanılmıştır. Nöroaksiyel anestezide lokal anestezikler ilk defa 1899 yılında Dr. August Bier tarafından spinal anestezi şeklinde kullanılmıştır Prokain 1904 yılında Dr. Einhorn tarafından ilk defa kullanılmıştır. Günümüzde birçok cerrahide kullanılan lidokain ise 1943 yılında kullanılmaya başlanmıştır. 1963 yılında bupivakain uzun etkili lokal anestezik olarak piyasaya sunulmuştur (1).

Lokal anestezik maddeler birçok cerrahi işlemde ve hasta muayene yöntemlerinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Sinirlerde uyarıların doğmasına ve uyarının sinir lifleri boyunca ilerlemesini bloke eden kimyasal maddelere lokal anestezik madde denilmektedir. Lokal anestezikler sinir liflerindeki uyarı iletimini geçici olarak bloke ederler. Özellikle anestezi ve analjezi elde etmek için yaygın bir şekilde kullanılmakla beraber verilen ilaç miktarına bağlı olarak duyusal, otonom ve motor blok yaparlar. Lokal anestezik maddelerin yağda çözünme, proteinlere bağlanma, çözünürlük katsayısı (pKa) gibi özelliklerinin yanısıra ilacın uygulandığı dokunun kitlesi, vaskülaritesi gibi özellikler hem istenilen etkinin sağlanmasına hem de toksisitenin oluşmasına etki eden faktörlerdir (2,3).

Lokal anestezikler sinir hücrelerinde sodyum (Na) kanallarını inhibe ederek uyarı iletimini azaltırlar. Aksonun çapı ve miyelinizasyon derecesi gibi anatomik özellikler lokal anesteziklerin duyarlılığını etkilemektedir. İnce lifler daha fazla duyarlı olurken kalın lifler ise daha az duyarlıdırlar (3).

Lokal anesteziklerin tümü yapısal olarak; aromatik hidrofobik halka, hidrofilik tersiyer amin grup ve ester ya da amidden oluşan ara zincir grup olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır. Aromatik halka lipid çözünülürlüğünü sağlayan parçadır. Lipid çözünülürlüğünün artması lokal anesteziğin gücünü ve etki süresini arttırmaktadır. Lipid çözünürlüğü sıralaması bupivakain-tetracain> lidokain-mepirakain>prokain olarak sayılabilir. Hidrofilik tersiyer amin parça ilacın hem suda hem de yağda çözünür halde kalmasını sağlamaktadır. Ester ya da amid parça ise aromatik halka ile hidrofilik amin parçalarını bağlayan ara zincir görevini üstlenmektedir. Ester ara zincirin kullanıldığı lokal anestezikler ester grubu, amid ara zincirinin kullanıldığı lokal anestezikler ise amid grubu olarak adlandırılmaktadır. Ester grubu için tipik örnek olarak prokain verilebilirken, amid grubu için ise tipik örnek olarak lidokain verilebilir (4).

Amid grubu lokal anestezikler karaciğerde metabolize olurlar, sistemik toksisiteleri ester grubuna göre daha fazladır, nadiren alerjik reaksiyona neden olurlar, ester grubuna göre daha stabil yapıya sahiptirler ve etki başlangıçları hızlıdır. Ester grubu lokal anestezikler ise plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilirler, amid grubuna göre daha fazla alerjik reaksiyon gösterirler, sistemik toksisiteleri amid grubuna göre daha azdır, daha az stabildir ve etki başlangıç hızları daha yavaştır (4).

Sinir hücrelerinin membranları daha çok lipoproteinden oluşmaktadır. Bu nedenle lokal anesteziklerin gücünü belirleyen en önemli özellik lipid çözünürlük oranıdır. Lipid çözünürlüğü lokal anesteziklerin aromatik parçası tarafından belirlenmektedir. Lokal anesteziklerin iyonizasyon sabiti olan pKa değeri lokal anesteziğin hangi formda olacağını belirlemektedir. pKa değeri; iyonize ve noniyonize ilaç fraksiyonlarının eşit olduğu pH değeridir. Bu değer anesteziklerin etki başlangıç hızını belirleyen faktörlerden biridir. Fizyolojik pH'ya yakın pKa değeri olan lokal anesteziklerin sinir hücrelerinin membrandan geçişi daha kolaydır, dolayısıyla da etkileri hızlı başlamaktadır. Lokal anesteziklerin pKa değerleri genellikle 8,0-9,0 arasında değişmektedir. Enfekte dokular daha asidik bir ortama sahip oldukları için lokal anesteziklerin suda çözünen formları artar ve dokuya girişleri azalır. Bu da lokal anesteziklerin etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır (5). Yine aynı şekilde lokal anesteziklere bikarbonat eklenmesiyle ortamın bazikleşmesi sağlanarak etkinliği artırılabilmektedir

Lokal anesteziklerin proteinlere bağlanma özellikleri etki sürelerini belirlemektedir. Proteine bağlanma oranı arttıkça sinir hücrelerinin membranlarındaki proteinlere daha fazla süre bağlı kalırlar ve etki süreleri o oranda artmış olur (5).

Lokal anesteziklerin farmakokinetikleri

Sistemik Absorpsiyon

Lokal anesteziklerin proteinlere bağlanma özelliği, lipid çözünürlüğü, solüsyonun pH'ı, uygulanılan bölgedeki damarlanma miktarı, birlikte verilen vazoaktif ilaçlar, lokal anesteziklerin absorpsiyon oranını ve hızını etkilemektedir. Lokal anestezikler genellikle mükoz membranlara uygulanır veya doku ve kompartmanlara enjekte edilirler. Mükoz membranlar zayıf bir bariyer oluşturduklarından etkisinin başlaması hızlıdır (6).

Lokal anestezikler ile birlikte verilen vazokonstriktor ajanlar lokal anesteziklere bağlı oluşan vazodilatasyonu tersine çevirerek sistemik absorpsiyonu azaltır, lokal anesteziklerin etkisini arttırırlar. Sistemik absorpsiyonun azalması aynı zamanda toksisiteyi de azaltmaktadır. Enjekte edilen bölge yüksek perfüzyona sahipse lokal anestezik ajanın alınımı daha hızlı gerçekleşmektedir (7).

Dağılım

Lokal anesteziklerin dağılımı, plazma proteinlerine bağlanma oranına, organ perfüzyonuna, organın kütlesine, doku/kan partisyon katsayısına göre değişiklik göstermektedir (8).

Metabolizma ve Atılım

Ester grubu lokal anestezikler çoğunlukla psödokolinesterazlar ile metabolize edilip suda çözünen aminoalkollere veya karboksilik aside dönüşürler. Allerjik reaksiyonlara sebep olabilen bu ürünler anestezik etki göstermektedirler. Bu ürünler suda çözülebildiği için çoğunlukla idrar ile atılmaktadır (8).

Amid grubu lokal anestezikler ise karaciğerde metabolize olurlar. Ester grubuna göre daha yavaş metabolize olurlar. Dolayısıyla karaciğer hastalıklarında bu grup lokal anesteziklerin yeteri kadar metabolize olamamaları sistemik toksisitelerinin artmasına sebep olacaktır (8).

Lokal Anestezik Ajanlarda Aranan Özellikler:

Hızlı etkili, uzun etki süreli, doku penetrasyonu iyi ve düşük yoğunlukta etkin olmalıdır. Sistemik toksisistesi düşük olmalı, irritan olmamalı, etkisi geri döndürülebilir olmalıdır.

Lokal Anesteziklerin Lokal Toksisitesi

Sinir Hasarı:

Lokal anestezikler yüksek dozlarda kullanıldıklarında kalıcı sinir hasarına neden olabilmektedir. Nörolojik bir hastalığının olması, lokal anestezikler ile birlikte verilen vazokonstrüktor maddeler sinir hasarı riskini arttıran faktörlerdir. Ayrıca lokal anestezikler spinal anestezi yapılan bazı hastalarda ‘’geçici nörolojik sendrom’’ adı verilen, alt ekstremitelerde ve kalça bölgesinde ağrı ve uyuşukluk ile karakterize duruma neden olabilmektedir. Bu durum genellikle 2-3 hafta içinde kendiliğinden düzelmektedir (9,10).

Miyotoksisite

Bupivakain başta olmak üzere lokal anesteziklerin tümü miyotoksik özellik göstermektedirler. Uygulanan bölgedeki kaslarda ağrı ve fonksiyon bozukluğu şeklinde görülebilmektedir. Lokal anesteziklerin yağda çözünürlüğü arttıkça miyotoksisite özelliği artmaktadır (11).

Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksisitesi

İlaçların yüksek dozlarda verilerek sistemik emilimlerinin artması veya yanlışlıkla intravenöz yoldan verilmesi sistemik dolaşıma hızla katılmalarına neden olarak sistemik toksisiteye yol açabilirler. Genellikle

periferik sinir bloğu ve epidural blok gibi yüksek hacimde ve konsatrasyonda lokal anestezik gerektiren girişimlerde meydana gelir. Kullanılan lokal anesteziğin dozu, konsantrasyonu ve gücü, ilaç verilen bölgenin damarlanması, ilaç ile birlikte verilen vazokonstrüktor maddeler sistemik emilimi ve toksisiteyi etkileyen faktörlerdir. Lokal anesteziklerin sistemik toksisitesi (LAST) özellikle santral sinir sistemi ve kardiovasküler sistemi etkilemektedir. Lokal anestezikler kan-beyin bariyerini geçebildikleri için santral sinir santral sinir sisteminde toksik etkilere neden olabilmektedirler (12). Kardivasküler sistem toksisitesi için santral sinir sistem toksisitesi oluşturan doza göre daha fazla lokal anestezik dozu gerekir. LAST sendromu için bilinen risk faktörleri; yaşlı veya çocuk hasta, karaciğer hastalıkları, düşük veya yüksek kardiyak output, kalp hastalıkları, gebelik, B-bloker, digoksin, kalsiyum antagonistleri, sitokrom P450 inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıdır.

Santral Sinir Sistemi Bulguları

Lokal anesteziklerin kanda hızlıca yüksek konsantrasyonlara ulaşması sonucunda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde önce eksitasyon fazı sonra inhibisyon fazı görülür. Eksitasyon fazında ajitasyon, sinirlilik, çok konuşma, huzursuzluk ve kötü şeylerin olacağı düşüncesi görülebilir. Santral sinir sistemi toksisitesine bağlı erken dönemde perioral uyuşma, metalik tat, dilde parestezi, baş dönmesi, nistagmus, tinnitus görülür. Geç dönemde bulanık görme, kas kasılmaları, bilinç kaybı görülür. İleri seviyelerde ise konvülziyon, solunum depresyonu ve koma görülebilir. Lokal anestezik ajanın sistemik olarak hızlı uygulanması bu belirtilerin çok kısa süreli görülmesine ya da hiç bu belirtiler olmaksızın ani ölüme neden olabilir(13).

Birtakım cerrahi işlemlerde lokal anestezikler ile birlikte sedasyon amacıyla benzodiazepinlerin verilmesi gerekebilmektedir. Verilen bu benzodiazepinler lokal anesteziklerin toksik belirtilerini maskeleyebilmektedir. Bu durumun farkında olunmalı, hasta ile sürekli iletişim halinde olup toksisitenin erken belirtilerini gözden kaçırmamak gerekmektedir. Bu yüzden sedasyon seviyesinin hastanın kooperasyonunu bozmayacak seviyelerde olması gerekir. Ayrıca sedasyon ile oluşabilecek arteriyel parsiyel karbondioksit basınç (PaCO2) artışı lokal anesteziklerin kan-beyin bariyerini geçişini kolaylaştırmaktadır. Bu yüzden bu tür cerrahi işlemler sırasında hastanın yeterli oksijenizasyonu sağlanarak PaCO2 artışının engellenmesi önemlidir (13).

Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Lokal anesteziklerin yüksek dozda verilmesi ile kalp ve damarların düz kaslarının etkilenmesi sonucu kardiyovasküler sistem toksisitesi ortaya çıkabilmektedir. Erken dönemde eksitasyon bulguları olarak hiper-

tansiyon ve taşikardi görülebilir. Geç dönemde, ilaçların kandaki düzeyi artmasıyla inhibisyon bulguları olarak bradikardi, hipotansiyon, kalp bloğu ve diğer aritmiler, kardiyak arrest görülebilir. Miyokardiyumdaki voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu kardiovasküler sistemin ana mekanizmasını oluşturmaktadır. Sodyum kanallarının inhibisyonu ayrıca QRS süresi, PR intervali ve iletim süresinin uzamasına, kalp pili foknsiyonunun bozulmasına neden olur (14,15).

Solunum Sistemi Bulguları

Lokal anestezikler hipoksiye karşı oluşan reaksiyonu bloke edebilir, bronş düz kaslarında gevşemeye yol açabilirler (16).

Allerjik Reaksiyonlar

Lokal anesteziklere bağlı nadiren de olsa alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Çoğunlukla ester grubu lokal anesteziklere karşı gelişir, amid grubuna karşı alerji gelişmesi daha nadir görülür (17).

Kas İskelet Sistemi Bulguları

Lokal anestezikler kas hücrelerinde protein sentezini inhibe ederek miyotoksisiteye neden olabilmektedirler. Miyotosisiteye bağlı olarak kaslarda ödem ve nekroz meydana gelir (18).

Hematolojik Sistem Bulguları

Lokal anesteziklerden bazıları koagülasyonu baskılayarak ve fibrinolizi artırarak kanama diyatezine sebep olabilirler. Yüksek doz prilokain methemoglobinemiye neden olabilir. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini methemoglobin sola kaydırarak dokulara oksijen dağılımını önler. Bu etki açığa çıkan methemoglobin konsatrasyonu ile ilişkilidir ve geri dönüştürülebilir. İntravenöz metilen mavisi verilerek geri dönüşüm hızlandırılabilir (19).

Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi (LAST) Tedavisi

LAST'ın en iyi tedavisi oluşmasına neden olabilecek faktörleri ortadan kaldırmaktır. Yapılan cerrahi işlemlerin büyüklüğüne veya uygulanan ilacın özelliklerine bakılmaksızın her hastada LAST gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı resüsitasyon ilaçları ve donanımı hazır bulundurulmalıdır. Hastalar monitorize edilmeli ve yeterli oksijenizasyon sağlanmalıdır. Hastalara oluşabilecek durumlar hakkında bilgi verilerek, hastalar ile sürekli iletişim halinde olunmalıdır. Özellikle sedasyon seviyesini hasta kooperasyonunu bozmayacak seviyede ayarlayarak LAST'ın erken belirtilerinin sedasyon ile baskılanması engellenmelidir. Lokal anestezikler yavaş uygulanmalı, enjektör iğnesinin damar içinde olmadığından emin olunmalıdır. Ultrasonografi eşiğinde kateter yerleştirilmesi, negatif kateter aspirasyonu, test dozu uygulaması, kademeli ilaç enjeksiyonları ve klavuz yönergeleri doğrultusunda hareket edilmelidir. (18,20).

Hastaya temel yaşam desteği sağlanması, havayolu kontrolü ve solunumun desteklenmesi temel tedavi prensipleridir. Nöbetleri durdurmak amacıyla intravenöz benzodiazepinler veya propofol uygulanabilir. İntravenöz anestezik uygulamalarının solunumu deprese etmesi durumunda asidoz gelişebilir bu ise ventriküler aritmiye ve iletim bozukluklarına yol açabilir ayrıca serbest lokal anestezik ilaç konsatrasyonunu artırır (21,22).

Lipid EmülsiyonTedavisi

Lokal anesteziklere bağlı gelişen toksisitede bilinen klasik toksikasyon tedavilerinin yanı sıra intralipid tedavisi yeni ve etkili bir yöntem olarak uygulanmaktadır. İntravenöz verilen lipidler dolaşımdaki lokal anestezikleri bağlayarak serbest lokal anesteziklerin seviyesini düşürmektedir (23,24).

70 kilogramın üzerindeki hastalar için, hızlı bir 100 mL bolus %20 lipid emülsiyonu ve ardından 15 ila 20 dakikalık bir 200-250 mL infüzyon daha önerilir. 70 kilogramın altındaki hastalar için, hızlı 1,5 mL/kg (ideal vücut ağırlığı) 2-3 dakikada bolus %20 lipid emülsiyonu ve ardından 0,25 mL/kg/dakika infüzyon başlanmalıdır. Hasta hala unstabil ise aynı dozda, iki kat infüzyon hızı ile iki kez bolus infüzyon yinelenmelidir. Doz limitine (12 ml/kg) dikkat edilmelidir (25).

İngiltere ve İrlanda Anestezi Uzmanları Derneği önerisi ise %20 lipit emülsiyonu için başlangıç tedavi olarak 1 dakika süresince 1,5 ml/kg dozda intravenöz bolus infüzyon uygulanmasıdır. Ardından 15 ml/kg/saat dozunda lipit infüzyonu önerilir. Lipit tedavisi yapılırken kardiyopulmoner resüsitasyona devam edilmelidir. Spontan dolaşımın geri dönmemesi durumunda 1,5 ml/kg' lık ilave doz 5 dakika aralıklarla verilebilir, infüzyon hızı 30 ml/kg/saat şeklinde yükseltilmelidir. Uzamış resüsitasyonlarda kardiyopulmoner bypass düşünülmelidir (26,27).

İntravenöz lipit emülsiyon tedavisi allerjik reaksiyonlara neden olabilir, kandida enfeksiyonu riskini artırır, değişik inflamatuar yanıtlara neden olabilir. Uygulaması sırasında yağ embolileri ve tromboflebit gelişebilir (28).

KAYNAKLAR

Heavner J. E. (2007). Local anesthetics. *Current opinion in anaesthesiology*, *20*(4), 336–342. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3281c10a08

Becker, D. E., & Reed, K. L. (2012). Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress*, *59*(2), 90–103. https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90

Odedra, D., & Lyons, G. (2010). Local anaesthetic toxicity. *Current anaesthesia & critical care*, *21*(1), 52-54.

Moore, P. A., & Hersh, E. V. (2010). Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dental clinics of North America*, *54*(4), 587–599. https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.015

Borgeat, A., & Aguirre, J. (2010). Update on local anesthetics. *Current opinion in anaesthesiology*, *23*(4), 466–471. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328339eef2

Morrison, L. M., Emanuelsson, B. M., McClure, J. H., Pollok, A. J., McKeown, D. W., Brockway, M., Jozwiak, H., & Wildsmith, J. A. (1994). Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine. *British journal of anaesthesia*, *72*(2), 164–169. https://doi.org/10.1093/bja/72.2.164

Sinnott, C. J., Cogswell III, L. P., Johnson, A., & Strichartz, G. R. (2003). On the mechanism by which epinephrine potentiates lidocaine's peripheral nerve block. *Anesthesiology*, *98*(1), 181–188. https://doi.org/10.1097/00000542-200301000-00028

Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, D. C. (2021).Local Anesthetics. Morgan & Mikhail's Lange Clinical Anesthesiology. 6th Edition. Chapter 16 ed.

Hogan Q. H. (2008). Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia. *Regional anesthesia and pain medicine*, *33*(5), 435–441. https://doi.org/10.1016/j.rapm.2008.03.002

Zaric, D., & Pace, N. L. (2009). Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003006. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003006.pub3

Rakhi, V., Kaushal, S., & Singh, S. (2021). Measurement of bupivacaine induced myotoxicity in interfascial plane blocks: A randomised controlled trial. *Indian journal of anaesthesia*, *65*(12), 886–891. https://doi.org/10.4103/ija.ija_848_21

Drasner K. (2010). Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Regional anesthesia and pain medicine*, *35*(2), 162–166. https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3181d2306c

Dillane, D., & Finucane, B. T. (2010). Local anesthetic systemic toxicity. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, *57*(4), 368–380. https://doi.org/10.1007/s12630-010-9275-7

Mahajan, A., & Derian, A. (2022). Local Anesthetic Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Butterworth J. F., 4th (2010). Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Regional anesthesia and pain medicine*, *35*(2), 167–176. https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181d231b9

Adamzik, M., Groeben, H., Farahani, R., Lehmann, N., & Peters, J. (2007). Intravenous lidocaine after tracheal intubation mitigates bronchoconstriction in patients with asthma. *Anesthesia and analgesia*, *104*(1), 168–172. https://doi.org/10.1213/01.ane.0000247884.94119.d5

Ring, J., Franz, R., & Brockow, K. (2010). Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chemical immunology and allergy*, *95*, 190–200. https://doi.org/10.1159/000315952

BAYRAM, A. Lokal Anestezik Toksisitesi. *Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi*, *1*(özel sayı), 23-27.

Kocamanoğlu, İ. S., & Sarihasan, B. (2007). Lokal Anestezikler: Yeni Bir Lokal Anestezik Levobupivakain. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, *24*(1), 27-36.

Mulroy, M. F., Norris, M. C., & Liu, S. S. (1997). Safety steps for epidural injection of local anesthetics: review of the literature and recommendations. *Anesthesia and analgesia*, *85*(6), 1346–1356. https://doi.org/10.1097/00000539-199712000-00030

Weinberg G. L. (2002). Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Regional anesthesia and pain medicine*, *27*(6), 568–575. https://doi.org/10.1053/rapm.2002.37126

Brull S. J. (2008). Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesthesia and analgesia*, *106*(5), 1337–1339. https://doi.org/10.1213/01.ane.0b013e31816b9415

Zausig, Y. A., Graf, B. M., & Zink, W. (2009). Is it "lipid sink," hemodilution, or both?. *Critical care medicine*, *37*(10), 2863. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b3a168

Weinberg, G. L., Ripper, R., Murphy, P., Edelman, L. B., Hoffman, W., Strichartz, G., & Feinstein, D. L. (2006). Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Regional anesthesia and pain medicine*, *31*(4), 296–303. https://doi.org/10.1016/j.rapm.2005.02.011

Sepulveda, E. A., & Pak, A. (2022). Lipid Emulsion Therapy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. (2010). Management of severe local anaesthetic toxicity. *AAGBI Safety Guideline. London: AAGBI*.

Moitra, V. K., Gabrielli, A., Maccioli, G. A., & O'Connor, M. F. (2012). Anesthesia advanced circulatory life support. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, *59*(6), 586–603. https://doi.org/10.1007/s12630-012-9699-3

Morau, D., & Ahern, S. (2010). Management of local anesthetic toxicity. *International anesthesiology clinics*, *48*(4), 117–140. https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e3181faa464

Bölüm 19

SÜRDÜRÜLEBİLİR GIDA VE GELECEĞİN POTANSİYEL BESİNLERİ

Mehmet Ali TEMİZ[1]

Emine OKUMUŞ[2]

1 Doç. Dr. Mehmet Ali TEMİZ, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Karaman. ORCID: 0000-0002-4680-3023

2 Arş. Gör. Dr. Emine OKUMUŞ: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Van. ORCID: 0000-0001-5266-8633

Dünya genelinde karbonhidrat ve yağ içerikli ürünlere ulaşım nispeten daha kolay olmakla birlikte protein kaynaklarına ulaşım kısıtlı ve daha zordur. Proteinler, canlılarda hücrelerin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Ayrıca pek çok fizyolojik ve biyokimyasal işleyişin sürdürülmesi için elzemdir. Dünya Gıda Güvenliği ve Beslenme Raporu'na göre 2020 yılında dünya üzerinde 2 milyar 300 milyondan fazla insan asgari besin ihtiyacını karşılayamamakta ve ortalama 768 milyon kişi ise açlıkla mücadele etmektedir (FAO ve ark., 2021). Açlıkla mücadelede ve yeterli beslenmede son derece önemli olan protein kaynakları ve diğer besin öğeleri ulaşılabilir olmalıdır. Aksi takdirde büyüme, gelişme ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi süreci zorlaşır. Bununla birlikte, dünya çapında yaklaşık bir milyar insan yetersiz protein alımına sahiptir. 5 yaş altı çocuklar arasındaki ölümlerin yaklaşık % 45'i yetersiz beslenme ile ilgili olup bu durum daha çok düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir (WHO, 2021).

Malthus hipotezine göre tarım alanları aritmetik, nüfus geometrik artmaktadır. Bu durum, kısa süreler sonra gıda talebinin karşılanamamasına, beslenmede adaletsizliklere ve beslenme bozukluklarına sebep olacaktır. Besin yetersizliği ile mücadelede ise gıda üretiminin artırılmasına yönelik en önemli engellerden biri küresel ısınma ve iklim değişikliğidir. İklim değişikliklerine bağlı olarak meydana gelen kuraklıklar, seller, toprağın verimsizleşmesi, kullanılabilir suyun azalması ve topraktaki tuz oranının artması gibi nedenlerle gıda üretiminin geleceği tehdit altına girmektedir. İklim değişikliğinin günümüzde geri döndürülemez bir süreç olması nedeniyle bu sürece uyum kavramı son derece önemli hale gelmektedir.

İklim değişikliği ile mücadelede yeme-içme alışkanlıklarının da bireysel olarak değiştirilmesi gerekmekte ve daha sürdürülebilir gıdalarla beslenme gibi alternatif yolların aranmasını zorunlu kılmaktadır (Poore ve Nemecek, 2018). Diyet değişikliği ile bahsedilen süreç, gıda tüketiminin gerek kalori gerekse protein ihtiyacının karşılanması açısından hayvansal kaynaklardan bitkisel ve alternatif ürünlere kaydırılmasıdır. Çünkü, hayvansal gıdaların üretiminde birim kalori başına su tüketimi ve sera gazı salımı bitkisel gıdaların üretimine kıyasla oldukça fazladır. Bu nedenle, iklim değişikliklerine dirençli sürdürülebilir tarım uygulamaları ile üretilen yüksek besin içeriği, enerji ve lif yönünden zengin alternatif ürünlerin yetiştirilmesi/üretilmesi, gelecekte insanlığın protein gereksinimini karşılayabilir ve küresel anlamda insanlığı kurtarabilir. Bu yüzden gelecekte insanlığın protein ihtiyacını hayvansal gıdaların yanında daha çok alternatif bitkisel ve tek hücre proteinlerinden sağlanması kuvvetle muhtemeldir. Ayrıca yenilenebilir ve sürdürülebilir enerji ile üretilmeleri, aynı zamanda sera gazı emisyonları için fayda sunabilirler. Besin biyoyararlanımı ve sindirilebilirliği, gıda güvenliği, üretim maliyetleri ve tüketi-

ci kabulü hakkında daha fazla araştırma, gelecekteki diyetlerde ana gıda kaynaklarının rollerini belirleyecektir.

Geleceğin sürdürülebilir besinleri olma konusunda yüksek potansiyel gösteren başlıca gıdalar:

- ✓ Spirulina *(Spirulina platensis)*
- ✓ *Klorella* (*Chlorella vulgaris*)
- ✓ *Fusarium venenatum*
- ✓ Kinoa *(Chenopodium quinoa* Willd.*)*
- ✓ Kernza *(Thinopyrum intermedium)*
- ✓ Tef (*Eragrostis tef* [Zucc.] Trotter)
- ✓ Yabani pirinç (*Zizania aquatica* L.)
- ✓ Fonio (*Digitaria exilis*)
- ✓ Deniz yosunu (*Fucus vesiculosus* L.)
- ✓ Deniz börülcesi *(Salicornia europaea* L.)
- ✓ Maca (*Lepidium meyenii* Walp.)
- ✓ Hayat ağacı (*Moringa oleifera)*
- ✓ Baobab meyvesi (*Adansonia grandidieri*)

1. Spirulina (*Spirulina platensis*)

Spirulina platensis dalsız, sarmal, ipliksi bir siyanobakter mavi-yeşil mikroalgdir (Şekil 1). Sıcak bölgelerde yüksek alkali sularda doğal olarak yetişmektedir. Spirulina'nın gıda olarak çok uzun bir kullanım geçmişi vardır. Aztek uygarlığı sırasında 1000 yıldan fazla bir süredir Meksikalılar tarafından geleneksel olarak kullanıldığına dair çeşitli raporlar bulunmaktadır (Belay ve ark., 1993). 1960'ların ortalarında tekrar keşfedilmiştir ve çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Spirulina dünyada 1990'larda ticari olarak üretilip satışı yapılmasına rağmen ülkemizde yeni yeni tanınmakta ve satışı yapılmaktadır. Günümüzde bu organizma, bir gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır. Spirulina hap, kapsül ve toz şeklinde pazarlanmakta veya kek, bisküvi, noodle, sağlıklı içecekler vb. çeşitli gıda türlerinin içeriğine dâhil edilmektedir. Çeşitli ülkeler, üretim ve kullanımı için stratejik programlar geliştirmektedir. Yüksek protein içeriği (% 65), esansiyel yağlar, mineraller ve B12 gibi önemli vitaminleri içermesi sayesinde önemli besinsel değere sahiptir (Bensehaila ve ark., 2015). Kuru ağırlıktaki yüksek protein içeriği mikroorganizmalar için oldukça beklenilen bir oran olmasına rağmen soya gibi bitkisel ürünlerde bu oran sadece % 35'lere ulaşabilmektedir. Diğer taraftan bitkisel proteinlere göre Spiru-

lina, esansiyel amino asitler bakımından daha dengeli bir içeriğe sahiptir. Ayrıca selüloz hücre duvarına sahip değildir ve içerdiği protein saf kazein (% 95.1) ile karşılaştırıldığında, yüksek sindirilme kapasitesi sayesinde (% 83-90) biyoyararlanımı oldukça fazladır. Tüketmek için pişirme gibi ön işlemlere ihtiyaç duyulmadığından vitaminler gibi yüksek değerdeki içeriklerin korunmasında avantaja sahiptir (Hoseini ve ark., 2013). Spirulina'nın sahip olduğu bu özelliklerinden dolayı günümüzde giderek artan protein ve besin ihtiyacına katkı sağlayabilir.

Şekil 1. Spirulina platensis tozu

2. *Klorella* (*Chlorella vulgaris*)

Chlorella vulgaris tıpkı *Spirulina* gibi mavi-yeşil bir mikroalgdir (Şekil 2). *Klorella*, Aztekler ve Mezoamerikanlar gibi yerlilerin önemli besin kaynağı olmakla birlikte kıtlık zamanlarında hayatta kalmak için de tüketilmiştir (Görs ve ark., 2001). *Klorella* ve *Spirulina* gibi mikroalgler fosil yakıtların yerine sürdürülebilir enerji kaynakları için bir alternatiftir. Aynı zamanda küresel ısınmaya karşı su kaynaklarında karbondioksitin tutularak fotosentez yoluyla oksijen üretimi sayesinde, doğanın sürdürülebilir olmasına da katkı sağlamaktadır. Ayrıca proteinler, karbonhidratlar, vitaminler ve mineraller gibi insanlığın fizyolojik ihtiyacı olan besin kaynağı olmaları nedeniyle de büyük bir öneme sahiptir. Mikroalgler hem tatlı hem de deniz suyunda ve ayrıca donmuş İskandinav topraklarından Sahra'nın sıcak çöl topraklarına kadar dünyadaki hemen hemen her çevresel koşulunda yetişebilmektedir (Safi ve ark., 2014). Tüm bunların yanında herhangi bir tarım arazisine ihtiyaç duymaması ve üretim için ormansızlaşmaya neden olmaması büyük bir avantajdır (Singh ve ark., 2011). *Klorella*, kuru ağırlıkta kaliteli aminoasit profili, % 42-58 protein içeriği ve nişasta gibi kompleks karbonhidratlara sahip olması nedeniyle çok kullanışlı bir besindir. Optimal büyüme koşulları sırasında *C. vulgaris*, kuru ağırlık olarak % 5-40 lipid içeriğine ulaşabilir. Genel olarak lipid içeriği glikolipidler, mumlar, hidrokarbonlar, fosfolipitler ve az miktarda serbest yağ asitlerinden oluşmaktadır (Hu ve ark., 2008). Diğer taraftan

son zamanlardaki tıbbi araştırmalarda çeşitli terapötik etkileri olduğu rapor edilmiştir. Bunlar arasında bağışıklık düzenleyici ve kanser önleyici özelliklere sahip olduğu (Singh ve ark., 1999); hematopoez (Queiroz ve ark., 2012); kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi yaşa bağlı hastalıklara karşı koruma sağlayabileceği ve ateroskleroz riskini azaltabileceği (Fallah ve ark., 2018) çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Hem üretimsel avantajları hem de besinsel ve tıbbi olarak pek çok faydaları bulunan *Klorella*'nın gelecekte çeşitli alanlarda daha sürdürülebilir bir potansiyele sahip olduğu öngörülmektedir.

Şekil 2. Chlorella vulgaris tozu

3. *Fusarium venenatum*

Fusarium venenatum, Fusarium cinsine ait filamentli bir mikrofungustur (Şekil 3). *Fusarium venenatum* A3/5 ilk olarak 1960'ların sonlarında İngiliz şirketi Rank Hovis McDougall tarafından insan tüketimi için potansiyel bir protein kaynağı olarak araştırılmıştır. Karbonhidratı, yüksek mikoproteine dönüştürebilen *Fusarium venenatum*, 12 yıllık yoğun araştırmalardan sonra 1985 yılında Birleşik Krallık Tarım, Balıkçılık ve Gıda Bakanlığı tarafından gıda olarak satılmak üzere onaylanmıştır (Wiebe, 2002). Suşlarından biri vegan/vejeteryan ürünler için et yerine ikame olarak geçen ticari bir mikoprotein olan Quorn^{TM} üretiminde kullanılmaktadır. Mikoprotein, protein ve lif bakımından yüksek, enerji ve doymuş yağ bakımından düşük, trans yağ ve kolesterol içermeyen bir besindir. Mikoprotein, bazı hayvansal olmayan protein kaynaklarından daha düşük enerjiye sahip olması açısından avantajlıdır. Ayrıca mikoproteindeki protein seviyeleri ise pişmiş tavuk etine benzerdir. Çeşitli hücre kültürü ortamlarında çok hızlı bir şekilde büyüyerek kuru ağırlık olarak %43-85 arasında yüksek protein içeriğine sahip ürün elde edilebilmektedir. Şu anda Marlow Foods tarafından her biri saatte 2 ton mikoprotein üretebilen 150.000 litrelik üç silindirik fermenter tankta *Fusarium venenatum* üretilmektedir (Derbyshire ve Ayoob, 2019). Kolesterol içermemesi sebebiyle yüksek kolesterole sahip kişilerde mikoprotein tüketiminin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve total kolesterolün düşürülmesine katkı sağladığı rapor edilmiştir (Ruxton ve McMillan, 2010). Aşırı kilolu bireylerde mikoprotein tüketiminin tavuk eti ile karşılaştırıldığında enerji alımını

ve insülin salınımını azalttığı belirtilmiştir. Aynı zamanda mikoproteinin muhtemelen daha fazla lif içermesinden dolayı doygunluk hissinde daha avantajlı olduğu ifade edilmiştir (Bottin ve ark., 2016). *Fusarium venenatum* mikoproteini, silindirik tanklarda basit kültür ortamlarında görece olarak kolay üretiminin olması, besinsel olarak kaliteli içeriğe sahip olması, tekstürünün et yerine ikame olabilecek kadar yakın olması ve çevresel faktörlerinde ekolojik olması göz önüne alındığında sürdürülebilirlik anlamında gelecek için avantajlı bir besin olabilir.

Şekil 3. Fusarium venenatum kullanılarak üretilen mikoprotein

4. Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.)

Chenopodium quinoa, Güney Amerika'da yüzyıllardır kullanılan ve günümüzde dünyanın farklı yerlerinde yetiştirilmekte olan Ande kökenli bir yalancı tahıldır (Şekil 4). Az tanınan bir bitki olmasına rağmen, diğer tahıllara kıyasla çok daha besleyici özellikler taşıması sayesinde tüketimi dünya genelinde giderek artmaktadır. Kimyasal yapısı, protein (%12.9), lif (7%-9.7%), saponinler, fitosteroller, fenolikler ve biyoaktif peptitler dâhil fitokimyasallar açısından zengindir (Vilcacundo ve Hernández-Ledesma, 2017). Kinoanın yağ içeriği (%7), mısır (% 4.7) ve diğer tahıllardan daha yüksektir ancak soya fasulyesinden (% 19.0) daha düşüktür. Kimyasal yapısı makarnalık buğday, beyaz pirinç ve sarı mısır tanelerine kıyasla daha yüksek miktarda toplam protein, kalsiyum, demir, magnezyum, riboflavin, betain, β-karoten, tokoferol ve çoklu doymamış yağ asitlerine sahiptir (USDA, 2015). Bu bileşikler, kanser, alerji, enflamatuar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi rahatsızlıkların önlenmesi ile ilgili olan *in vitro* antioksidan kapasitesinden sorumludur (Tang ve ark., 2015).

Kinoa'nın yüksek besin değeri, terapötik özellikleri ve glütensiz içeriği sayesinde başta çocuklar, yaşlılar, yüksek performanslı sporcular, laktoz intoleransı olan kişiler, osteoporoza yatkın kadınlar olmak üzere anemi, şeker hastalığı, dislipidemi, obezite ve çölyak hastalığı gibi yüksek risk grubundaki tüketicilerde fayda sağlayabilmektedir (Vega-Galvez ve ark., 2010). Bu özellikleri yapısında bulunan fitokimyasalların varlığı ile

ilgili olduğu düşünülmekte ve bu nedenle Kinoa insan beslenmesinde diğer gıdalara göre büyük bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca Kinoa'nın kurak iklimler için son derece elverişli bir tahıl türü olması ve yetiştirilmesinde günümüzün en büyük sorunu olan küresel ısınma, su ihtiyacı ve iklim değişikliklerine uyumu sayesinde, tarımı giderek artmakta ve geleceğin besini olma konusunda yüksek potansiyel göstermektedir.

Şekil 4. Chenopodium quinoa tohumları

5. Kernza (*Thinopyrum intermedium*)

Kernza® tahılı, *Thinopyrum intermedium* türü buğday çiminden elde edilen çok yıllık bir buğday çimidir (Şekil 5). Land enstitüsü tarafından geliştirilen Kernza için yazar Patrick J. Kiger (2020) "dünyayı beslemek isteyen çevre dostu buğday mahsulü" ifadelerini kullanmaktadır. Tarımsal üretim faaliyetleri atmosfer emisyonlarının dörtte birini oluşturmaktadır ve bunun yarısı kadarı buğday, mısır ve soya fasulyesi gibi mahsulleri yetiştirmek için toprağın işlenmesinde salınmaktadır. Tarımın zararlı çevresel etkilerini azaltmada Kernza umut verici bir yenilik olarak görülmektedir. Çünkü bilinen bazı tahılların aksine, Kernza, her yıl yeniden ekilmesi gerekmeyen bitkilerden üretilen çok yıllık bir tahıldır. Bu nedenle her yıl toprak işlemeyi gerektirmemektedir (Oliveira ve ark., 2020). Ayrıca Kernza, toprağa 3 metreden fazla ulaşan ve atmosferik karbonu ayırmaya veya yakalamaya yardımcı olabilecek derin bir kök sistemine sahiptir. Bu kök sistemi muhtemelen onu bazı bölgelerde iklim değişikliğine bağlı kuraklığın etkisine karşı daha dirençli hale getirebilir. Diğer taraftan, toprak erozyonunu, gübre kullanımını ve enerji gereksinimlerini azaltır. Tahıl hasat edildikten sonra, Kernza ile ekilen tarlalar hayvancılık için de kullanılabilmektedir (Oliveira ve ark., 2018). Ayrıca üretimi ve tüketimi iklim değişikliği ve tarımsal su kirliliğine yönelik sorunların çözümünü destekler ve yeni, lezzetli ve protein miktarı yüksek bir besin potansiyeli gösterir.

Buğday veya arpada yaklaşık % 9-15 protein içeriği mevcuttur. Kernza, buğday veya arpadan önemli miktarda daha yüksek (% 17-19) protein

içerir. Bununla birlikte Kernza diğer geleneksel tahıllara benzer (yaklaşık % 67) karbonhidrat içeriğine sahiptir. Ancak buğdayda bulunan % 65 nişasta oranından çok daha düşük (% 45-50) nişasta içerir (Tyl ve Ismail, 2019). Ayrıca, alternatif bitkisel kökenli protein ve karbonhidrat kaynakları bakımından benzer özelliklere sahip olmasının yanında daha az glüten içermesi açısından da avantajlıdır.

Kernza, tatlı ve ceviz aromasında lezzetli bir tada sahiptir. Hem yemek yapımında hem de ekmek, kahvaltılık gevrek ve atıştırmalıkların içeriğine eklenerek lezzetli bir birleşim olarak kullanılabilmektedir. Kernza protein, antioksidan ve lif bakımından buğdaydan çok daha yüksek bir tam tahıldır (DeHaan ve Ismail, 2017). Kernza'nın tahıl ve un olarak ticari satışı yapılmaktadır. Ayrıca daha yüksek protein içermesinden ve tatlı ve aromatik lezzetinden dolayı da malt yapımı için avantajlı bir alternatif ürün haline gelmiştir. Genel olarak bakıldığında Kernza diğer geleneksel tahılların aksine sürdürülebilir tarım bakımından pek çok avantaja sahiptir.

Şekil 5. Thinopyrum intermedium tohumu

6. Tef (*Eragrostis tef* [Zucc.] Trotter)

Tef (*Eragrostis tef* (Zucc.) Trotter), Poaceae familyasına ait Afrika'ya özgü önemli bir gıdadır. Kuraklık veya su basması gibi zorlu çevresel koşullara karşı önemli ölçüde direnç gösteren bir bitkidir (Şekil 6). Bu kuraklık toleransı, su mevcudiyetinin azaldığı küresel iklim değişikliği senaryosunda insan ve hayvan gıdaları için iyi bir aday olarak Tef'e olan ilginin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, diğer tahıllardan farklı olarak, tef tohumu depolama sırasında yabani otlara ve diğer zararlılara karşı daha dayanıklıdır (Assefa ve ark., 2015).

Şekil 6. Tef (Eragrostis tef [Zucc.] Trotter) bitkisi ve tohumları

Tef taneleri önemli bir vitamin ve mineral kaynağıdır, lif açısından da zengindir (Tablo 1). Çok küçük tane boyutu nedeniyle tam tahıl olma özelliği göstermektedir. Ayrıca yapısında fitosteroller ve fenolik bileşikler gibi zengin çeşitlilikte biyoaktif bileşikler bulunmaktadır (Ravisankar ve ark., 2018). Tef gibi alternatif tahıllar, yüksek besin değerleri, antioksidan ve radikal süpürücü aktiviteleri nedeniyle, tahıl bazlı fonksiyonel gıdaların üretiminde bir bileşen olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bir dizi gıdaya, özellikle de ekmek, ekşi hamur, kurabiye, makarna ve diğer ekstrüde ürünler gibi glütensiz ürünlere dahil edilmekte ve böylece düşük glisemik indeks ile besin kalitelerini artırmaktadır.

Tablo 1. *Tef (Eragrostis tef [Zucc.] Trotter) kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (USDA, 2017)*

Eragrostis tef [Zucc.] Trotter	Bileşim	Mineral madde	mg/100g
Lipid (g/100g)	2.38	Fosfor (P)	429
Protein (g/100g)	13.3	Potasyum (K)	427
Karbonhidrat (g/100g)	73.13	Kalsiyum (Ca)	180
Lif (g/100g)	8	Magnezyum (Mg)	184
A vitamini (IU)	9	Sodyum (Na)	12
E vitamini (mg/100g)	0.08	Çinko (Zn)	3.63
K vitamini (µg/100 g)	1.9	Demir (Fe)	7.63

Tef'in eşsiz kimyasal bileşimi ve tam tahıl formunun bir sonucu olarak, tüketimi ile bir dizi sağlık yararı ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Tef'in *in vitro* anti-oksidatif aktiviteler gösterdiği, insan vücudundaki hemoglobin seviyesini iyileştirebildiği, sıtmayı, anemi ve diyabet insidansını önlemeye yardımcı olabildiği rapor edilmiştir (Gebremariam ve ark., 2014; Salawu ve ark., 2014). Bu tür sağlık etkileri nedeniyle, Tef bazlı yiyecek/içecek ürünleri üretmek için yapılan çalışmaların sayısı her geçen gün artış göstermektedir.

7. Yabani pirinç (*Zizania aquatica* L.)

Güney yabani pirinci olarak da bilinen *Z. aquatica*, Kuzey Amerika'nın Büyük Göller bölgesinde yetişen bir tahıldır (Şekil 7). Glütensizdir ve insan tüketimi için güvenlidir. Kimyasal yapısı yağ açısından zayıf olmasına rağmen mineraller, vitaminler, protein, nişasta ve diyet lifi açısından zengindir (Tablo 2). Ayrıca antioksidan özellikleri bulunan fitokimyasallar (özellikle ferulik, *p*-kumarik ve vanilik asitler), esansiyel yağ asitleri (linoleik asit ve α-linolenik asit) ve γ-oryzanol gibi nutrasötikler açısından iyi bir kaynaktır (Qiu ve ark., 2009). Yabani pirincin yapısında bulunan yüksek değerli fitokimyasallar, kardiyovasküler hastalık, tip II diyabetin tedavisi ve bazı kanser türlerinde riski azaltmaktadır. Bu tıbbi özellikleri sayesinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tam tahıl olarak kabul edilmektedir (Okarter ve Liu, 2010).

Şekil 7. Yabani pirinç (Zizania aquatica L.)

Tablo 2. *Zizania aquatica L. kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (Zhai ve ark., 2001; Qiu ve ark., 2009)*

Zizania aquatica L.	Bileşim	Mineral madde	mg/100 g
Lipid (g/100g)	0.72-0.94	Fosfor (P)	295.46-384.73
Protein (g/100g)	13.03-13.24	Potasyum (K)	237.48-244.91
Lif (g/100g)	1.15-1.24	Kalsiyum (Ca)	21.96-22.81
Karbonhidrat (g/100g)	74.25-74.29	Magnezyum (Mg)	110.90-119.14
TPC (mg GAE/kg)	419-588	Sodyum (Na)	5.75-5.86
Tiyamin (B_1)(mg/100g)	0.36-0.50	Çinko (Zn)	2.51-2.83
Riboflavin (B_2)(mg/100g)	0.20	Bakır (Cu)	0.34-0.41
E vitamini (mg/100g)	0.20	Demir (Fe)	1.53-1.60

Geleneksel büyük ölçekli pirinç tüketiminin yanı sıra, dünyanın bazı bölgelerinde yabani pirincin özel bir gıda olarak kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. Özellikle Kuzey Amerika'daki süpermarketlerde ve restoranlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Bunu yanı sıra yabani pirin-

cin çorbalar, et yemekleri, kahvaltılık gevrekler, kekler ve kurabiyeler gibi çeşitli yiyeceklerde de bileşen olarak kullanımının artması sağlanmaktadır (Przybylski ve ark., 2009). Yüksek değerli bileşenler ve fonksiyonel biyoaktif maddeler için iyi bir kaynak olmasına rağmen yabani pirincin insan beslenmesindeki önemini ortaya koyan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

8. Fonio (*Digitaria exilis*)

Fonio, aç pirinç veya Acha olarak da adlandırılan *Digitaria exilis*, Afrika'nın en eski tahılı olarak bilinmektedir (Şekil 8). Özellikle yoksul nüfus için ekonomik, sağlıklı bir besin olarak salata, güveç, yulaf lapası, ekmek veya unundan yapılan tariflerde kullanılmakta ve bu amaçla yaygın olarak yetiştirilmektedir (Taylor ve ark., 2006).

Şekil 8. Fonio (Digitaria exilis) tohumları

Baskın yağ asidi bileşimini linoleik asit (%45.7), oleik asit (%30.6) ve palmitik asit (%16.8) oluşturmaktadır (Ballogou ve ark., 2013). Fonio tanelerinde esansiyel amino asitlerinden birçoğunu bulundurmakla birlikte sorgum, pirinç, buğday ve arpa gibi başlıca tahıllarda yoksun olan metiyonin ve sistin içeriğine sahip eşsiz bir tahıldır. Ayrıca düşük glisemik indekse sahiptir. Fonio'nun bir porsiyonundaki protein miktarı bir yetişkinin tüm temel amino asitler için günlük ihtiyacının yaklaşık %10'unu karşılayabilmektedir (Glew ve ark., 2013).

Fonio'nun sahip olduğu kimyasal bileşim ve önemli miktarlarda antioksidan aktivite ve fenolik bileşenler içermesi sayesinde insan sağlığı için önemli bir besin kaynağıdır (Tablo 3). Bileşimi kolesterol düşürücü fitik asit ve kanser riskinin azalmasıyla ilişkili fitokimyasallar açısından zengin olup (Coulibaly ve ark., 2011), diyabetin tedavisinde umut verici bir potansiyel göstermektedir (Adams ve Yakubu, 2020).

Tablo 3. *Digitaria exilis kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (Chukwu, 2009; Mustapha ve ark., 2018)*

Digitaria exilis	Bileşim	Mineral madde	µg/g
Lipid (g/kg)	22.0	Potasyum (K)	1090.0
Protein (g/kg)	106.0	Kalsiyum (Ca)	44.64
Toplam lif (g/kg)	19.0	Magnezyum (Mg)	849.0
Karbonhidrat (%)	68.46	Sodyum (Na)	30.73
TPC (mg GAE/g dw)	30.86-57.96	Bakır (Cu)	4.88
TFC (mg QE/g dw)	16.67-38.75	Demir (Fe)	133.6
		Manganez (Mn)	te
		Çinko (Zn)	20.72

TFC: Toplam flavonoid madde; GAE: gallik asit eşdeğeri; QE: kuersetin eşdeğeri; dw: kuru ağırlık; te: tespit edilemedi

9. Deniz yosunu (*Fucus vesiculosus* L.)

Fucus vesiculosus, genellikle Kuzey Denizi kıyılarında, Atlantik ve Pasifik okyanusunda bulunan ve yaygın olarak bilinen bir deniz yosunudur (Jormalainen ve Honkanen, 2004) (Şekil 9). Kimyasal bileşimi hasat mevsimine, coğrafi konuma, tuzluluk veya makroalgler arasındaki rekabet gibi çevresel faktörlere bağlı değişkenlik göstermekle birlikte değerli besin içeriğine sahiptir (Tablo 4).

Şekil 9. Deniz yosunu (Fucus vesiculosus L.)

Tablo 4. *Fucus vesiculosus kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (Wang ve ark., 2012; Balina ve ark., 2016)*

Fucus vesiculosus	Bileşim	Mineral madde	mg/kg
Lipid (g/100g)	3.0	Fosfor (P)	1400
Protein (g/100g)	15.1	Potasyum (K)	11000
Toplam lif (g/100g)	45.0	Kalsiyum (Ca)	21500
Çözünür lif (g/100g)	7.6	Magnezyum (Mg)	9300
Çözünmeyen lif (g/100g)	37.4	Sodyum (Na)	6300
TPC	18.0-39.3	Bakır (Cu)	12.7
*Antioksidan aktivite	7.32-24.04	Demir (Fe)	490
		Manganez (Mn)	1680

TPC: Toplam fenolik madde (g of PGEs/100 g), PGEs: floroglusinol eşdeğerleri

*DPPH EC50 (µg/mL)

Yapısı esas olarak polifenolik bileşikler, florotaninler, proteinler, mineraller, iyot, vitaminler, yağ asitleri, sindirilemeyen polisakkaritlerden ve yüksek oranda antioksidan maddelerden oluşmaktadır. Baskın yağ asidi, α-linolenik (1760.7 mg/kg) ve oleik asittir (756.1 mg/kg) (Neto ve ark., 2018). Kimyasal yapısındaki değerli bileşenler sayesinde gıda takviyesi olarak kullanılabilmekte ve ilave tuz ihtiyacını azaltabilmektedir. Yapısında bulunan nükleotid ve yağ asitleri, deniz yosununu besleyici kılmasının yanı sıra guatr, obezite, astım, ateroskleroz, diyabet, sedef hastalığı ve cilt hastalıkları, kanser ve diğer oksidatif ve inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanım imkânı sağlamıştır (Ale ve ark., 2011; Laekeman, 2014). Tüm bu özellikleri sayesinde deniz yosununun gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde kullanımı büyük potansiyel göstermektedir. Günümüzde *F. vesiculosus* hakkında henüz yeterli çalışma yapılamamış olmasına rağmen yeni ve geliştirilmiş gıdaların üretiminde fonksiyonel bileşenler olarak kullanılma potansiyelini bildiren çalışmalar her geçen gün artmaktadır.

10. Deniz börülcesi *(Salicornia europaea* L.)

Amaranthaceae familyasına ait olan *Salicornia europaea* L., tuzlu bataklıklarda yaygın olarak yetişen yıllık bir halofittir (Şekil 10). *Salicornia herbacae* olarak da bilinir ve Kore'deki yerel adı hamcho'dur. Son yıllarda tarım sektöründe ticari yenilebilir halofit olarak ortaya çıkmıştır ve herhangi bir gübre veya pestisit olmadan deniz suyu ile sulanarak yetiştirilebilmektedir (Fita ve ark., 2015).

Şekil 10. Deniz börülcesi (Salicornia europaea L.)

Bitkinin yapısında bulunan tuz, magnezyum, kalsiyum ve potasyum gibi birçok mineral madde sayesinde (Tablo 5), çeşitli ülkelerde yaygın olarak tuz ikamesi, çiğ sebze ve besleyici fermente gıda olarak tüketilmektedir. Tohumlarında baskın olarak bulunan yağ asidi bileşenleri linoleik asit (%75.62), oleik asit (%13.04), palmitik asit (%7.02), linolenik asit (%2.63) ve stearik asittir (%2.37) (Liu ve ark., 2005). Bitki aşırı tuzlu su habitatlarında büyüdüğü için, "tuz stresini" sürdürmek amacıyla defansif sekonder metabolit olan flavonoidler, saponinler ve alkaloidler üretmektedir (Şekil 11).

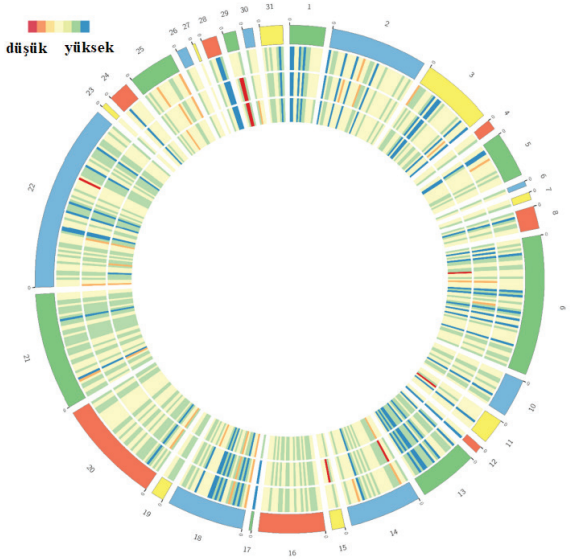
Kimyasal bileşimi ve sahip olduğu sekonder metabolitler sayesinde tüketiminin antioksidatif, immün modülatör, hepatoprotektif, antiinflamatuar, antilipidemik, antihipertansif, antidiyabetik, antimikrobiyal ve antikanser özellikleri bulunmaktadır (Kim ve ark., 2009; Cho ve ark., 2016).

Tablo 5. *Salicornia europaea kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (Min ve ark., 2002; Stankovic ve ark., 2015; Panth ve ark., 2016)*

Salicornia europaea	Bileşim	Mineral madde	mg/100 g
Lipid (%)	0.4	Potasyum (K)	650.1-741.1
Protein (%)	9.8	Kalsiyum (Ca)	22.1-237.5
NaCl (%)	55.6	Magnezyum (Mg)	46.5-54.0
Karbonhidrat (%)	17.9	Sodyum (Na)	1003.4-1333.8
TPC (mg GA/g)	58.20	Çinko (Zn)	2.4-13.4
TFC (mg RU/g)	46.85	Bakır (Cu)	1.1-3.1
		Demir (Fe)	31.5-84.8
		Manganez (Mn)	3.0-7.2

GA: gallik asit; RU: rutin

Bitki yapısında çok yüksek seviyelerde askorbik ve dehidroaskorbik asit (100mg/100g üzerinde) içermektedir. Avrupa Birliği'nin tavsiye ettiği günlük C vitamini miktarı (80 mg/gün), bu sebzenin yaklaşık 80 gramı tüketilerek kolayca sağlanabilmektedir (Gunning, 2016). Su ve gıda kıtlığı çağına uygun yeni bir tarım yöntemi olan deniz suyu tarımı ile yetiştirilme olasılığı nedeniyle gelecekteki bir gıda kaynağı olarak kullanım için giderek artan bir ilgi görmektedir.



Şekil 11. S. europaea'daki tüm metabolik bileşenlerin dairesel diyagramı.

Tüm metabolitler 32 kategoriye ayrılır: 1, alkaloidler; 2, amino asit türevleri; 3, amino asitler; 4, antosiyanin; 5, karbonhidratlar; 6, kateşin ve türevleri; 7, kolinler; 8, kumarinler ve türevleri; 9, flavon; 10, flavono-lignan; 11, flavonoidler; 12, flavonoidler-C; 13, flavonoidler-izoflavon; 14, flavonol; 15, hidroksisinnamoil türevleri; 16, indoller ve türevleri; 17, lipidler-yağ asidi; 18, lipidler-gliseritler; 19, lipidler-gliserofosfolipid; 20, nikotinik asit ve türevleri; 21, nükleotid ve türevleri; 22, organik asit ve türevleri; 23, diğerleri; 24, diğerleri 2; 25, fenolamidler; 26, fitohormonlar; 27, polifenol; 28, proantosiyanidinler; 29, kinate ve türevleri; 30, terpenoidler; 31, triptaminler ve türevleri; 32, vitaminler (Wang ve ark., 2021)

11. Maca (*Lepidium meyenii* Walp.)

Brassicaceae familyasının bir türü olan ve Maca olarak bilinen *Lepidium meyenii*, Peru'nun And bölgelerinde 2000 yılı aşkın bir süredir gıda olarak kullanılan bir kök bitkisidir (Şekil 12). Gıda olarak tüketiminin yanı sıra besin takviyesi olarak ticari bir öneme sahiptir. Tüketimi doğurganlığı arttırıcı, nöroprotektif, antioksidan, enerji verici, antikanser, hepatoprotektif, anti osteoporoz ve immünomodülasyon dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etki göstermektedir (Bai ve ark., 2015; Beharry ve Heinrich, 2018).

Şekil 12. Maca (Lepidium meyenii Walp.) kökü

Maca kökünün besin değerini, yapısında bulunan başlıca diyet bileşenleri olan karbonhidrat, diyet lifi ve protein oluşturmaktadır (Tablo 6). Maca'da en çok bulunan serbest yağ asitleri ise linoleik, palmitik ve oleik asitlerdir. Doymuş yağ asitleri %40.1'i temsil ederken, doymamış yağ asitleri %52.7 oranındadır. Doymamış yağ asitlerinin birçoğu, macaen olarak bilinmektedir. Besinsel bileşiminin yanı sıra Maca kök ve yapraklarında farmakolojik açıdan önemli olan; nişasta olmayan polisakkaritler, polifenoller, malamedalar, makaenler, makamidler, glukosinolatlar ve makahidantoinler bulunmaktadır (Zhou ve ark., 2018). Kimyasal bileşimi ve tüketiminin sağlığa olan faydalı etkileri göz önüne alındığında kullanımının ve değerlendirme yöntemlerinin giderek daha da yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Tablo 6. *Lepidium meyenii kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (Dini ve ark., 1994; Chen ve ark., 2017; Li ve ark., 2017)*

Lepidium meyenii	Bileşim	Mineral madde	mg/kg
Lipid (%)	0.59-2.20	Potasyum (K)	5394.8-11700.0
Protein (%)	9.56-21.90	Kalsiyum (Ca)	3838.9-13700.0
Doymuş yağ asidi (% lipit)	40.1	Magnezyum (Mg)	625.2-847.5
*Toplam aminoasit	876.76-1255.33	Sodyum (Na)	138.3-188.0
*Esansiyel aminoasit	189.19-312.90	Bakır (Cu)	4.3-7.8
Diyet lifi (%)	8.23-9.08	Demir (Fe)	58.1-550.3
Karbonhidrat (%)	60	Manganez (Mn)	9.8-17.1

*mg/g protein

12. Hayat ağacı (*Moringa oleifera)*

Moringa oleifera bitkisi, ilaç ve beslenme ile ilgili sahip olduğu öneme istinaden evrensel olarak mucize bitki veya hayat ağacı olarak anılır (Şekil 13). Hindistan, Pakistan, Bangladeş ve Afganistan'ın alt Himalaya bölgelerine özgü bir bitkidir. *M. oleifera* yaprağı, özellikle çocuklar ve bebekler arasında yetersiz beslenmeyle mücadelede alternatif bir besin kaynağı olarak kullanılmaktadır (Fahey, 2005).

Şekil 13. Moringa oleifera yaprak ve tohumları

Bitkinin yapısı, insan beslenmesinde önemli rol oynayan proteinler, lifler ve mineraller gibi birçok besin maddesi bakımından zengindir (Tablo 7). *M. oleifera* yaprakları ve tohumları antioksidan özelliğe sahip fenolikler ve flavonoidler içermektedir (Ramabulana ve ark., 2016). Yüz gram kuru *Moringa oleifera* yaprağı, havuçtan 9 kat daha fazla A vitamini, muzdaki potasyumun 15 katı, sütün kalsiyumunun 17 katı, portakalın 12 katı C vitamini ve ıspanağın 25 katı demir içermektedir (Paikra ve ark., 2017). Yüksek behenik asit içeriği (6.02 g/100 g), yağın ticari olarak "Ben" veya "Behen" yağı olarak bilinmesinin nedenidir. %76.73'e kadar yüksek düzeyde tekli doymamış yağ asitleri içermekte olup oleik asit toplam yağ asitlerinin %73.57'sini oluşturmaktadır (Leone ve ark., 2016).

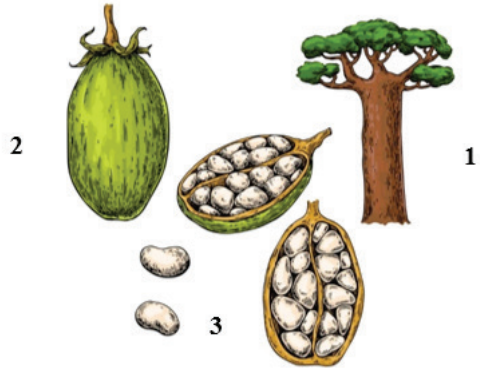
Tablo 7. *Moringa oleifera kimyasal bileşimi ve mineral madde içeriği (mg/100 g) (Oliveira ve ark., 1999; Anwar ve ark., 2005; Rahman ve ark., 2009; Koul ve Chase, 2015)*

Moringa oleifera	tohum	yaprak	Mineral madde	yaprak
Lipid (g/100g)	34.7-40.4	5.2-6.5	Fosfor (P)	204
Protein (g/100g)	29.4-33.3	29.4-40.0	Potasyum (K)	1324
Lif (g/100g)	6.8-8.0	12.5-21.09	Kalsiyum (Ca)	2003
Karbonhidrat (g/100g)	16.5-19.8	38.0-41.2	Magnezyum (Mg)	368
C vitamini (mg/100g)		17.3	Bakır (Cu)	0.57
A vitamini(mg/100g)		18.9	Demir (Fe)	28.2
			Çinko (Zn)	3.29

Moringa tohumu ve yaprakları, insan beslenmesinde, gıda endüstrisinde ve tedavi edici konularda geniş bir kullanıma sahiptir. Tüketiminin anti-kanser, antidiyabetik, anti-inflamatuar, hipotansif ve hipoglisemik, artrit, romatizma ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkileri bulunmaktadır (Almalki ve El Rabey, 2015; Jajachimedza ve ark., 2017). *M. oleifera*'nın bahsedilen besinsel faydalarının çoğu, bu bitkilerin gıda ve ilgili endüstrilerde işlevsel bir bileşen olarak hizmet edebileceğini göstermektedir.

13. Baobab meyvesi (*Adansonia grandidieri*)

Baobab (Adansonia), 1000 yıla kadar yaşayabilen tıbbi özellikleri ve sosyal kullanımları sebebiyle büyük ekolojik ve ekonomik değere sahip bir ağaçtır (Şekil 14). Bombacoideae (Malvaceae) alt familyasına ait olan *Adansonia grandidieri* türü Madagaskar'a özgü baobab türünün en büyüğü ve en ünlüsüdür. Grandidier baobabı veya dev baobab olarak da bilinmektedir (Cron ve ark., 2016).



Şekil 14. 1: Baobab ağacı, 2: boyuna kesitte Baobab meyvesi, 3: Meyve tohumu.

Baobab meyvesi, çoğunlukla Batı Afrika'daki kırsal toplulukların beslenmesinde kullanılmasına rağmen önemli kimyasal bileşime sahiptir. Bu nedenle tıbbi ve gıda olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır (Tablo 8 ve Tablo 9). Ancak meyvenin biyokimyası ve insan beslenme-

sindeki önemi ile ilgili mevcut bilimsel veriler sınırlı sayıdadır. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu özellikle botanik, tarımsal ve tohum yağı karakterizasyonunun tespitine yöneliktir. Meyve özü ve tohumları taze olarak tüketilmekte olup *A. grandidieri* tohum yağı, baskın olarak palmitik asit (%42.70-43.34), oleik asit (%23.33-27.58) ve linoleik asitten (%11.93-13.69) oluşmaktadır (Razafimamonjison ve ark., 2017). Baobab ağacının kuraklığa dayanıklılığı ve kullanılmak üzere gövdelerinde su depolaması gibi özellikleri sayesinde, iklim değişikleri ve ekolojik dengede meydana gelen olumsuzluklara karşı direnç göstermektedir. Sahip olunan bu özelliklerin günümüzde giderek artan bir ilgi ile meyvenin ticari bir ürün olarak değerlendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Tablo 8. *Baobab meyvesinin besin bileşimi ve mineral madde içeriği (Sena ve ark., 1998; Osman, 2004; Ibrahima ve ark., 2013)*

Adansonia grandidieri	Bileşim	Mineral madde	mg/100 g
Lipid (g/100g)	1.7	Fosfor (P)	72
Protein (g/100g)	3.5	Potasyum (K)	2221
Lif (g/100g)	25.09	Kalsiyum (Ca)	356
C vitamini (mg/100g)	60	Magnezyum (Mg)	176
Polifenol (mg/100g)	600	Sodyum (Na)	8.9
Antioksidan kapasite (µmol TE/g)	115	Bakır (Cu)	0.8
		Demir (Fe)	16.6
		Manganez (Mn)	1.4

TE: Trolox eşdeğeri

Tablo 9. *Baobab meyvesinin çocuklar (4-8 yaş) ve hamile kadınlar (19-30 yaş) için önerilen günlük alım miktarı (RDI)'nı karşılama oranları (Ibrahima ve ark., 2013)*

Makro besinler	Yaş grubu	Günlük ihtiyaç	Karşılama oranı (40 g) (%)
C vitamini	4-8 yaş çocuk	0.025	96
	19-30 yaş kadın	0.085	28
Ca	4-8 yaş çocuk	0.8	16
	19-30 yaş kadın	1.0	13
Protein	4-8 yaş çocuk	19.0	7
	19-30 yaş kadın	71.0	2
Fe	4-8 yaş çocuk	0.01	81
	19-30 yaş kadın	0.027	30

REFERANSLAR

Adams, D.M., Yakubu, M.T. (2020). Aqueous extract of *Digitaria exilis* grains ameliorate diabetes in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology, 249: 112383.

Ale, M.T., Mikkelsen, J.D., Meyer, A.S. (2011). Important determinants for fucoidan bioactivity: A critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds. Marine Drugs, 9: 2106-2130.

Almalki, A. L., El Rabey, H. A. (2015). The antidiabetic effect of low doses of *Moringa oleifera* Lam. seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. BioMed Research International, 381040: 13.

Anwar, F., Ashraf, M., Bhanger, M.I. (2005). Interprovenance variation in the composition of *Moringa oleifera* oilseeds from Pakistan. Journal of the American Oil Chemists' Society, 82: 45-51.

Assefa, K., Cannarozzi, G., Girma, D., Kamies, R., Chanyalew, S., Plaza-Wüthrich, S., Blösch, R., Rindisbacher, A., Rafudeen, S., Tadele, Z. (2015). Genetic diversity in tef [*Eragrostis tef* (Zucc.). *Trotter*]. Frontiers in Plant Science, 6: 1-13.

Bai, N., He, K., Roller, M., Lai, C.S., Bai, L., Pan, M.H. (2015). Flavonolignans and other constituents from *Lepidium meyenii* with activities in anti-inflammation and human cancer cell lines. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 63: 458-463.

Balina, K., Romagnoli, F., Blumberga, D. (2016). Chemical composition and potential use of *Fucus Vesiculosus* from Gulf of Riga. Energy Procedia, 95: 43-49.

Ballogou, V.Y., Soumanou, M.M., Toukourou, F., Hounhouigan, J.D. (2013). Structure and nutritional composition of fonio (*Digitaria exilis*) grains: a review. International Research Journal of Biological Sciences, 2 (1): 73-79.

Beharry, S., Heinrich, M. (2018). Is the hype around the reproductive health claims of maca (*Lepidium meyenii* Walp.) justified? Journal of Ethnopharmacology, 211: 126-170.

Belay, A., Ota, Y., Miyakawa, K., Shimamatsu, H. (1993). Current knowledge on potential health benefits of Spirulina. Journal of Applied Phycology, 5: 235-241.

Bensehaila, S., Doumandji, A., Boutekrabt, L., Manafikhi, H., Peluso, I., Bensehaila, K., Kouache, A., Bensehaila, A. (2015). The nutritional quality of *Spirulina platensis* of Tamenrasset, Algeria. African Journal of Biotechnology, 14(19): 1649-1654.

Bottin, J.H., Swann, J.R., Cropp, E., Chambers, E.S., Ford, H.E., Ghatei, M.A., Frost, G.S. (2016). Mycoprotein reduces energy intake and postprandial insulin release without altering glucagon-like peptide-1 and peptide ty-

rosine-tyrosine concentrations in healthy overweight and obese adults: a randomised-controlled trial. British Journal of Nutrition, 116: 360-374.

Chen, L., Li, J., Fan, L. (2017). Nutritional composition of maca in hypocotyls (*Lepidium meyenii* Walp.) cultivated in different regions of China. Journal of Food Quality, 1-8.

Cho, J.Y., Kim, J.Y., Lee, Y.G., Lee, H.J., Shim, H.J., Lee, J.H., Kim, S.J., Ham, K.S., Moon, J.H. (2016). Four new dicaffeoylquinic acid derivatives from glasswort (*Salicornia herbacea* L.) and their antioxidative activity. Molecules, 21: 1-13.

Chukwu, O. (2009). Physicochemical properties of acha (*Digitaria exilis* and *Digitaria iburua* spp) grains. International Journal of Postharvest Technology and Innovation, 1(4): 360-366.

Coulibaly, A., Kouakou, B., Chen, J. (2011). Phytic acid in cereal grains: structure, healthy or harmful ways to reduce phytic acid in cereal grains and their effects on nutritional quality. American Journal of Plant Nutrition and Fertilization Technology, 1: 1-22.

Cron, G.V., Karimi, N., Glennon, K.L., C., Udeh, Witkowski, E.T.F., Venter, S.M., Assogbadio, A., Baum, D.A. (2016). One African baobab species or two? A re-evaluation of *Adansonia kilima*. South African Journal of Botany, 103: 312.

DeHaan, L.R., Ismail, B.P. (2017). Perennial cereals provide ecosystem benefits. Cereal Foods World, 62(6): 278-281.

Derbyshire, E., Ayoob, K.T. (2019). Mycoprotein: Nutritional and Health Properties. Nutrition Today-Clinical Nutrition, 54(1): 7-15.

Dini, A., Migliuolo, G., Rastrelli, L., Saturnino, P., Schettino, O. (1994). Chemical composition of *Lepidium meyenii*. Food Chemistry, 49: 347-349.

Fahey, J.W. (2005). *Moringa oleifera*: a review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties, Part 1. Trees Life J., 1: 1-15.

Fallah, A.A., Elham, S., Dehkordi, S.H., Engardeh, J., Mahmoodnia, L., Khaledifar, A:, Jafari, T. (2018). Effect of *Chlorella* supplementation on cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition, 37(6): 1892-1901.

FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. (2021). The state of food security and nutrition in the world 2021. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. Rome, FAO.

Fita, A., Rodriguez-Burruezo, A., Boscaiu, M., Prohens, J., Vicente, O. (2015). Breeding and domesticating crops adapted to drought and salinity: a new paradigm for increasing food production. Frontiers in Plant Science., 6: 1-14.

Gebremariam, M.M., Zarnkow, M., Beckar, T. (2014). Teff (*Eragrostis tef*) as a raw material for malting, brewing and manufacturing of gluten-free foods and beverages: A review. Journal of Food Science and Technology, 55: 2881-2895.

Glew, R.H., Laabes, E.P., Presley, J.M., Schulze, J., Andrews, R., Wang, Y.C., Chang, Y.C., Chuang, L.T. (2013). Fatty acid, amino acid, mineral and antioxidant contents of acha (*Digitaria exilis*) grown on the Jos Plateau, Nigeria. International Journal of Nutrition and Metabolism Research, 5(1): 1-8.

Görs, M., Schumann, R., Hepperle, D., Karsten, U. (2010). Quality analysis of commercial *Chlorella* products used as dietary supplement in human nutrition. Journal of Applied Phycology, 22:265–276.

Gunning, D. (2016). Cultivating *Salicornia europaea* (Marsh Samphire). Ed (Lucy Watson), BIM, Ireland, 95.

Hoseini, S.M., Khosravi-Darani, K., Mozafari, M.R. (2013). Nutritional and medical applications of Spirulina microalgae. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 13: 1231-1237.

Hu, Q., Sommerfeld, M., Jarvis, E., Ghirardi, M., Posewitz, M., Seibert, M., Darzins, A. (2008). Microalgal triacylglycerols as feedstocks for biofuel production: perspectives and advances. Plant Journal, 54: 621-369.

Ibrahima, C., Didier, M., Max, R.,Pascal, D., Benjamin, Y., Renaud, B. (2013). Biochemical and nutritional properties of baobab pulp from endemic species of Madagascar and the African mainland. African Journal of Agricultural Research, 8(47): 6046-6054.

Jajachimedza, A., Graf, B. L., Simmler, C., Kim, Y., Kuhn, P., Pauli, G.F., Raskin, I. (2017). Biochemical characterization and anti-inflammatory properties of an isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract. PLoS One, 12: e0182658.

Jormalainen, V., Honkanen, T. (2004). Variation in natural selection for growth and phlorotannins in the Brown alga *Fucus vesiculosus*. Journal of Evolutionary Biology, 17: 807-820.

Kiger, P.J. (2020). Kernza: The Environment-friendly Wheat Crop that Wants to Feed the World. https://science.howstuffworks.com/environmental/green-tech/sustainable/kernza.htm Erişim tarihi 1 May 2022.

Kim, Y.A., Kong, C.S., Um, Y.R., Lim, S.Y., Yea, S.S., Seo, Y. (2009). Evaluation of *Salicornia herbacea* as a potential antioxidant and anti-inflammatory agent. Journal of Medicinal Food, 12: 661-668.

Koul, B., Chase, N. (2015). *Moringa oleifera* Lam.: panacea to several maladies. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7: 687-707.

Laekeman, G. (2014). Assessment report on *Fucus vesiculosus* L., thallus, herbal preparations in solid dosage form for oral use. European Medicines Agency, London, UK.

Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., Bertoli, S. (2016). *Moringa oleifera* seeds and oil: characteristics and uses for human health. International Journal of Molecular Sciences, 17(12): 2141.

Li, J., Chen, L., Li, J., Duan, Z., Zhu, S., Fan, L. (2017). The composition analysis of Maca (Walp.) from Xinjiang and its antifatigue activity. Journal of Food Quality, 1-7.

Liu, X.G., Xia, Y.G., Wang, F., Sun, M., Jin, Z.J., Wang, G.T. (2005). Analysis of fatty acid composition of *Salicornia europaea* L. seed oil. Food Science, 2: 42.

Min, J.G., Lee, D.S., Kim, T.J., Park, J.H., Cho, T.Y., Park, D.I. (2002). Chemical composition of *Salicornia herbacea* L. Preventive Nutrition and Food Science, 7(1): 105-107.

Mustapha, K.B., Zubairu, H.L., Adamu, A. (2018). Comparison of nutritional values of wheat (*Triticum aestivum*) and acha (*Digitaria exilis*) grains. Bayero Journal of Pure and Applied Sciences, 11(1): 133-138.

Neto, R.T., Marçal, C., Queirós, A.S., Abreu, H., Silva, A.M.S., Cardoso, S.M. (2018). Screening of *Ulva rigida*, *Gracilaria* sp., *Fucus vesiculosus* and *Saccharina latissima* as Functional Ingredients. International Journal of Molecular Sciences, 19(10): 2987.

Okarter, N., Liu, R.H. (2010). Health benefits of whole grain phytochemicals. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 50: 193-208.

Oliveira, G., Brunsell, N.A., Crews, T.E., DeHaan, L.R., Vico, G. (2020). Carbon and water relations in perennial Kernza (*Thinopyrum intermedium*): An overview. Plant Science, 295: 110279.

Oliveira, G., Brunsell, N.A., Sutherlin, C.E., Crews, T.E., DeHaan, L.R. (2018). Energy, water and carbon exchange over a perennial Kernza wheatgrass crop. Agricultural and Forest Meteorology, 249: 120-137.

Oliveira, J.T.A., Silveira, S.B., Vasconcelos, I.M., Cavada, B.S., Moreira, R.A. (1999). Compositional and nutritional attributes of seeds from the multiple purpose tree *Moringa oleifera* Lamarck. Journal of the Science of Food and Agriculture, 79: 815-820.

Osman, M. (2004). Chemical and nutrient analysis of baobab (*Adansonia digitata*) fruit and seed protein solubility. Plant Foods for Human Nutrition, 59(1): 29-33.

Paikra, B.K., Dhongade, H.K.J., Gidwani, B. (2017). Phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* Lam. Journal of Pharmacopuncture, 20(3): 194-200.

Panth, N., Park, S.H., Kim, H.J., Kim, D.H., Oak, M.H. (2016). Protective effect of *Salicornia europaea* extracts on high salt intake-induced vascular dysfunction and hypertension. International Journal of Molecular Sciences, 21: 17.

Poore, J., Nemecek, T. (2018). Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. Science, 360(6392): 987-992.

Przybylski, R., Klensporf-Pawlik, R., Anwar, F., Rudzinska, M. (2009). Lipid components of North American wild rice (*Zizania palustris*). Journal of the American Oil Chemists' Society, 86: 553-559.

Qiu, Y., Liu, Q., Beta, T. (2009). Antioxidant activity of commercial wild rice and identification of flavonoid compounds in active fractions. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57: 7543-7551.

Queiroz, J.S., Barbosa, C.M., da Rocha, M.C., Bincoletto, C., Paredes-Gamero, E.J., Queiroz, M.S., Neto, J.P. (2012). *Chlorella vulgaris* treatment ameliorates the suppressive effects of single and repeated stressors on hematopoiesis. Brain, Behavior and Immunity, 29: 39-50.

Rahman, I.M.M., Barua, S., Nazimuddin, M., Begum, Z.A., Rahman, M.A., Hasegawa, H. (2009). Physicochemical properties of *Moringa oleifera* Lam. seed oil of the indigenous-cultivar of Bangladesh. Journal of Food Lipids, 16: 540-553.

Ramabulana, T., Mavunda, R.D., Steenkamp, P.A., Piater, L.A., Dubery, I.A., Madala, N.E. (2016). Perturbation of pharmacologically relevant polyphenolic compounds in *Moringa oleifera* against photo-oxidative damages imposed by gamma radiation. Journal of Photochemistry & Photobiology B Biology, 156: 79-86.

Ravisankar, S., Abegaz, K., Awika, J. M. (2018). Structural profile of soluble and bound phenolic compounds in teff (*Eragrostis tef*) reveals abundance of distinctly different flavones in white and brown varieties. Food Chemistry, 263: 265-274.

Razafimamonjison, G., Tsy, J.M.L.P., Randriamiarinarivo, M., Ramanoelina, P., Rasoarahona, J., Fawbush, F., Danthu, P. (2017). Fatty acid composition of baobab seed and its relationship with the genus Adansonia taxonomy. Chemistry & Biodiversity, 14 (8): e1600441.

Ruxton, C.H.S., McMillan, B. (2010). The impact of mycoprotein on blood cholesterol levels: a pilot study. British Food Journal, 112: 1092-1101.

Safi, C., Zebib, B., Merah, O., Pontalier, P.Y., Vaca-Garcia, C. (2014). Morphology, composition, production, processing and applications of *Chlorella vulgaris*: A review. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 35: 265-278.

Salawu, S.O., Bester, M.J., Duodu, K.G. (2014). Phenolic composition and bioactive properties of cell wall preparations and whole grains of selected cereals and legumes. Journal of Food Biochemistry, 38: 62-72.

Sena, L., Vanderjagt, C., Rivera, A., Tsin, I., Muhamadu, O., Mahamadou, M., Millson, A., Pastuszyn, A., Glew, R. (1998). Analysis of nutritional components of eight famine foods of the republic of Niger. Plant Foods for Human Nutrition, 52: 17-30.

Singh, A., Nigam, P.S., Murphy, J.D. (2011). Renewable fuels from algae: an answer to debatable land based fuels. Bioresource Technology, 102: 10-16.

Singh, A., Singh, S.P., Bamezai, R. (1999). Inhibitory potential of *Chlorella vulgaris* (E-25) on mouse skin papillomagenesis and xenobiotic detoxication system. Anticancer Research, 19: 1887-91.

Stankovic, M.S., Petrovic, M., Godjevac, D., Stevanovic, Z.D. (2015). Screening inland halophytes from the central Balkan for their antioxidant activity in relation to total phenolic compounds and flavonoids: Are there any prospective medicinal plants? Journal of Arid Environments, 120: 26-32.

Tang, Y., Li, X., Zhang, B., Chen, P. X., Liu, R., Tsao, R. (2015). Characterisation of phenolics, betanins and antioxidant activities in seeds of three *Chenopodium quinoa* Willd. genotypes. Food Chemistry, 166: 380-388.

Taylor, J.R.N., Schober, T.J., Bean, S.R. (2006). Novel food and non-food uses for sorghum and millets. Journal of Cereal Science, 44: 252-271.

Tyl, C., Ismail, B.P. (2019). Compositional evaluation of perennial wheatgrass (*Thinopyrum intermedium*) breeding populations. International Journal of Food Science & Technology, 54(3): 660-669.

USDA (2015). United States Department of Agriculture. National Nutrient Database for Standard Reference Release, 28 (Basic Reports).

USDA (2017). Food Composition Databases. FoodData Central, USDA, Washington, DC, USA.

Vega-Galvez, A., Miranda, M., Vergara, J., Uribe, E., Puente, L., Martinez, E.A. (2010). Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.), an ancient Andean grain: a review. Journal of the Science of Food and Agriculture, 90 (15): 2541-2547.

Vilcacundo, R., Hernández-Ledesma, B. (2017). Nutritional and biological value of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). Current Opinion in Food Science, 14: 1-6.

Wang, T., Jonsdottir, R., Liu, H., Gu, L., Kristinsson, H., Raghavan, S., Olafsdottir, G. (2012). Antioxidant capacities of phlorotannins extracted from the brown algae *Fucus vesiculosus*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60: 5874-5883.

Wang, X., Bai, J., Wang, W., Zhang, G., Yin, S., Wang, D. (2021). A comparative metabolomics analysis of the halophyte *Suaeda salsa* and *Salicornia europaea*. Environ Geochem Health, 43: 1109-1122.

Wiebe, M.G. (2002). Myco-protein from *Fusarium venenatum*: a well-established product for human consumption. Applied Microbiology and Biotechnology, 58: 421-427.

WHO (2021). Levels and trends in child malnutrition. UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2021 edition.

Zhai, C.K., Lu, C.M., Zhang, X.Q., Sun, G.J., Lorenz, K.J. (2001). Comparative study on nutritional value of Chinese and North American wild rice. Journal of Food Composition and Analysis, 14: 371-382.

Zhou, M., Zhang, R.Q., Chen, Y.J., Liao, L.M., Sun, Y.Q., Ma, Z.H., Yang, Q.F., Li, P., Ye, Y.Q., Hu, Q.F. (2018). Three new pyrrole alkaloids from the roots of *Lepidium meyenii*. Phytochemistry Letters, 23: 137-140.