



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR 4

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Bülent Işık

Dr. Öğr. Üyesi Fulya KÖSE

Dr. Öğr. Üyesi Serkan KÜÇÜKTÜRK



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR 4

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Bülent Işık
Dr. Öğr. Üyesi Fulya KÖSE
Dr. Öğr. Üyesi Serkan KÜÇÇÜKTÜRK



Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 4

***Editör: Dr. Öğr. Üyesi Bülent Işık,
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Köse,
Dr. Öğr. Üyesi Serkan Küçüktürk***

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Ekim 2022

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8261-09-7

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvar kitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm	7
Karpal Tünel Sendromunda Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Mehmet YETİŞ,Mehmet CANLI	
2. Bölüm	21
Adli Eczacılık ve Adli Toksikoloji Onur Kenan ULUTAŞ	
3. Bölüm	27
Kolon Kanserinde Platelet İndeksleri: Retrospektif Değerlendirme Selim YALÇIN	
4. Bölüm	35
Çenelerin Radyoopak Lezyonları Eda Nur TOPALOĞLU, Numan DEDEOĞLU, Şuayip Burak DUMAN	
5. Bölüm	49
Kemik Yapıyı Etkileyen Hastalıklar Sema KAYA	
6. Bölüm	63
Pediyatrik Rehabilitasyonda Çift Görev Denge Eğitimi Sevde Nur AKTAŞ, Metehan YANA , Musa GÜNEŞ	
7. Bölüm	75
Çalışma Hayatında İş Hijyeni ve Biyogüvenlik Sevil ÇIRAKOĞLU KELLEÇİ, Gülşen GONCAGÜL	
8. Bölüm	93
Slap Lezyonlarının Tedavisi Cüneyd GÜNAY	

9. Bölüm	101
<i>Trigonella strangulata</i> Boiss.'nın Farklı Kısımlarından Elde Edilen Etanol Ekstrelerinin Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	
Ş. Selma URAS GÜNGÖR, Zehra ÖKSÜZ	
10. Bölüm	115
Başım mı Dönüyor, Yoksa Dünya mı?	
Sevilay HANÇER TECİMER	
11. Bölüm	125
Dış Hekimliğinde Oral Biyofilmlere Karşı Yeni Stratejiler:	
Uçucu Yağlar ve Nanoenkapsülasyon	
Tuba BAYGAR, Nurdan SARAÇ, Aysel UĞUR	
12. Bölüm	145
Nükleer Tıpta Genel Kalite Kontrol İşlemleri	
Turan ŞAHMARAN	
13. Bölüm	163
Covid -19 Pandemi Döneminde Okul Çağı Çocuklarında	
Artan Ekran Kullanımı ve Ekrana Bakma Sendromu	
Umut DAĞ	
14. Bölüm	171
Dış Hekimliğinde Sık Kullanılan Lokal Anestezik Maddeler	
Volkan KAPLAN	
15. Bölüm	191
Metabolik Sendrom	
Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL	
16. Bölüm	205
Matriks Metalloproteinazlar ve İnsan Hastalıklarındaki Roller	
Sacide PEHLİVAN, Yasemin OYACI	

17. Bölüm	239
İşitme Kaybı Olan Çocuklarda Dil Gelişimi: Bibliyometrik Bir Analiz Yasin TOK, Hanıfı KORKMAZ	
18. Bölüm	265
İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi Zercan KALI	
19. Bölüm	277
Hipertansiyona Güncel Yaklaşımlar Rıdvan OT	
20. Bölüm	291
Isı Işık Proteinlerinin Biyolojik Önemi Nur AKMAN ALACABEY	
21. Bölüm	305
Karpal Tünel Sendromu Cihat DAĞGEZ	
22. Bölüm	313
Periodontal Tedavilerde Geleneksel Yaklaşım Alternatif; Lazer Uygulamaları İrem TOSUN BALCI	
Bölüm 23	327
Alveoler Kret Koruma Fatma ALTIPARMAK, Fatma UÇAN YARKAÇ, Dilek ÖZKAN ŞEN Zeynep TAŞTAN EROĞLU	
24. Bölüm	355
Tiroid Nodüllerine Güncel Yaklaşım İbrahim Ali ÖZEMİR	
25. Bölüm	371
Torakolomber Bileşke Kırıkları Savaş Yıldırım, Ahmet Faruk Özdemir	

26. Bölüm

379

Sternoklavikuler Eklem Yaralanmaları

Cüneyd GÜNAY

1. Bölüm

Karpal Tünel Sendromunda Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Mehmet YETİŞ¹
Mehmet CANLI²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, drmehmetyetis@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8193-4344

2 Öğretim Görevlisi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, canlimehmet600@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8868-9599

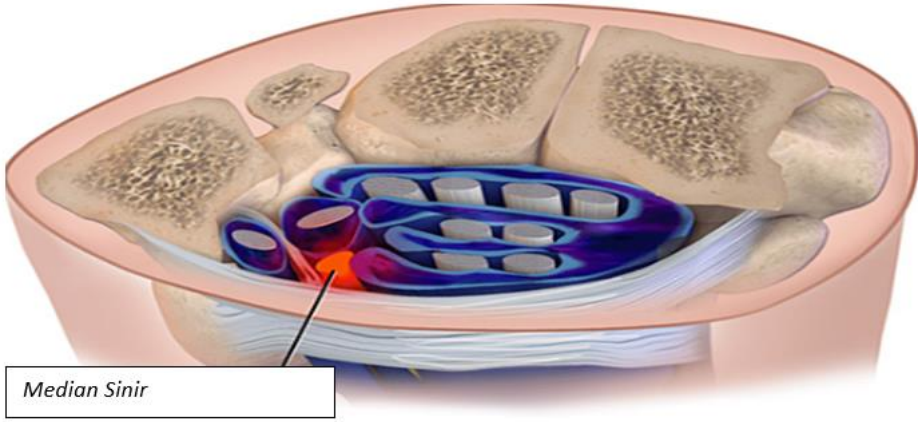
Karpal tünel sendromu (KTS), etkilenen bireyin elinde ve kolunda ağrı, uyuşma ve karıncalanmaya neden olan yaygın bir tıbbi durumdur. KTS, median sinir bilekten geerirken sıkıştığında veya sıkıştırıldığında oluşur. KTS için risk faktörleri obezite, monoton bilek aktivitesi, hamilelik, genetik kalıtım ve romatoid inflamasyondur.[1] KTS semptomları hastalar arasında değişebilir. Bu nedenle hafif, orta ve şiddetli olarak farklı şekilde sınıflandırılırlar. Sendrom, elde ağrı, uyuşma ve median sinirin dağılımında karıncalanma ile karakterizedir. Bu hisler başparmak, işaret parmağı, orta parmak ve yüzük parmağının radyal tarafında hissedilebilir (Resim 1).[2] Ağrı, kavrama gücünde ve el işlevinde azalmaya neden olabilir. KTS'nin uzun süre boyunca ortaya çıkması, başparmağın tabanındaki kasların da zayıflamasına neden olabilir. Dünya çapında tahminen insanların %4 ila %5'i KTS'den muzdariptir ve en duyarlı popülasyon 40 ila 60 yaş arasındaki yaşlı bireylerdir. KTS erkeklere kıyasla kadınlar arasında daha yaygındır.[3]



Resim 1. Karpal tünel sendromunda yaygın uyuşma ve karıncalanma dağılımı

Anatomi

Karpal tünel ön kol ile el arasında el bileğinin palmar yüzeyinde yer alan bir geçittir. Karpal tünel fleksör retinakulum ve karpal kemiklerle sınırlanmıştır. Tünelden on anatomik yapı geçer bunlar; fleksör digitorum profundus (dört tendon), fleksör digitorum superficialis (dört tendon), fleksör pollicis longus ve median sinirdir (Resim 2).[4]



Resim 2. Karpal tünel [5]

Epidemiyoloji

KTS, bir veya daha fazla periferik siniri etkileyen ve etkilenen vücut organında uyuşma veya g cs zl kle sonuçlanan en yaygın tuzak nöropatidir. Ellerinde ağrı, duyarsızlık ve kaşıntılı bir histen şikayet eden kişilerin ortalama en az %3,8'inde KTS vardır.[6, 7] KTS teşhisi, tıbbi değerlendirmeler ve elektrofizyolojik testler yoluyla yapılır, ancak idiyopatik KTS, bu semptomlardan muzdarip hastalar için en tipik tanı yöntemidir. Ayrıca, KTS 100.000 kişide 276 oranında meydana gelir ve insidans oranları kadınlarda %9,2 ve erkeklerde %6'dır. KTS insidansı tüm yaş gruplarında yaygın olmasına rağmen, 40 ila 60 yaş arasındaki yetişkinlerde daha yaygındır.[6, 8]

Risk Faktörleri

KTS idiyopatik bir sendrom olmasına rağmen, bu tıbbi durumun prevalansı ile ilişkili hala mevcut risk faktörleri vardır. Belirgin ekolojik risk faktörleri arasında, aşırı bilek fleksiyonu veya ekstansiyonu, fleksör kasların monoton kullanımı ve titreşime maruz kalma yer alır.[9] çevresel faktörlerin aksine, KTS için tıbbi risk faktörleri dört kategoride sınıflandırılır. Bunlar sinirin her iki tarafındaki tünel içindeki hacmi artıran dışsal faktörler, tünel içindeki hacmi artıran içsel faktörler, tünelin dış hatlarını değiştiren dış faktörler ve nöropatik faktörlerdir.[9, 10] Artan diyabet ve gebelik durumları da KTS görülme oranını artırmaktadır. Tünel içindeki hacmi artıran dış faktörler, vücut içindeki sıvı dengesini değiştiren koşulları içerir. Bu faktörler hamilelik, menopoz, obezite, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, oral kontraseptif kullanımı ve konjestif kalp yetmezliğini içerir. Tünel içindeki işgal edilen hacmi artıran içsel faktörler, tümör

benzeri yapıları içerir. Bunlar doğrudan veya travma sonrası artrit yoluyla distal radius kırıklarının sonuçları olabilir. Nöropatik faktörler, diyabet, alkolizm, vitamin eksikliği veya toksisitesi ve toksinlere maruz kalma gibi durumları içerir. Bunlar, karpal tünel içindeki interstisyel basıncı arttırmadan median siniri etkiledikleri için önemli faktörlerdir.[11]

Patofizyoloji

Çoğu KTS vakası idiyopatik olsa da, KTS'nin patofizyolojisi median sinirin karpal tünel seviyesinde sıkışması şeklinde basitleştirilebilir. Bu geçiş yolu boyunca medyan sinirin sıkışmasına yol açabilecek birçok mekanizma vardır. İki ana kompresyon bölgesi, fleksör retinakulum çatısının altındaki tünelin çıkışında ve hamatın hamulusundadır. Kompresyon, karpal tünelde artan kompartman basıncından kaynaklanabilir ve bunun en yaygın mekanizması, önkolun dış tendonlarını çevreleyen sinovyal dokunun hipertrofisidir. Bu hipertrofi, yoğun kullanıma, bilekte travmaya veya artrit gibi altta yatan bir inflamatuvar sürece verilen inflamatuvar bir yanıttır.[12]

Aşırı bilek fleksiyonu veya uzun süreli bilek hareketlerinin sıvı basıncını arttırdığı ve median sinirde iskemik yaralanmaya neden olduğu kaydedilmiştir. Karpal tünelde bir mikro kompartman sendromu üreten kan-sinir bariyerinin bozulması, damar sisteminin fibrotik kalınlaşması veya intranöral ödem ile sonuçlanan mikro damar sisteminin işlev bozukluğu gibi iskemik yaralanmalara yol açabilecek birkaç makul mekanizma vardır. Kompresyon, bilek ekleminde meydana gelen travma sonrası karpal tüneldeki tıkanmadan da kaynaklanabilir.[13, 14]

Genç hastalarda yüksek enerjili travma veya yaşlı hastalarda düşük enerjili travma, volar kemiğin karpal tünele doğru yer değiştirmesi ile sonuçlanarak büyük obstrüksiyona neden olabilir. Yaygın yaralanma nedenleri, uzanmış bir ele düşme veya motorlu araç kazalarını içerir. Nispeten nadir olmakla birlikte, bu yer değiştirme median sinirin sıkışmasına yol açabilir.[15]

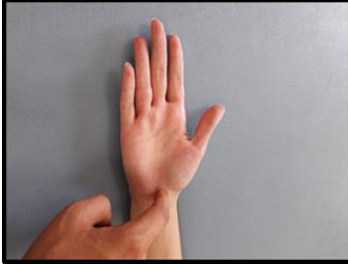
Yaygın, kolayca fark edilebilen KTS patofizyolojisinin arkasındaki mekanizmaları araştırmak kritik olmakla birlikte, KTS ile ilişkili daha az belirgin, alevlenmiş gece ağrılarını tartışmak da aynı derecede önemlidir. Birçok kişi, hareketsizlik dönemlerinde geceleri KTS semptomlarında bir artış olduğunu bildirmektedir. Bu birkaç nedenden kaynaklanmaktadır; sırtüstü pozisyonda dinlenen kişilerde, sıvı distal uzuvlara yeniden dağıtılır ve bu da basıncın artmasına neden olur. Ayrıca, bu pozisyonda kas pompası ve hareket eksikliği nedeniyle interstisyel drenaj eksikliği vardır, bu da boşluk eksikliği nedeniyle artan basınca katkıda bulunur. Kişiler genellikle geceleri bileklerini bükerek ve uzun süreli fleksiyon tünelin çatısını median sinire karşı daha da sıkıştırır.[16]

KTS Fazları

KTS'nin klinik tanısının ilk aşamasında, hasta, gözle görülür bir şişlik olmadan, uyuşukluk veya elinde şişlik hissederek uykudan uyanma eğilimindedir. Hasta, brakıyalji parestetika nokturna olarak tanımlanan el ve parmaklarda karıncalanma ile birlikte bilekten omzuna yayılan aşırı ağrı hissedebilir. Hastada KTS gelişiminin ikinci aşaması, gün içinde semptomların ortaya çıkmasıdır. Bu semptomlar, hasta elini veya bileğini içeren tekrarlayan bir aktiviteye girdiğinde veya uzun süreler boyunca belirli bir pozisyonu koruduğunda ortaya çıkar.[17, 18] Benzer şekilde, hastalar bir nesneyi tutmak için ellerini kullandığında, nesnenin düşmesine neden olan sakarlık fark ederler. KTS gelişiminin son aşaması, tenar eminensin hipotrofisi veya atrofisi olduğunda ortaya çıkar.[18]

Tanı Testleri

KTS hastalarının tanısı, ilgili klinisyenin KTS'nin karakteristik belirtileriyle ilişkili bir vaka öyküsü geliştirmesini gerektirir. Hastaya bu semptomların ortaya çıkma sıklığı, gece mi gündüz mü olduğu veya belirli pozisyonların veya tekrarlanan hareketlerin semptomları tetikleyip tetiklemediği sorulmalıdır.[17] Ek olarak klinisyen hastaya diyabet, inflamatuvar artrit, gebelik, hipotiroidizm gibi KTS ile ilişkili faktörleri sorgulamalıdır.[19] Hastanın elinin fiziksel muayenesi de diğer faktörlerin mevcudiyetini gösterebileceğinden değerlendirilmelidir. Örneğin; bilek ve ellerdeki sıyrıklar veya ekimoz, dokuda hasar olduğunu gösterebilir ve bu durum da medyan sinire zarar verebilir. Karpal tünel sendromu için ilk tıbbi testler Tinel'in, Phalen, ve Durkan testleridir. Tinel'in testinde, karpal tünelin üzerine hafifçe vurulduğunda, median sinirin dağılım alanlarında semptomlar ortaya çıkar ve test pozitifdir (Resim 3). Phalen testinde, hastanın ellerinin dorsal yüzlerinin 30-60 saniye boyunca birbirini itmesini gerektiren bir manevradır (Resim 4). Bu test ile, fleksör retinakulum ile radiusun distal ucu arasında daha fazla kompresyon kuvveti oluşturulur ve medyan sinir üzerindeki basınç artırılır. Hastada, özellikle parestezi olmak üzere KTS ile ilişkili semptomlar gelişirse test pozitifdir.[20] Durkan testinde ise el bileği üzerine 30 sn basınç uygulanır ve Phalen testine benzer şekilde elde parestezi varlığı testi pozitif kılar.[21]



Resim 3. Tinel'in testi



Resim 4. Phalen testi

Elektrofizyolojik çalışmalar, bir KTS teşhisine ilişkin herhangi bir belirsizliği netleştirebilir. Bir sinir iletim çalışması, sinirin karpal tünel boyunca iletim hızını ölçerek medyan sinirin bütünlüğünü test eder. Daha yavaş iletim süresi, median sinir innervasyonları tarafından gecikmiş bir distal yanıtın varlığı, pozitif bir elektrodiagnozu gösterir.[22] Elektromiyografi (EMG), median sinir, yani abdüktör pollicis brevis tarafından innerve edilen kasların bütünlüğünün elektrodiagnostik bir testidir. Motor ünite aksiyon potansiyellerinde herhangi bir değişiklik veya kasta spontan aktivitede belirgin bir artış varsa, EMG pozitif tanıyı doğrular. Görüntüleme yoluyla tanı ile ilgili olarak, en yaygın yöntem ultrasondur. Ultrasonda KTS, medyan sinirde artan bir kesit alanı ve genişlemiş bir medyan sinire bağlı olarak fleksör retinakulumun dışı doğru genişlemesi ile gösterilir.[5]

Tedavi

Splintleme

KTS için ameliyatsız tedavi modaliteleri arasında splint kullanımı hem hekimler hem de üst ekstremité cerrahları için birinci seçenektir. Splintler tipik olarak gece kullanımı için önerilir, ancak hastanın çalışma ve aktivite taleplerine bağlı olarak gündüz saatlerinde de kullanılabilir. Bileği nötr bir pozisyonda tutan splintler, tünel içi basıncı artırdığı düşünülen aşırı bilek fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerini kısıtlar (Resim 5). Özellikle şiddeti hafif ila orta derece olan KTS'lerde splint kullanımı önerilmektedir.[23]



Resim 5. Karpal tünel sendromunda kullanılan splint

Steroid Enjeksiyonları

Diğer non-operatif yöntemlerden daha invaziv olmakla birlikte, kortikosteroid enjeksiyonları KTS'yi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Resim 6). Kortikosteroid enjeksiyonlarının arkasındaki mantık, içinden geçen tenosinoviumun enflamasyonunu azaltarak karpal tünel içindeki basıncı azaltmaktır.[24, 25]



Resim 6. Kortikosteroid enjeksiyonu

Oral İlaçlar

KTS tedavisinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler ve diüretikler kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı kısa süreli iyileşmelerle sonuçlansada uzun vadedeki etkileri hala tartışmalıdır.[26]

Ultrason

Geleneksel olarak teşhis ve enjeksiyonlar için bir yardımcı olarak kullanılmasına rağmen, ultrason hafif ila orta dereceli KTS için bağımsız bir terapötik modalite olarak da kullanılmaktadır (Resim 7). Ultrason, hem termal hem de termal olmayan etkileri olan, inflamasyonu azaltan, artan kan akışı ve membran geçirgenliği yoluyla sinir yenilenmesini uyaran yüksek frekanslı dalgalar verir.[27, 28] Yapılan bir araştırmada 10 gün boyunca 15 dakika karpal tünel bölgesine uygulanan 1 MHz, 1 W/cm² şiddetindeki ultrasonun ağrı ve parestezi duyularında azalmaya sebep olduğu ve median sinirin iyileşme hızını artırdığı belirtilmiştir.[29]

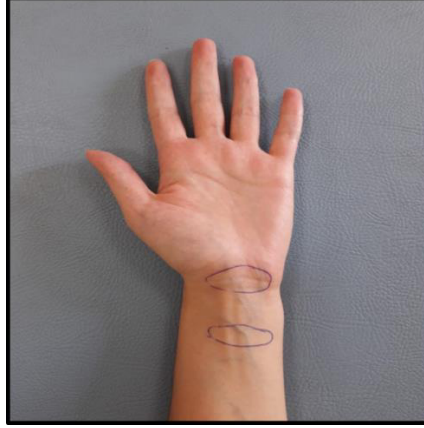


Resim 7. Karpal tünel sendromunda ultrason uygulaması

Akupunktur

Akupunktur tedavisi, hafif ila orta dereceli KTS tedavisinde dünya çapında kullanılmaktadır. Akupunktur, vücutta enerji yolu olan meridyen boyunca tetik noktaları uyarmayı amaçlar. Bu enerji yolunu optimize etmenin, karpal tünel içindeki mekanik basınçları değiştirmeden KTS'nin semptomatik rahatlamasını sağladığı düşünülmektedir (Resim 8). Kesin etki mekanizması bilinmemekle

birlikte, önerilen teoriler, endojenlerin merkezi sinir sistemindeki analjezik üretimini tetikleyerek ve anti-inflamatuar yolları aktive ederek ağrı algısı üzerinde nöromodülatör bir etkiyi teşvik etmeyi içerir.[30]



Resim 8. Karpal tünel sendromunun tedavisinde iki akupunktur noktasının anatomik yeri

Fizyoterapi

KTS’de fizyoterapi sinir iletimini iyileştirmek için karpal tünel içerisindeki sinir ve tendonun kaymasını maksimuma çıkarmayı amaçlar. KTS’de fizyoterapi programı kinezyobantlamayı (Resim 9), sinir mobilizasyon egzersizlerini, lazer terapisini, Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonunu, mobilizasyon egzersizlerini, parafin uygulamasını (Resim 10) içerir.[31]



Resim 9. Kinezyobantlama uygulaması



Resim 10. Parafin uygulaması

Karpal Tünelde Cerrahi Tedavi

Karpal tünel sendromundan muzdarip kişilerin %80'inden fazlası konservatif tedavilere olumlu yanıt verir. Ancak bu hastalarda bir yıl içinde semptomların tekrarlama olasılığı %80'dir. Konservatif tedavilere olumsuz yanıt alındığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Karpal tünel cerrahisinin amacı, hastanın karpal tünel sendromundan kaynaklanan ağrı ve paresteziyi tedavi etmektir.[32] Karpal tünel cerrahisi, bölgesel anestezi kullanılarak yapılan ayakta tedavi prosedürüdür. Geleneksel cerrahi yaklaşım, transvers karpal ligamanın ve onun üzerindeki yapıların gevşetilmesi amacıyla uzun palmar longitudinal bir kesi kullanır. Endoskopik karpal tünel cerrahisi, üstteki yapılar korunarak transvers karpal ligamanın gevşetilmesine izin veren daha yeni bir prosedürdür. Bu prosedürün kullanılması, yara oluşumunu azaltır ve günlük yaşam aktivitelerine daha erken dönüşe izin verir. El bileği genellikle ameliyattan sonra üç ila dört hafta boyunca atellenir.[33]

KAYNAKLAR

1. Ashworth, N., *Carpal tunnel*. BMJ, 2014. **349**: p. g6437.
2. Burton, C., L.S. Chesterton, and G. Davenport, *Diagnosing and managing carpal tunnel syndrome in primary care*. British Journal of General Practice, 2014. **64**(622): p. 262-263.
3. Chammas, M., et al., *Carpal tunnel syndrome-Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis)*. Revista brasileira de ortopedia, 2014. **49**: p. 429-436.
4. Wertsch, J.J. and J. Melvin, *Median nerve anatomy and entrapment syndromes: a review*. Arch Phys Med Rehabil, 1982. **63**(12): p. 623-7.
5. Joshi, A., et al., *Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Comprehensive Guidelines for Clinical Evaluation and Treatment*. Cureus, 2022. **14**(7).
6. Ibrahim, I., et al., *Suppl 1: carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature*. The open orthopaedics journal, 2012. **6**: p. 69.
7. Jenkins, P., et al., *Socioeconomic deprivation and the epidemiology of carpal tunnel syndrome*. Journal of Hand Surgery (European Volume), 2012. **37**(2): p. 123-129.
8. Mondelli, M., F. Giannini, and M. Giacchi, *Carpal tunnel syndrome incidence in a general population*. Neurology, 2002. **58**(2): p. 289-294.
9. Geoghegan, J., et al., *Risk factors in carpal tunnel syndrome*. Journal of Hand Surgery, 2004. **29**(4): p. 315-320.
10. Solomon, D.H., et al., *Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome*. Journal of general internal medicine, 1999. **14**(5): p. 310-314.
11. Becker, J., et al., *An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome*. Clinical Neurophysiology, 2002. **113**(9): p. 1429-1434.
12. Medical, B., *Medical gallery of Blausen medical 2014*. WikiJournal of Medicine, 2014. **1**(2): p. 1-79.
13. Werner, R.A. and M. Andary, *Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology*. Clinical Neurophysiology, 2002. **113**(9): p. 1373-1381.
14. Aboonq, M.S., *Pathophysiology of carpal tunnel syndrome*. Neurosciences Journal, 2015. **20**(1): p. 04-09.
15. Bhatia, M., et al., *Lunate dislocation causing median nerve entrapment*. medical journal armed forces india, 2017. **73**(1): p. 88-90.
16. Patel, A., et al., *The negative effect of carpal tunnel syndrome on sleep quality*. Sleep disorders, 2014. **2014**.

17. Ghasemi-Rad, M., et al., *A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment*. World journal of radiology, 2014. **6**(6): p. 284.
18. Haase, J., *Carpal tunnel syndrome—a comprehensive review*. Advances and technical standards in Neurosurgery, 2007: p. 175-249.
19. MacDermid, J.C. and J. Wessel, *Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review*. Journal of hand therapy, 2004. **17**(2): p. 309-319.
20. Wipperfman, J. and K. Goerl, *Carpal tunnel syndrome: diagnosis and management*. American family physician, 2016. **94**(12): p. 993-999.
21. Durkan, J.A., *A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome*. J Bone Joint Surg Am, 1991. **73**(4): p. 535-8.
22. Alanazy, M.H., *Clinical and electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome: approach and pitfalls*. Neurosciences Journal, 2017. **22**(3): p. 169-180.
23. Weiss, N.D., et al., *Position of the wrist associated with the lowest carpal-tunnel pressure: implications for splint design*. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1995. **77**(11): p. 1695-1699.
24. Armstrong, T., et al., *Intracarpal steroid injection is safe and effective for short-term management of carpal tunnel syndrome*. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2004. **29**(1): p. 82-88.
25. Blazar, P.E., et al., *Prognostic indicators for recurrent symptoms after a single corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome*. JBJS, 2015. **97**(19): p. 1563-1570.
26. Chang, M., et al., *Oral drug of choice in carpal tunnel syndrome*. Neurology, 1998. **51**(2): p. 390-393.
27. Hong, C., H. Liu, and J. Yu, *Ultrasound thermotherapy effect on the recovery of nerve conduction in experimental compression neuropathy*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1988. **69**(6): p. 410-414.
28. Oztas, O., et al., *Ultrasound therapy effect in carpal tunnel syndrome*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1998. **79**(12): p. 1540-1544.
29. Ebenbichler, G.R., et al., *Ultrasound treatment for treating the carpal tunnel syndrome: randomised “sham” controlled trial*. Bmj, 1998. **316**(7133): p. 731-735.
30. Foster, J.M. and B.P. Sweeney, *The mechanisms of acupuncture analgesia*. Br J Hosp Med, 1987. **38**(4): p. 308-12.

- 31.Kwolek, A. and J. Zwolińska, *Immediate and long-term effects of selected physiotherapy methods in patients with carpal tunnel syndrome*. Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja, 2011. **13**(6): p. 555-564.
- 32.Genova, A., et al., *Carpal tunnel syndrome: a review of literature*. Cureus, 2020. **12**(3).
- 33.Viera, A.J., *Management of carpal tunnel syndrome*. American family physician, 2003. **68**(2): p. 265-272.

2. Bölüm

Adli Eczacılık ve Adli Toksikoloji

Onur Kenan ULUTAŞ¹

¹ Doktor Öğretim Üyesi. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İlaç ile ilgili her konuda eczacılar görev almakta ve konunun uzmanı olarak ön plana çıkmaktadırlar. Adli eczacılık, ilaç bilimindeki bu uzmanlığın yasal konulara uygulanmasıdır. Adli eczacılar, dava, düzenleyici süreç veya ceza adaleti sistemi ile ilgili profesyonel çalışmalarda bulunmaktadır (Anderson, 2000).

Adli eczacılık geniş bir alanı kapsamaktadır. Adli eczacılık alanı adli toksikoloji, adli muhasebe ve dolandırıcılık incelemesi, adli kimya, adli belge incelemesi, ilaçların dahil olduğu ölüm soruşturması ve kaza rekonstrüksiyonları ile kendine geniş bir çalışma alanı bulmaktadır (Anderson, 2012). Adli eczacıları ilgilendiren özel konular arasında profesyonel malpraktis, hasta gizliliği, ilaçla ilgili yanlış yönlendirme, bilerek veya bilmeyerek sedasyon ve uyuşturma ve bağımlılık yapan ilaçların kullanımı, doz ayarlama ve suistimali, advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, ürün tahrifatı, ilaç hataları, etiket dışı ilaç kullanımı, şarlatanlık ve sağlık hizmetleri sahtekarlığı ve zehirlenme sayılabildiği gibi, günün koşulları ve karşılaşılan ve uzmanlık alanında danışılan konu ve şartlar altında etki alanı genişletilebilir durumdadır (Anderson, 2000; Anderson, 2012).

Bir mahkemede delil sunan bir bilirkişi, bir mahkemede bilirkişi görüşü vermesini sağlayacak yeterliliği elde etmek için özel bilgi, beceri, deneyim ve eğitime sahip olmalıdır. Eczacılar, çeşitli hukuk ve ceza davalarında uzman tanık olarak hizmet etmelerini sağlayan toksikoloji konusunda eğitim ve deneyime sahiptir. Bu nedenle, advers ilaç reaksiyonları, ilaç hataları, kişisel yaralanma, uyuşturucu testi ve alkol ve zehirlenmenin etkisi altında araç kullanma ile ilgili farklı konularda mahkeme davalarında ifade vermeleri/bilirkişilik yapmaları gerektiği görülmektedir (Malve, 2015).

Burada tanımlanan bilgi ve uzmanlık konularının birçoğunun Adli Toksikoloji ve Klinik/Farmasötik Toksikoloji uygulama alanına dahil olduğu rahatlıkla görülmektedir.

İsimlendirme farkı göze çarpıyor olsa da, klinik/farmasötik toksikoloji ile adli toksikoloji arasındaki fark bilimde ya da yöntemlerde değildir, hatta tamamen aynıdır. Fark, sonuçların son kullanımında yatmaktadır (Smith & Bluth, 2016).

Klinik/Farmasötik Toksikoloji genel olarak analitik sonuçların, terapötik rejimin doğrulanması ve karar verilmesine yardımcı olmak için hızlı bir şekilde elde edildiği dal olarak tanımlanmakta; klinikte uygulama alanında tıbbi değerlendirmelerde tek başına bir tarama sonucu yeterli kabul edilmektedir (Wyman, 2012).

Buna karşılık, adli toksikoloji daha yavaş ve daha kapsamlı bir hızda hareket etmektedir. Analitik süreç için kritik olan, numunenin kimliğinin kesin olduğu titiz bir gözetim zinciridir; örnek toplanmasından sonucuna kadar her basamak ayrıntılı olarak kayıt altına da alınmaktadır. Herhangi bir davanın sonuçları bir mahkemede sonuçlanma potansiyeline sahip olduğundan, potansiyel toksik maddelerin tanımlanmasında özgüllük ve doğruluk üzerinde daha fazla durulmaktadır (Houck &

Siegel, 2010). Elde edilen verilerin değerlendirilmesi için sonuçların raporlanmasında, mümkün olan her yerde, iki farklı analitik prosedür kullanılarak hem bir sonuç tespiti hem de ilgili sonucun onay işlemi gerçekleştirilmelidir; Alternatif olarak, iki analitik prosedür mevcut olmadığında, (a) ekstraksiyon için iki farklı yöntem, (b) iki farklı örnekte (örneğin, kan ve idrar) belirli bir ilacın (metabolitler) bulunduğunu göstererek veya benzeri uygun bir yöntem kullanımı ile bir doğrulama gerçekleştirilebilir (Houck & Siegel, 2010; Wyman, 2012).

Numuneler (örneğin ilaçlar, zehirler, mağdurların vücut sıvıları vb.) adli toksikologlara verildikten sonra, numunelerden elde edilen analitik sonuçların derhal suç soruşturma bölümüne geri gönderilmesi beklenmektedir. Toksik maddelerin hızlı ve hassas analizi için seçiciliği, duyarlılığı, hızı ve sağlamlığı yüksek yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı ile ilgili çalışmalar, hem adli örneklerde tespit edilmesinin bilimsel temeli hem de toksikokinetiklerinin daha iyi anlaşılması için önemli olduğu bildirilmektedir (Watanabe & Chinaka, 2013). Laboratuvar testleri test edilecek maddeye, test edilen kişiye, testin istenme sebebi gibi birçok duruma göre şekillenirken maddenin birbirinden farklı yapısal ve kimyasal özellikleri, kullanılan doz, kullanım sıklığı, eşik değer, test edilen biyolojik örnek, örneğin alınma zamanı, kullanan kişinin fiziksel ve farmakolojik özellikleri, metodun duyarlılığı gibi değişkenler analizin zorlukları arasında sayılmaktadır (Küme, 2017).

Biyoteknolojik ilerlemelerin toksikolojiye uygulanması, bu konuların genel kapsamını ve anlayışımızı geniş ölçüde genişletmiştir (Guillouzo, 2001). Benzer şekilde, analitik tekniklerdeki ilerlemeler, ilaçların ve kimyasalların tespitini çok daha kolay hale getirmekte ve bu da adli toksikoloji konusunda adli vakaların çözülmesine yardımcı olabilmektedir. Yine de adli vakalarda toksikolojik değerlendirmelere uygulama ve dava bazında bakıldığında ise yapılan değerlendirmelerin oldukça karmaşık ve detaylı inceleme ve bilgi birikimi ile gerçekleştirilmesi gerektiği görülmektedir (Malve, 2015). Basit doz bağımlı neden sonuç ilişkileri dışında, örneğin bazı ilaçlar nörotransmitterleri bile değiştirebilmekte ve bu nedenle zayıf bir dürtü kontrolüne ve ardından davranışta saldırganlığa yol açabilecek etki göstermektedir. Adli toksikoloji rolü bu durumda önem kazanır çünkü bu iddiaların doğruluğunu kanıtlaması gerekir. Şiddet davranışını ve uyuşturucu/ilâç kullanımını gözlemlemeli, değerlendirmeli, analiz etmeli ve dürtüsel davranışın uyuşturucu/ilâç kullanımıyla ilişkisinin olasılığını belirlemelidir (Feix & Wolber, 2007). Değerlendiricilerin, madde kötüye kullanımıyla ilişkili psikotik belirtilerin başlama zamanını, bu tür belirtilerin detoksifikasyonun ötesinde kalıcılığını ve zehirlenmenin ötesinde belirtileri iyileştirmek için devam eden psikiyatrik tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemeye çalışması önerilmekte, bu bilginin sağlanmasının

davaların akışını değiştirecek bilgi sunabileceği ifade edilmektedir (Feix & Wolber, 2007).

Adli toksikoloji alanının uygulama konusu biraz daha detaylı incelendiğinde adli toksikoloji genel olarak dört alt alana ayrılmakta olduğu görülmektedir. Bu dallar; postmortem toksikoloji (ölüm araştırma toksikolojisi), doping kontrol, insan performans toksikolojisi (veya davranışsal toksikoloji) ve adli iş/işyeri ilaç testleri ile işe alım testleridir (Chung & Choe, 2017; Smith & Bluth, 2016). Doping kontrol ve insan davranışsal toksikoloji de mümkün olduğu kadar çok bileşiği tespit etmek için numune hazırlamanın basit, ancak potansiyel olarak oldukça kapsayıcı olması gerekirken bu çalışmalarda analitik belirlemelerin, hedeflenen bileşikler listesi veya evrensel bir yaklaşım için optimize edilmesi gerektiği; kullanılacak metabolomiks çalışma akışının da deneysel tasarımdan etkilenebileceği; yeterli numune boyutu, biyolojik çeşitlilik ve uygun istatistiksel gücü sağlamak için deneysel tasarımın uygun şekilde değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (Keen et al., 2022). Ayrıca, hedefsiz daha doğru bir tabirle, açık tarama yöntemleri, son senelerde hızla gelişmekte, bu yöntemlerin de popülerlik kazandığını göstermektedir (Waller & McLeod, 2017).

Farklı deneysel koşullar ve yöntemler bulunması da, veri işleme ve istatistiksel analiz yaklaşımlarını çok çeşitlendirmektedir; inceleme ve yorumlama için daha iyi uyumlaştırılması gerektiği ortadadır. Bu anılan dallarda yapılan uygulamalar her koşulda mahkemelere kullanılmamakta, gerektiğinde karşılaştırma yapılabilinmesi için resmi kayıt altına alınma ya da sadece rutin raporlama olarak da kullanılmaktadır. Gerektiğinde tüm çalışma sonuçları ve hatta yöntemlerin işlerliğine ve geçerliliğine yönelik meta analiz ve risk değerlendirmelerinde de yer bulabilmektedir (Mitchell & Tilson, 1982).

Adli toksikoloji uygulama alanına ait sonuçların ve raporların sunulmasında, sağlık, tıp ve toksikoloji alanında kullanılan dilin aksine hukuki terimlerin ve dilin kullanılmasını gerektirebilmektedir. Hukuki terim açısından bakıldığında “olumlu-olumsuz” ya da “var-yok” gibi tanımlar kullanılabilirken, kalitatif ve kantitatif bir toksikolojik değerlendirmenin sonucunu aktarmada ya da yorumlamada yetersiz kalabileceği gibi, bu durum kesinlikle hatalı pozitif ve hatalı negatif değerlendirmelere yol açmamalıdır. Sonuçlar genellikle vakanın ayrılmaz bir parçasıdır ve eğer doğru terminolojik aktarım kullanılmaz ise raporda belirsizlik de bırakabileceği gibi, harcanan iş gücü ve maliyetin de boşa gidebilme tehlikesi bulunmaktadır (Smith & Bluth, 2016). Eczacılığın bir uygulama dalı olarak ortaya çıktığı adli eczacılığın alanındaki en önemli görevlerinden biri, adli toksikolojik analiz sonuçlarının hukuki sistemde kullanılan dil ve şartlara uygun ve anlaşılır şekilde sunulması, medikal dilin anlaşılır ve karar verilebilir olarak yorumlanmasını yapması ya da bu aktarımda aracılık etmesi olarak ortaya çıkmaktadır.

Kaynakça

1. Anderson, P. D. (2000). An Overview of Forensic Pharmacists Practice. *Journal of Pharmacy Practice*, 13(3), 179-186. <https://doi.org/10.1177/089719000001300304>
2. Anderson, P. D. (2012). The broad field of forensic pharmacy. *J Pharm Pract*, 25(1), 7-12. <https://doi.org/10.1177/0897190011431144>
3. Chung, H., & Choe, S. (2017). Overview of Forensic Toxicology, Yesterday, Today and in the Future. *Curr Pharm Des*, 23(36), 5429-5436. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170622101633>
4. Feix, J., & Wolber, G. (2007). Intoxication and settled insanity: a finding of not guilty by reason of insanity. *J Am Acad Psychiatry Law*, 35(2), 172-182.
5. Guillouzo, A. (2001). Applications of biotechnology to pharmacology and toxicology. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 47(8), 1301-1308.
6. Houck, M. M., & Siegel, J. A. (2010). Chapter 1 - Introduction. In M. M. Houck & J. A. Siegel (Eds.), *Fundamentals of Forensic Science (Second Edition)* (pp. 3-27). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374989-5.00001-6>
7. Keen, B., Cawley, A., Reedy, B., & Fu, S. (2022). Metabolomics in clinical and forensic toxicology, sports anti-doping and veterinary residues. *Drug Test Anal*, 14(5), 794-807. <https://doi.org/10.1002/dta.3245>
8. Küme, T. K., Ç.; Pınar, A.; Coşkunol, H. (2017). Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analizlerinin Kapsamı, Kalite ve Güvenlik Gereklikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 28(3), 198-207.
9. Malve, H. (2015). Forensic pharmacology: An important and evolving subspecialty needs recognition in India. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 8. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171698>
10. Mitchell, C. L., & Tilson, H. A. (1982). Behavioral toxicology in risk assessment: problems and research needs. *Crit Rev Toxicol*, 10(4), 265-274. <https://doi.org/10.3109/10408448209003367>
11. Smith, M. P., & Bluth, M. H. (2016). Forensic Toxicology: An Introduction. *Clin Lab Med*, 36(4), 753-759. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.07.002>
12. Waller, C. C., & McLeod, M. D. (2017). A review of designer anabolic steroids in equine sports. *Drug Test Anal*, 9(9), 1304-1319. <https://doi.org/10.1002/dta.2112>
13. Watanabe, K., & Chinaka, S. (2013). Forensic toxicology. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(12), 3919-3920. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6773-9>
14. Wyman, J. F. (2012). Principles and procedures in forensic toxicology. *Clin Lab Med*, 32(3), 493-507. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2012.06.005>

3. Bölüm

Kolon Kanserinde Platelet İndeksleri: Retrospektif Değerlendirme

Selim YALÇIN¹

Kanser, dünyada olduğu gibi ülkemizde de kalp-damar hastalıklardan sonra ölüme sebep olan hastalıklar içinde ikinci sıradadır (1). Gastrointestinal sistem kanserleri arasında en sık görülen kanser kolon kanserleridir. Kolon kanseri erkeklerde en sık tanı koyulan üçüncü kanser olurken kadınlarda meme kanserlerinden sonra ikinci yer alır , dünyada ise kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık sebebidir (2). Kolon kanserinde Surveillance Epidemiology and Results (SEER)'e göre 5 yıllık sağkalım oranı evre ile ilişkili olup lokal kanserlerde %90, bölgesel olanlarda %72 ve metastatik kanserlerde %14'tür (3). Kolon kanserleri, batılı toplumlarda önemli bir sağlık sorunudur; Bu. ülkelerde toplumda görülme sıklığı yüz binde 40-60 arasında değişmektedir. Yaşam süresi boyunca toplumda her 50-60 kişiden birinde kolon kanseri gelişmektedir. Bu ülkelerde yeni kanser vakaları içinde görülme sıklığı % 10 oranı ile üçüncü sırayı almaktadır.

Kolon kanseri için risk faktörleri çeşitlidir.ve bu faktörler şöyle sıralanabilir.

- Ailede kalın bağırsak kanseri hikayesi 50 yaş ve üstünde olmak,
- Kişide daha önce kalın bağırsak over meme veya endometrium kanseri hikayesi olması,
- Kolonda endoskopik olarak adenomatöz polipleri, göstermek
- Crohn Ülseratif kolit hastalığı gibi kronik inflamatuvar bir barsak hastalığının varlığı,
- Bazı Çevresel dış faktörler

Trombositler kan pulcukları olarak adlandırılır ve kemik iliğindeki en büyük hücre olan megakaryositlerden üretilir..Trombositler; hemostazda rol alırken diğer yandan büyüme faktörleri ve bazı kemokinleri salgılayarak kanser gelişmesinde görev alabilmektedir (7). Bazı kanser hastalarının kan sayımlarında trombositoz sık görülür. Yapılan prospektif bir çalışmada, trombositozu olan 40 yaş ve üzerindeki 40000 hastada 1 yıllık kanser insidansını araştırılmış süre takibinde erkeklerin %11.6'sında ve kadınların %6.2'sinde çoğunlukla kolon ve akciğer kanser gelişmiştir (8). Kanserli olgularda trombositozu katkı sağlayan faktörler içinde IL6 trombopoietin fibroblast büyüme faktörü bulunmaktadır. Kanser hastalarında; IL6 ve sitokinler karaciğer hücrelerini uyarak trombopoietin üretimini indükler bu da trombosit sayısının artışına neden olur (9) (10). Trombositler kanser hücrelerinin damar invazyonuna tepki olarak, tümör mikroçevresinde hemostatik faktör (fibrinojen,VWF), enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler salgılayarak tümörün ilerlemesini teşvik edebilir (11). Bu da evre kanser progresyonunda görülmektedir.

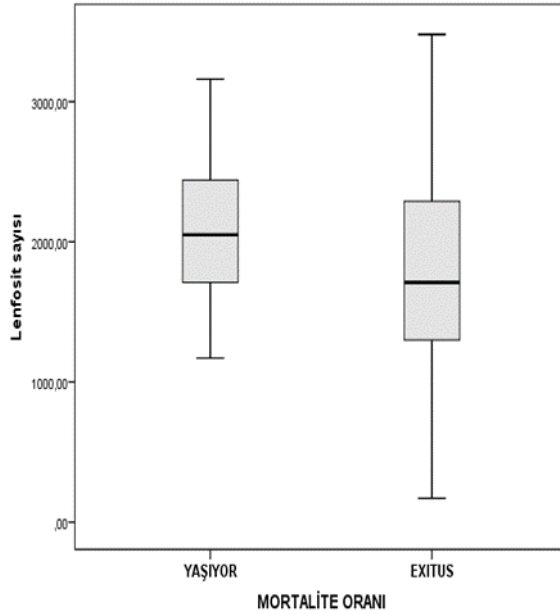
Çalışmamızda Kolon Kanseri hastalarda inflamasyon belirtici olan PDW nin evrelerle ilişkisi amaçlandı. PDW' nin inflamasyonla artışının CRC'lerde ileri evre varlığına göre değişimi araştırılması amaçlandı

MATERYAL ve METOD

Çalışmada 192 hasta dosyası incelendi. Toplam 132 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak 18 yaşından büyük olup kolon kanseri tanısı olmak, hastalığın evresinin dökümanate edilmiş olması, Tanı tarihi, patolojik tanı tarihi olarak alındı.

Retrospektif olarak tüm hasta kayıtları taranarak hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, evre, genetik mutasyon analizi, tanı anındaki nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit indeks parametreleri; trombosit sayısı, MPV, PDW, PCT, CEA değerleri tespit edildi. Komorbiditeyi göstermek amacıyla hastaların Charlson komorbidite skoru hesaplandı. Hemogram parametreleri (özellikle PDW MPV değerleri) ,evre, sağkalım zamanları karşılaştırıldı. Sağkalım; tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Çalışmaya, 82'si (%62.1) erkek, 50'si (%37.9) kadın olmak üzere toplam 132 hasta katıldı. Katılanların; 12 tanesi(%9.1) evre 1, 23 tanesi(%17.4) evre 2, 29 tanesi (%22) evre 3, 68 tanesi (%51.5) evre 4 kolon kanseri hastalarıydı.

Çalışmaya alınan katılımcılar yaşayanlar ve ölenler şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grubun verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında lenf nodu tutulumu ($Z=7.853$, $p=0.020$), lenfosit sayısı ($Z=-2.568$, $p=0.010$), nötrofil lenfosit oranı ($Z=-2.648$, $p=0.008$), CEA düzeyi ($Z=-3.684$, $p<0.001$) ve CA 19-9 düzeyi ($Z=-3.111$, $p=0.002$) bakımından farklılık olduğu saptandı. Bu bulgularla lenf nodu tutulumunun ölen hastalarda daha fazla olduğu, lenfosit sayısının ölen hastalarda daha düşük ve buna karşılık CEA ve CA 19-9 düzeylerinin daha yüksek ölçüldüğü saptandı .



Şekil 1 Lenfosit oranı ve mortalite

Tüm katılımcıların tüm verilerine uygulanan korelasyon analizi sonunda **yaşam süresi** ile yaş ($r=-0.219$, $p=0.012$), tümör evresi ($r=-0.201$, $p=0.021$), MPW düzeyi ($r=-0.224$, $p=0.010$), mortalite düzeyi ($r=-0.585$, $p<0.001$), CEA ($r=-0.340$, $p<0.001$) ve CA 19-9 düzeyi ($r=-0.228$, $p=0.009$) arasında negative korelasyon olduğu görüldü. Bu bulgularla hasta ileri yaş olduğunda, tümör evresi, MPW düzeyi, CEA ve CA 19-9 düzeyleri arttıkça hastaların yaşam sürelerinin kısalabileceği düşünüldü. Ayrıca yaşın, tümör evresinin, MPW, CEA ve CA 19-9 düzeylerinin yaşam süresini öngörebilmeye birer belirteç olabilecekleri düşünüldü. Ayrıca **mortalite oranı** ile yaş ($r=0.201$, $p=0.021$), tümör evresi ($r=0.214$, $p=0.014$), tümör invazyonu ($r=-0.243$, $p=0.041$), lenf nodu tutulumu ($r=0.337$, $p=0.005$) ve NLR ($r=0.231$, $p=0.008$), CEA ($r=0.323$, $p<0.001$) ve CA 19-9 ($r=0.273$, $p=0.002$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon ve lenfosit sayısı ($r=-0.224$, $p=0.010$) ile negatif korelasyon bulundu. Ayrıca lenfosit sayısı ile mortalite düzeyi ($r=-0.224$, $p=0.010$) arasında negatif korelasyon bulundu ve lenfosit sayısı düşük saptandığında bu kişilerin yaşam sürelerinin kısa olabileceği savunuldu. RDW düzeyi ile hemoglobin ($r=-0.521$, $p<0.001$), MPW ($r=-0.186$, $p=0.032$) ve NLR ($r=-0.175$, $p=0.044$) düzeyleri arasında negative korelasyon saptandı. Böylece bu kişilerde RDW düzeyi düşük bulunduğunda NLR düzeyinin yüksek olabileceği ve indirekt yoldan bu kişilerin yaşam sürelerinin kısa olabileceği savunuldu.

TARTIŞMA

Klinik olarak çalışılması basit, ucuz ve tekrarlanması kolay olan; Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW), trombositlerin yaygın olarak kullanılan indeksleridir. Günaldi ve ark., 2016; Onel ve ark., 2015 yılında yaptıkları çalışmalarda mide ve akciğer kanserine PDW nin artmış olduğunu; Okuturlar ve ark. 2015; Yaylacı ve ark. 2016 yıllarında yaptıkları çalışmada ise meme ve tiroid kanserlerinde PDW nin azalmış olduğunu göstermişlerdir. Zhu ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada CRC hastalarında PDW değerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yine Song ve arkadaşları 2017’de yaptıkları çalışmada CRC’li hastalarda PDW nin prognostik etkiye sahip olduğunu saptamışlar.

PDW düzeyinin de ileri evre tümörü olan kişilerde yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda; CRC’de evre ilerledikçe PDW değerinin de anlamlı şekilde arttığı saptandı. Yüksek PDW değerinin, enflamasyon yada tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkili olan aktive trombosit seviyesini yansıtabileceğini öngörmektedir.

VEGF, birçok kanser türünde prognoz ile ilişkili olup dolaşımdaki VEGF, asıl olarak trombositlerde ve nötrofillerde bulunmaktadır . (13)Dolaşımdaki aktif trombositler VEGF'yi serbest bırakır; bu durum kanser invazyonunu ve metastazı tetikleyebilir. Bu durum artmış inflamasyon ve bunun sonucunda artmış trombosit sayısı ile bağdaştırılabilir. İnflamasyonun ve trombosit sayısı artışı evre ile artıyor olup PDW artışına sebep olabilmektedir. Evreler arası metastazın varlığı ve PDW artışı da aktive trombositlerden salınan VEGF salınımı ve buna sekonder gelişen tümör invazyonu ve metastatik etkiye bağlanabilir. RAS mutasyonu ise EGFR yolağı üzerindeki mutasyondur. Bizim çalışmamızda RAS mutant olan ve olmayan arasında PDW farkının olmaması; trombositozun ve PDW artışının VEGF üzerinden etkili olduğunu düşündürebilir.

Kemal ve ark., 2014 yılında ; Shen ve ark., 2016 yılında yaptıkları çalışmada mide ve over kanseri ile yüksek MPV düzeyi saptanmıştır. Ayrıca birçok yapılan çalışmada akciğer kanseri, mide kanseri, hepatosellüler kanser, endometrium kanseri, mide kanseri ve kolon kanserlerinde evre ile MPV düzeyi artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (14)

KAYNAKÇA

1. Şahin S. Kanserde erken tanı ve tarama programları. Ege Tıp Dergisi, 2015 ve 54.
2. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians, 65(2), 87-108.
3. Kumar, A., Guss, Z. D., Courtney, P. T., Nalawade, V., Sheridan, P., Sarkar, R. R., ... & Murphy, J. D. (2020). Evaluation of the use of cancer registry data for comparative effectiveness research. JAMA Network Open, 3(7), e2011985-e2011985.
4. Zeng, M., Kikuchi, H., Pino, M. S., & Chung, D. C. (2010). Hypoxia activates the K-ras proto-oncogene to stimulate angiogenesis and inhibit apoptosis in colon cancer cells. Plos one, 5(6), e10966.
5. Jiang, Y., Mackley, H., Cheng, H., & Ajani, J. A. (2010). Use of K-Ras as a predictive biomarker for selecting anti-EGF receptor/pathway treatment. Biomarkers in medicine, 4(4), 535-541.
6. Kim, D. K., Kang, B., Kim, O. Y., Choi, D. S., Lee, J., Kim, S. R., ... & Gho, Y. S. (2013). EVpedia: an integrated database of high-throughput data for systemic analyses of extracellular vesicles. Journal of extracellular vesicles, 2(1), 20384.
7. ;28:552–554. Joosse, S. A., & Pantel, K. (2015). Tumor-educated platelets as liquid biopsy in cancer patients. Cancer cell, 28(5), 552-554.
8. Bailey, S. E., Ukoumunne, O. C., Shephard, E. A., & Hamilton, W. (2017). Clinical relevance of thrombocytosis in primary care: a prospective cohort study of cancer incidence using English electronic medical records and cancer registry data. British Journal.
9. Schafer, A. I. (2004). Thrombocytosis. New England Journal of Medicine, 350(12), 1211-1219.
10. Schafer, A. I. (2004). Thrombocytosis. New England Journal of Medicine, 350(12), 1211-1219.
11. Blair, P., & Flaumenhaft, R. (2009). Platelet α -granules: basic biology and clinical correlates. Blood reviews, 23(4), 177-189.
12. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians.
13. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN

estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinici.

14. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinici.

4. Bölüm

Çenelerin Radyoopak Lezyonları

Eda Nur TOPALOĞLU¹

Numan DEDEOĞLU²

Şuayip Burak DUMAN³

1 Araş. Gör. İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD

2 Doç. Dr. İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD

3 Doç. Dr. İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD

Radyografilerde radyoopak görüntü veren lezyonlar, içerisinde sklerotik kemik formasyonu içeren oluşumlardır. Bu lezyonlar asemptomatik olup rutin muayene esnasında radyografilerde ortaya çıkabileceği gibi semptomatik olarak da hekimin karşısına çıkabilir. Lezyonlar teşhis edilirken hastanın yaşı, cinsiyeti, geçirilmiş ve mevcut hastalıkları, lezyonun büyüklüğü, şekli, konumu, çevre dokularla ilişkisi, sınırları, içeriği ve herhangi bir etken varlığı göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Bu çalışmanın amacı hekimlerin sıklıkla karşılaştığı ve bariz radyoopak görüntü veren seçili lezyonların teşhisi ve tedavisini ele almaktır.

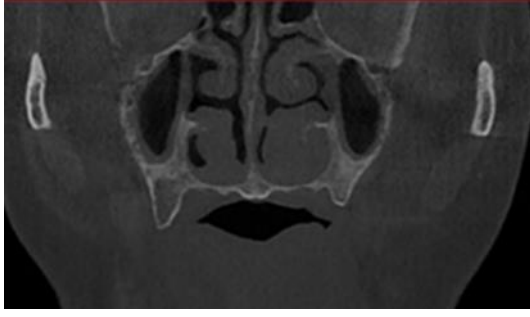
1-EKZOSTOZ

Ekzostozlar etiyolojisi belli olmayan, benign kemik çıkıntılardır. Çenelerin herhangi bir bölgesinde görülebilmekle beraber en sık maksiller alveolar prosesin bukkal yüzeyinde, genellikle kanın ya da molar bölgelerde yerleşebilir.[1] Saplı, pedinküllü veya düz kemik çıkıntıları şeklinde gözlenebilirler. Üstlerini örten mukozanın çevre mukozadan farkı yoktur ve travmatize olup yüzeylerinde ülserasyon oluşmadıkça semptomsuzdur. Her iki cinsiyette de benzer oranlarda izlenmektedir. Genç yetişkinlik döneminde oluşmaya başlayıp zamanla büyüme eğilimi gösterirler.[2] Bazı soliter ekzostozlar lokal iritasyona karşı periostun bir cevabı olarak serbest dişeti grefti veya deri grefti uygulamaları sonrası gelişebilmektedirler.[3],[4]

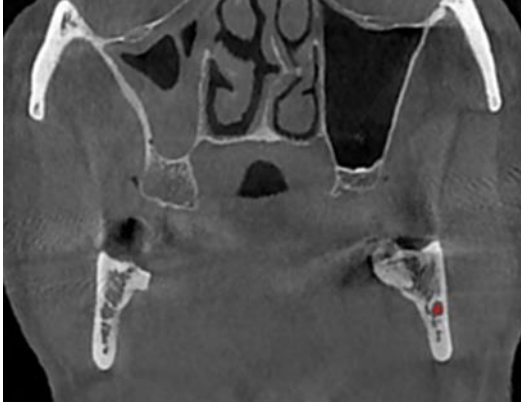
Ekzostozlar bulundukları anatomik lokasyona göre isimlendirilebilirler. Sert damağın orta hattında oluşan ekzostozlar Torus Palatinus (Şekil-1), mandibular kemiğin posterior lingual korteksinde genellikle bilateral oluşum gösteren ekzostozlar ise Torus Mandibularis (Şekil-2) olarak adlandırılır.

Yoğun kemik adası bir diğer adıyla idiopatik osteoskleroz ise ekzostozların kemik içi yerleşim gösteren halidir, lezyonlar dental dokularla ilişkili olmadığından çenelerin herhangi bir bölgesinde bulunabilmelerine rağmen daha çok mandibular molar bölgede gözlenirler. Lezyonu çevre kemikten ayıran bir kapsülü yoktur, çoğunlukla içeriği düzenlidir ve radyografilerde homojen, sınırları düzenli radyoopasiteler olarak izlenir.[1] (Şekil-3)

Tedavi gereksinimleri yoktur ve lezyonun takibi yeterlidir ancak yapılacak proteze engel oluyorsa cerrahi olarak eksize edilir. [1]



Şekil-1, KIBT koronal kesitten medial hatta bulunan maksiller torus



Şekil-2, KIBT koronal kesitten sağ mandibular torusun incelenmesi

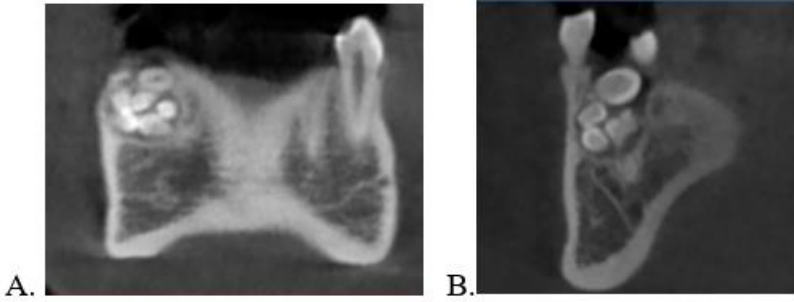


Şekil-3, Panaromik radyografide sağ mandibular posterior bölgede idiopatik osteoskleroz görüntüsü

2- ODONTOMA

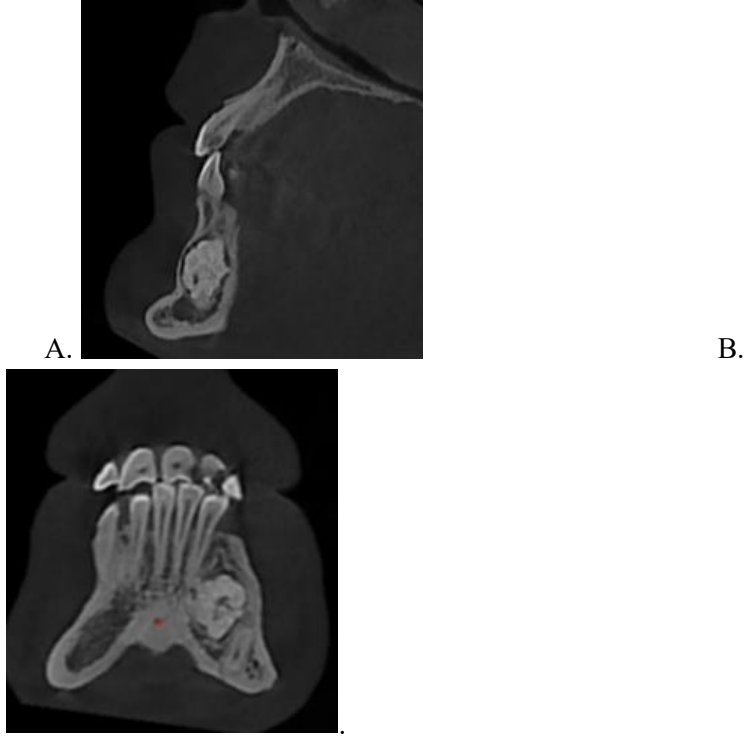
Odontomalar çenelerin en yaygın odontojenik tümörüdür. Ektoderm ve mezoderminden köken alan bu tümör mine, dentin, sement ve pulpal dokular içerdikleri için gelişimsel bir anomali - hamartom olarak da kabul edilebilir.[5],[6] Yavaş büyüyen, agresif seyir göstermeyen lezyonlardır. Kompound ve kompleks odontoma olarak iki farklı tipi vardır.

Kompound odontoma multiple, irregüler diş benzeri dentikül olarak adlandırılan oluşumları içerirler. (Şekil-4,5) Sıklıkla maksiller anterior bölgede izlenirler, görülme sıklığı açısından cinsiyetler arası belirgin bir fark yoktur. Kompound odontomalar kompleks odontomalara göre yaklaşık 2 kat daha sık gözlenirler.



Şekil-4, KIBT, A. koronal kesitten sağ mandibular bölgede kompond odontoma incelenmesi, B. Sagittal kesitten sağ mandibular bölgedeki kompond odontomanın incelenmesi

Kompleks odontoma içerisinde dental yapıların birbirinden ayırt edilemediği amorf kalsifikasyonlar içerir.(Şekil-6,7) Mandibula posterior bölgede daha sık olarak da 1.-2. Molar dişler hizasında izlenir. Kadınlarda görülme sıklığı daha çoktur. [6] ,[7]



Şekil-5, KIBT A. Sagittal kesitten sol mandibular anterior bölgedeki kompleks odontomanın incelenmesi, B. Koronal kesitten sol mandibular anterior bölgedeki kompleks odontomanın incelenmesi

Odontomalar hayatın 1.-2. dekatları arasında oluşurlar. Genellikle asemptomatik lezyonlardır. Komşuluklarındaki daimilerin sürme gecikmesine veya gömülü kalmasına neden olabilirler. Çevre dişlerde devitalizasyona, okluzal malformasyonlara, diastemalara yol açabilirler. Özellikle kompleks odontomalar mandibular kanala bası yaparak parestezi veya ağrıya sebep olabilir. Nadir de olsa süt dentisyonu da etkileyebilir. Çok ender olarak ağız içine süren odontomaların da bulunduğu unutulmamalıdır.[8]

Geniş bir lezyon olmadıkça kemikte ekspansiyon yapma eğiliminde değildirler. Sınırları belirgindir, radyolüsent görüntü veren fibröz bağ doku kapsülü içerisinde radyopak izlenen lezyonlardır. Bu radyoopasiteler compound odontomada diş benzeri dentikül yapılanmalarıyken kompleks odontomada düzensiz kalsifiye yapılar olarak izlenirler. [9]

Tedavisinde ekzisyon yeterlidir, lokal invazyon göstermedikleri için genelde cerrahi sonrası relaps gözlenmez.[9]

3-OSTEOMA

Osteomalar yavaş büyüme paterni gösteren, benign, oluşum sebebi belirsiz lezyonlardır. Yerleşimlerine göre 3 farklı alt tipi vardır. Endosteumdan köken alan santral tip, periosttan köken alan periferik tip ve yumuşak dokulardan özellikle de kaslardan türeyen ekstraskelatal tip.

Yapısal içeriklerine göre kompakt kemikten oluşumlu, spongiöz kemik oluşumlu ve kompakt- spongiöz kemiğin bir arada görüldüğü lezyonlar olarak 3 sınıfa ayrılırlar.[10],[1]

Lezyonlar her yaşta ortaya çıkabileceği gibi genellikle 40 yaş üstü bireylerde daha sık rastlanır. Kompakt tip erkeklerde daha sıkken spongiöz tip kadınlarda daha sık izlenir. Uzun kemiklerde de gözlenebilmelerine rağmen kraniofasial bölgede görünme insidansı daha yüksektir, en sık görüldüğü yerler paranasal sinüsler(en sık frontal sinüs ve ethmoid sinüs) ve mandibulada daha sık olmak üzere çenelerdir. Posterior mandibulada, ramusun lingual ve inferior bölgede oluşumu daha sık izlenir. Paranasal sinüslerin içerisindeki lezyonlar bulunduğu sinüsü doldurma eğilimindedirler ve baş ağısına sebep olabilirler. Periferik tip osteomlar asimetriye neden olabilirler. Orbital bölgeyi etkilerlerse ekzoftalmiye neden olabilirler. [1, 11]

Ağrısız, kemik sertliğinde çıkıntılardır. Endosteal form daha geç klinik semptom gösterebilir. Lezyonun üzerindeki mukoza normaldir.

Kompakt tip osteomlar grafilere uniform radyopak görüntü verirken spongiöz tip osteomlar trabekülasyon gösterebilirler. İyi sınırlı lezyonlardır ve çevresinde fibröz kapsül bulunmaz. (Şekil-8)

Herhangi bir disfonksiyona neden olmuyorsa veya hastanın estetik bir kaygısı yoksa tedavi gerektirmez, lezyon takipte kalınır. Multiple osteomalar gözleniyorsa Gardner Sendromu göz önünde bulundurulmalıdır. [12]



Şekil-6, KIBT aksiyel kesitten sağ mandibular premolar bölgedeki osteomanın incelenmesi

4- OSSİFİYE FİBROMA (SEMENTOOSİFİYE FİBROM)

Benign fibro-osseoz lezyonlardandır. Anormal kemik oluşumu içeren hücreden zengin fiböz doku oluşumudur.[1] Yavaş gelişim gösterir, genellikle asemptomatiktir ancak lezyon büyüdükçe asimetriye ve dişlerde migrasyona neden olur. Migrasyon erken klinik belirtilerindendir. Lokal invazyon gösterebilir. Yaşamın her döneminde görülebileceği gibi daha çok 2.-4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık gözlenir. Etiyolojisi net olmasada literatürdeki çoğu vakada travma hikayesi bulunmaktadır.[13]

Juvenil tipte lezyon daha agresif ilerler ve genellikle yaşamın ilk 20 yılında ortaya çıkar.

Mandibulada daha sık rastlanır ve genellikle premolar-molar bölgede konumlanırken maksillada görüldüğünde çoğunlukla fossa kanina ve zigomatik ark bölgesinde ortaya çıksalar da büyük vakalarda maksiller sinüse de yayılabilirler. Maksillada daha nadir görülmesinin yanında seyri mandibulaya göre daha agresif olabilir.[1]

Belirgin sınırlı bir lezyondur, ince fibröz bir kapsülle çevre kemik dokudan ayrılır. Ekspansiyon yaparken lezyon merkezinden çevreye her yöne doğru eşit olarak büyüme eğilimi vardır ancak sınır kortikal kemiğin perforasyonuna neden olmaz. Ekspansiyon komşu dişlerin migrasyonuna mandibular kanalına yer değişikliğine neden olabilir. Lezyonun içeriği ve görüntüsü oluşum safhasına göre değişiklik gösterebilir. Başlangıç lezyonlarında tamamen radyolüsent görüntü verebilirken immatür kemik adacıklarının oluşması ve kalsifikasyonlarla radyolüsent-opak mikst izlenirken ileri vakalarda etrafında ince radyolüsent bant haricinde bütünüyle radyoopak görüntü verebilir. Bu opasiteler atılmış pamuk veya buzlu cam görüntüde verirler. [1, 13]

Tedavisi rezeksiyondur, nüksü beklenmez ancak juvenil tipi daha invaziv olduğundan nüksü gözlenebilir.[1]

5-FİBROOSSEOZ LEZYONLAR

5.1-FİBRÖZ DİSPLAZİ

Spongiöz kemiğin yerini anormal kemik dokusuyla beraber fibröz dokunun aldığı etiyolojisi net olmayan bir kemik displazisidir. Son çalışmalar vakaların %93'ünde GNAS1 geninde mutasyon olduğunu ortaya koymuştur.[1] Monostatik, poliostatik ve McCune-Albright sendromu olmak üzere 3 formu vardır.

Monostatik (soliter) form tek bir kemiği tutan daha yaygın form olup poliostatik forma göre çenelerde daha çok izlense de genel olarak hastalığın çeneleri tutması nadirdir. Maksillada mandibulaya göre 2 kat daha fazla izlenir ve çenelerin posterior kısımlarında yerleşimi daha fazladır. Genç yetişkinlerde daha sık gözlenir. Poliostatik

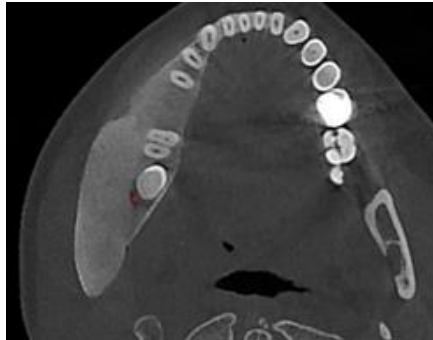
form fibröz displazinin çok sayıda kemikte izlenen formudur ve genelde 10 yaş altı çocuklarda izlenir. Yaygın iskeletsel ve kraniofasial tutulum gösterebilir.

McCune-Albright sendromunda kemik tutulumlarının yanında ciltte kütanöz pigmentasyonlar (Cafe-au-lait lekeleri), epifiz plakların erken kapanmasından kaynaklı iskeletsel anomaliler ve prekoks puberte, hipertiroidizm, Cushing sendromu gibi endokrinopatilerin eşlik eder. Fibröz displazinin diğer tiplerinde cinsiyet ayrımı söz konusu olmasa da Albright sendromunda kadınlarda bariz biçimde daha fazla rastlanır. [14, 15]

Lezyonlar genellikle maksillayı ve posterior bölgeleri tutarlar, daha çok unilateral olma eğilimindedirler. Ekspansiyona bağlı yüzde asimetri gelişebilir. Puberteyle beraber hastalık mekanizması yavaşlar. Ağrı veya patolojik kırıklar oluşabilir ki bu tür durumlarda malign dejenerasyon akla getirilmelidir. Maksilladaki lezyonlar daha homojenken mandibulada trabekülasyonu daha karmaşıktır. Mandibulada inferior alveolar kanalın altında bulunan lezyonlar kanalı süperiora doğru yer değiştirme eğilimindedir. Maksillada sinüs içerisine doğru genişleyip sinüsü daraltabilir, bu tür durumlarda baş ağrısı beklenebilir. Çevre yumuşak dokuyu etkilerse koku, işitme ve görme kayıplarına neden olabilir.[1]

Lezyonun periferi genelde normal dokudan ayırt edilemez. İç dansite genellikle maksilla ve kafa tabanında daha homojen bir yapı sergilediğinden daha opak gözüktür. Başlangıç lezyonları daha radyolusent görünebilir ilerleyen dönemlerinde anormal trabekülasyon artışı buzlu cam, portakal kabuğu, atılmış pamuk veya parmak izi görünimleri gibi radyopak görüntüler verebilir. Komşu dişlerde migrasyona, hipersementoza veya dişin gömülü kalmasına yol açabilir, bölgedeki dişlerde lamina durada incelmeye sebep olabilir.[1] (Şekil-9)

Tedavisinde takip önemlidir. Estetik cerrahi ihtiyaca yönelik uygulanabilir ancak lezyon tedavisi için radyoterapi lezyonun malignite riskini arttıracığından kontraendikedir. [1]



Şekil-7, KIBT aksiyel kesitten sağ posterior bölgedeki fibröz displazinin incelenmesi

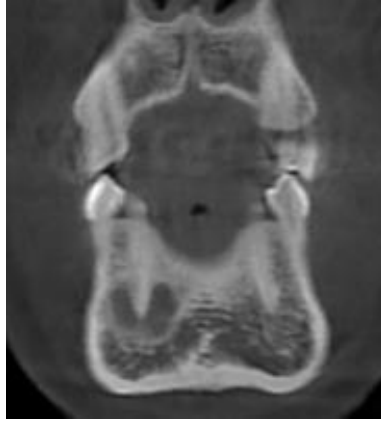
5.2-PERİAPİKAL SEMENTAL DİSPLAZİ-SEMANTOMA

Periodontal ligamentin odontojenik hücrelerinden gelişen reaktif fibroosseöz lezyondur. Kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha sık rastlanır ve genellikle orta yaşta ortaya çıkar. Komşu dişler genellikle vitaldir. Lezyonlar asemptomatiktir, rutin kontrollerde ortaya çıkar.

Çoğunlukla mandibular anterior bölgede rastlanılsa da tüm dişleri etkileyebilir ancak maksiller dişler çok nadir etkilenir. Lezyon merkezi komşu diş kökünün apikaline yerleşmiştir, multiple ve bilateral gözlenir. Lezyonun sınırları belirgin, radyolüsent, mikst veya radyoopak görüntü verebilir.

Lezyon oluşum safhasına göre 3 farklı şekilde izlenebilir. Başlangıç litik safhada dişlerin kökleri etrafında sınırları belirgin radyolüsent sahalar halinde izlenir ve bu safhada pulpa orjinli inflamatuvar lezyonlardan ayrımı radyolojik olarak yapılamayabilir. Mikst sementoblastik evrede radyolüsent sahanın içerisinde minik küresel kalsifikasyonlar, irregüler osteoid birikimleri ve anormal kemik yapılanmaları sonucu radyoopak sahalar gözlenmeye başlar. İleri safhada daha düzenli sınırları belirgin radyoopak sahanın çevresinde lezyonu çevre kemikten ayıran ince radyolüsent bant mevcuttur. (Şekil-10) [16]

Kendi kendini sınırlayan bir lezyon olduğundan tedavisinde invaziv bir işleme gerek yoktur, takibi önerilir. [1, 16]



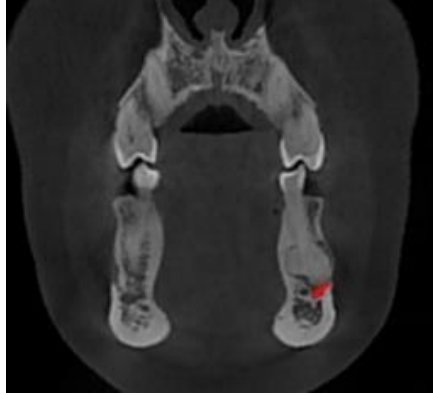
Şekil-8, KIBT koronal kesitten sağ mandibular kanin diş köküyle ilişkili periapikal semental displazinin incelenmesi

6- SEMENTOBLASTOMA

Sementoblastoma oldukça nadir gözlenen benign odontojenik mezenşimal bir lezyondur. Sement dokusunun tek gerçek neoplazmı olarak değerlendirilir.[17] Genç yetişkinlerde genellikle hayatın 2.-3. dekatlarında ortaya çıkar cinsiyet ayrımı yapmaz. Vakaların çoğu mandibular daimi 2.premolar - 1. Molar dişlerin kökleri civarında izlenir, çok nadir olarak gömülü bir dişte veya süt dişlerde görülür. İlgili dişler vitaldir. Lezyon komşu dişin köküyle ilişkilidir. Alveolar krette bukkolingual ekspansiyona ve ağrıya neden olur.[18]

Radyolojik olarak ilgili dişin köküne yapışık radyopak kütleinin etrafında ince radyolüsent bantlı iyi sınırlı bir lezyon olarak gözlenir. Kök rezorpsiyonuna, dişlerin migrasyonuna, kemikte ekspansiyona, kortikal erozyonlara ve lamina dura kaybına neden olur.[18, 19] (Şekil-11)

Vakaya göre farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Yavaş gelişen bir lezyon olsa da sürekli büyüme potansiyeli olduğundan lezyonla ilişkili olan dişin çekimiyle birlikte kitlenin bütünüyle çıkarılması ve nüks ihtimaline karşı bölgenin küretajı yaygın bir tedavi şeklidir.[20] İlgili dişin çekimi olmaksızın apikal rezeksiyonla ilgili dişin kökünün apikal üçlüsünün sementoid doku kalmaması açısından çıkarılması ve lezyonun enükleasyonu da diğer bir tedavi seçeneğidir. Nüksü önlemek açısından bölgenin küretajı yapılmalıdır.[21, 22]



Şekil-9, KIBT koronal kesitten sol mandibular birinci premolar diş köküyle ilişkili Sementoblastomanın incelenmesi

7-KONDENSİNG OSTEİTİS

Kondensing osteitis periapikal bölgede kronikleşmiş düşük dereceli iritasyona karşı çevre kemik dokunun vermiş olduğu bir cevaptan ibarettir. Yaş ve cinsiyet ayrımı gözlenmez. Mandibular molar dişlerin tutulumu daha sıktır. Periradiküler, periapikal, interseptal veya dişsiz sahalarda bulunurlar. Derin çürüklü, geniş restorasyonlu, kronlu, kanal tedavili, periapikal granülomlu kronik iritasyonu

bulunan dişlerle ilişkili olarak ilgili dişin etrafında sklerotik kemik formasyonu mevcudiyetinin yanında dişin apikal bölgesinde periodontal aralıkta genişleme yaptığı radyografilerde izlenebilir.[23]

Diğer patolojilerle ayrımında ilgili dişin vitalitesine bakılmalıdır, kondensing osteitis vakalarında ilgili diş devitaldir ve periodontal aralığı genişlemiştir.[23]

KAYNAKÇA

1. White SC., P.M., *Oral Radiology. Principles and Interpretation*. 7th ed. 2014: St Louis: Mosby.
2. Medsinghe, S.V., et al., *Buccal exostosis: a rare entity*. Journal of international oral health: JIOH, 2015. 7(5): p. 62.
3. Echeverria, J.J., et al., *Exostosis following a free gingival graft*. Journal of Clinical Periodontology: Case Report, 2002. 29(5): p. 474-477.
4. Siegel, W.M. and J.R. Pappas, *Development of exostoses following skin graft vestibuloplasty: Report of a case*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1986. 44(6): p. 483-484.
5. Bernaerts, A., et al., *Tumors and tumor-like lesions of the jaw mixed and radiopaque lesions*. JBR-BTR: Organe de la Societe Royale Belge de Radiologie (SRBR)= Orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging Voor Radiologie (KBVR), 2006. 89(2): p. 91-99.
6. Siozopoulou, V. and F.M. Vanhoenacker. *World Health Organization classification of odontogenic tumors and imaging approach of jaw lesions*. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2020. Thieme Medical Publishers.
7. Van Hoe, S., et al., *Sclerotic Lesions of the Jaw: A Pictorial Review*. Journal of the Belgian Society of Radiology, 2021. 105(1).
8. Gupta, A., et al., *An erupted compound odontoma*. Case Reports, 2014. 2014: p. bcr2013201820.
9. Nelson, B.L. and L.D. Thompson, *Compound odontoma*. Head and neck pathology, 2010. 4(4): p. 290-291.
10. Shaw, S.E. and C.-H. Chan, *Non-Odontogenic Tumors Of The Jaws*, in *StatPearls [Internet]*. 2021, StatPearls Publishing.
11. Larrea-Oyarbide, N., et al., *Osteomas of the craniofacial region. Review of 106 cases*. Journal of oral pathology & medicine, 2008. 37(1): p. 38-42.
12. Bilkay, U., et al., *Benign osteoma with Gardner syndrome: review of the literature and report of a case*. Journal of Craniofacial Surgery, 2004. 15(3): p. 506-509.
13. Sridevi, U., et al., *Cemento-ossifying fibroma: A case report*. Adv Cancer Prev, 2016. 1(111): p. 2472-0429.1000111.
14. Speight, P.M. and R. Carlos, *Maxillofacial fibro-osseous lesions*. Current Diagnostic Pathology, 2006. 12(1): p. 1-10.
15. DEDEOĞLU, N. and B. ARIKAN, *EVALUATION OF RADIOPAQUE LESIONS OF THE JAW BONES ON DIGITAL PANORAMIC RADIOGRAPHY IN A TURKISH SUBPOPULATION: A*

- RETROSPECTIVE STUDY*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2021. **31**(2): p. 154-159.
- 16.Senia, E. and M. Sarao, *Periapical cemento-osseous dysplasia: a case report with twelve-year follow-up and review of literature*. International endodontic journal, 2015. **48**(11): p. 1086-1099.
 - 17.Lu, Y., et al., *Odontogenic tumors: a demographic study of 759 cases in a Chinese population*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1998. **86**(6): p. 707-714.
 - 18.van der Waal I. Cementoblastoma. In: Barnes EL, E.J., Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Kleihues P, Sobin LH, series editors. World Health Organization classification of tumours, Lyon, France: IARC Press; 2005. p. 318.
 - 19.Huber, A.R. and G.S. Folk, *Cementoblastoma*. Head and neck pathology, 2009. **3**(2): p. 133-135.
 - 20.Chrcanovic, B.R. and R.S. Gomez, *Cementoblastoma: an updated analysis of 258 cases reported in the literature*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2017. **45**(10): p. 1759-1766.
 - 21.Ulmansky, M., et al., *Benign cementoblastoma: a review and five new cases*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1994. **77**(1): p. 48-55.
 - 22.D'Orto, B., et al., *Treatment options in cementoblastoma*. Journal of Osseointegration, 2020. **12**(2): p. 172-176.
 - 23.Altun, O., et al., *Condensing osteitis lesions in Eastern Anatolian Turkish population*. Oral Surg Oral Med Oral Radiol, 2014. **2**(2): p. 17-20.

5. Bölüm

Kemik Yapıyı Etkileyen Hastalıklar

Sema KAYA¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD.
e-mail: semakaya@yyu.edu.tr ORCID: 0000-0002-6306-3901

1.1 Kemik Yapıyı Etkileyen Sistemik Hastalıklar

Çeneleri etkileyen sistemik hastalıklar endokrin hastalıklar, metabolik hastalıklar ve diğer sistemik hastalıklar adı altında incelenmektedir.

1.1.1 Endokrin hastalıklar

Hiperparatroidizm; içsel bir uyaran nedeni ile paratroid hormon salgı mekanizmasının değişmesine primer hiperparatroidizm denir. Ayrıca paratiroid hormonu salgılanmasını sağlayan kalsiyum iyonu dengesindeki bozulmalar; paratiroid bezin fazladan aktive olmasına neden olarak sekonder hiperparatiroidizm tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (Fraser, 2009).

Bu hastalarda radyografik olarak; osteoporotik değişiklikler, osteitis fibrosa generalisata (kemiğin Von Recklinghausen Hastalığı) ve Brown tümörü adı verilen lezyonlar görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda ilerleyen zamanda kemiğin trabeküler yapısının da değiştiği görülmüştür. Zamanla hastalığın ilerleyen evrelerinde ise osteoporoz için karakteristik olan buzlu cam görüntüsü görülür. Brown tümörde karakteristik olan muntazam kenarlı, içi homojen gölgelenmiş, kemik harabiyet alanları nedeniyle kemiklerde spontan fraktürler görülebilmektedir. Çenelerdeki Brown tümörler kemikte uzun süre kaldıktan sonra bu tümörlerde santral dejenerasyonlar ve fibrozis geliştiği için osteitis fibrosa generalisata lezyonları görülebilmektedir (Oygür, 2010)

Hipoparatroidizm; hipokalsemi, hiperfosfatemi ve az veya yetersiz seviyede paratiroid hormonu (PTH) sekresyonu ile karakterize bir hastalıktır. Psödohipoparatiroidizmde de benzer bulgular görülür ancak hedef dokularda bir defekt vardır; bu defekt nedeniyle PTH direnci oluşmuştur ancak PTH seviyesi bu hastalarda yüksektir (Al-Azem ve Khan, 2012). Bu hastalarda kemik epifizlerinde erken kapanmalar ve yumuşak doku kalsifikasyonları görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda kemikte yer alan trabekül sayısı ve kalınlığında artışlar görülmüştür (Rubin ve ark, 2010).

Hiperpituitarizm-akromegali-gigantizm; spesifik bir hipofiz adenomu tiplerinden olup; iskeletin uç kısımlarının aşırı büyümesi ile karakterizedir. Bu hastalarda burun, çene, eller ve ayaklar aşırı büyümüştür. Bu hastaların kafatasının dış kısmının kalınlaştığı ve paranazal sinüslerin aşırı genişlediği görülmektedir (Davidoff, 1940).

Hipopituitarizm; hipofiz hormonların eksik salgılanması ile karakterize bir hastalık olup; bu hastalarda cücelik görülmektedir. Bu hastalıkta hipofiz bezinin çeşitli nedenlerle fonksiyon göremez hale gelmesi ve cerrahi operasyonlar ile çıkarılması sonucu hormon salgılayamaması ile karakterize bir hastalıktır (Harorlı ve ark., 2001).

Hipertiroidizm; kan dolaşımında fazla miktarda tiroid hormonun bulunması durumu olarak tanımlanmaktadır (Bilge ve ark., 2012). Bu hastalarda osteoklastik aktivitenin artması ile beraber kemik yoğunluğunda azalmalar görülebilmektedir (Kul ve ark., 2016)

Hipotiroidizm; tiroid bezinin az çalışmasının sonucu olarak; tiroid hormonlarının azaldığı bir hastalıktır. Konjenital, juvenil ve adult hipotiroidizm olmak üzere üç tipi bulunmaktadır (Bilge ve ark., 2012).

Cushing Sendromu; glukokortikosteroid hormonların eksojen ya da endojen nedenlerle kanda yüksek seviyede görülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda radyografik olarak kemik densitesinde azalmalar ve osteoporozlar görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda osteoporoz kaynaklı patolojik fraktürler görülebilmektedir (Chan ve ark., 2007).

1.1.2 Metabolik hastalıklar

Osteoporoz; kemikte ömür boyu devam eden remodeling olaylarının; kemik yıkımının artışı lehine ilerlediği durumlarda görülmektedir (Ezoddini Ardakani ve ark., 2013). Osteoporoz ilerleyen yaşla birlikte görüldüğü takdirde fizyolojik osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca vitamin eksikliği, yetersiz beslenme, immobilize hayat tarzı, hiperparatroidizm, cushing sendromu gibi hormonal bozukluklar da osteoporoza neden olabilmektedir (Das ve Crockett, 2013).

Osteoporoz kadınlarda menapoz sonrasında östrojen hormon seviyesindeki düşüslere bağlı olarak daha sık ve şiddetli formda görülmektedir. Hastalarda radyografik olarak kemik densitesinde azalma ve trabeküllerde incelmeler görülmektedir. Özellikle mandibula kortikal kemik kalınlığında incelmeler gözlenmektedir (White ve Pharoah, 2009).

Hipofosfotazya; otozomal dominant geçişi olan bir hastalıktır. Kemik yapının normal bir şekilde mineralize olabilmesi için elzem olan alkalin fosfataz enziminin serumda ve dokularda düşük konsantrasyonda bulunması veya hiç bulunmaması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalara ait radyografiler incelendiğinde; alveolar kemik densitesinde azalma ve kortikal kemik kalınlığında incelme gözlenmektedir (Reibel ve ark., 2009).

Raşitizm ve osteomalazya; serumda yer alan kalsiyum ve fosfor seviyesindeki azalmalar; kemik sentez mekanizmasının öncül materyali olan osteoid matriksin mineralizasyonunda bozukluğa neden olmaktadır. Hastalık şayet epifizler kapandıktan önce meydana gelmişse raşitizm olarak adlandırılırken; epifizler kapandıktan sonra görülürse osteomalazya şeklinde adlandırılmaktadır. Osteomalazya radyolojik olarak çenelerde belirgin bir bulgu

vermez. Ancak bazen mandibula angulus bölgesinde psödofraktür şeklinde tanımlanan radyolüsent bir görüntü bu hastalarda görülebilmektedir. Bu hastalarda kortikal kemik kalınlığı ve trabekül sayısı azalmıştır (White ve Pharoah, 2009).

Osteopetrosis; kemikte ömür boyu devam eden remodeling olaylarının osteoklastik aktivitenin artması lehinde izlenen kalıtım yolu ile aktarılan bir hastalıktır. Bu hastalığa ait radyografik bulgular oldukça tipiktir. Kemik densitesinde yaygın bir artış vardır ve bu nedenle kortikal sınırlar net bir şekilde ayırt edilemeyebilmektedir. Trabeküler dizilim anormal bir görünüm kazanmıştır (Tohidi ve Bagherpour, 2012).

Renal osteodistrofi; kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kandaki kalsiyum ve fosfor seviyelerinde meydana gelen düzensizliklerle görülen kemik dokusu bozukluklarını ifade etmektedir. Bu hastalarda D vitamini mekanizmasındaki aksaklıklar nedeniyle intestinal sistemden kalsiyumun emilimi azalmıştır. Kandaki kalsiyum seviyesi azaldığı için sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. Artan parathormon seviyesi ile kemiklerden kana kalsiyum geçişi meydana gelmektedir. Bu olaylar neticesinde kemik fraktürleri ve generalize bir demineralizasyon görülmektedir. Radyografik incelemelerde yüz kemiklerinde litik kemik lezyonları ve skleroze alanlarının aynı anda görülmesi ile karakterize tuz-biber görüntüsü dikkat çekmektedir. Trabeküler şekilleri daha kaba bir hal almış ve trabeküller sayıca azalmışlardır (Chang ve ark., 2007).

Hipofosfatemi; X genine bağlı otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıkta böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sonucu fosfor geri emilimi azalmıştır. Ayrıca Multiple Myeloma hastalarında da böbrekler sekonder olarak etkilenir ve hipofosfatemi tablosu görülebilir. Radyolojik değerlendirmelerde, bu hastalarda trabekül sayısının azaldığı, kortikal kemik kalınlığının azaldığı ve çenelerin daha radyolüsent izlendiği görülmüştür (White ve Pharoah, 2009).

1.1.3 Diğer sistemik hastalıklar

Orak hücreli anemi; otozomal çekinik olarak aktarılan hemoglobinin β zincirinde meydana gelen hasar nedeniyle görülen kronik kan hastalıklarından biridir (Bilge ve ark., 2012). Radyografik incelemelerde trabeküllerin incelendiği ve kortikal kemik kalınlığının azalması ile meydana gelen generalize osteoporoz dikkat çekmektedir (White ve Pharoah, 2009).

Talesemi; otozomal çekinik olarak aktarılan hemoglobin zincirlerinden bir veya bir kaçının sentezi esnasında defekt meydana gelmesi nedeniyle oluşan, hipokrom mikrositer anemi tablosu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda

yaygın osteoporoz görülmekte ve kortikal kemik sınırında incelmeler radyolojik olarak göze çarpmaktadır (White ve Pharoah, 2009).

Lösemi; kemik iliği hücrelerinin malign transformasyonu sonucu meydana gelen bir neoplazidir. Hastalara ait radyografik incelemelerde düzensiz sınırlı, yama görünümlü radyolüsent alanlar ve soğan kabuğu şeklinde periostal reaksiyonlar görülebilmektedir (White ve Pharoah, 2009).

Romatoid artrit; eklemler arasında yer alan sinoviyal sıvı içerisinde inflamatuvar içerik birikmesine neden olan; ayrıca eklem, tendon ve periartiküler bölgede inflamasyon oluşturan otoimmün bir hastalıktır (Yılmaz ve ark., 2012). Bu hastalara ait radyografik incelemelerde; hastalığın erken döneminde bile etkilenen bölgede yer alan kemiklerde densitede azalışları dikkat çekmektedir (Kurup ve ark., 2012).

1.2 Çenelerin Trabeküler Yapısını Etkileyen Kemik Hastalıkları

Kemik hastalıkları kemik displazileri ve diğer kemik lezyonları olmak üzere iki ayrı sınıfta incelenmektedir. Kemik displazileri ise kendi içinde fibröz displaziler ve osseöz displaziler olarak ikiye ayrılırlar. Osseöz displaziler ise florid osseöz displaziler ve periapikal osseöz displaziler olarak anlatılmaktadır.

Diğer kemik lezyonları ise şunlardır: santral dev hücreli granüloma, anevrizmal kemik kisti, cherubism, paget hastalığı ve langerhans hücreli histiositozistir.

1.2.1 Kemik displazileri

Fibröz Displaziler; benign hastalıklar içerisinde değerlendirilmektedir. Normal kemik doku yerine anormal fibrosseöz doku büyümesiyle karakterizedirler. Yavaş ancak oldukça progresif büyüme göstermektedirler (Jethanamest ve Roehm, 2011; Ömeroğlu, 2021). Bu büyüme kemiklerde şekil bozukluğu ve yıkıma neden olarak meydana gelir ve organize olmamış kemik trabekülleri içermektedir (Younus ve Haleem, 1987). Hastalık tüm yaşta görülebildiği gibi daha çok gençlerde görülmektedir. Ayrıca vücudun tüm kemiklerinde de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda; büyümenin kemiğin olgunlaşmasını tamamladığında durduğu görülmüştür (Morrissey ve ark., 1997).

Ramsey ve arkadaşları fibröz displazileri üç ayrı grupta tanımlamışlardır. Monostatik tip fibro-osseöz displaziler en yaygın rastlanan formdur. Genellikle tek kemik tutulumu görülür. Fibro-osseöz displazi olgularının % 70'ini oluşturur. Ayrıca olguların % 20'sinde kafa kemiklerinde tutulum gözlenmiştir. Poliostatik tip fibro-osseöz displazilerde ise birden çok kemik tutulumu görülürken; olguların ise yaklaşık olarak % 30'unu bu tip oluşturmaktadır. Ciddi anlamda

kemiklerde spontan ve tekrarlayan kırıklara ve deformitelere neden olmaktadır (Nager ve ark., 1982). Mc-Cune Albright Sendromu olarak adlandırılan diğerk bir tip fibro-osseöz displazi büyük bir oranda kadınlarda gözlenmektedir. Endokrin bozukluklar ve ciltte spesifik pigmentasyonlar göstermesi ile karakterizedir. Oldukça nadir rastlanan bir formdur ancak endokrin bozukluklar nedeniyle en erken tanı konabilmektedir (Ramsey ve ark., 1968).

Osseöz Displaziler; bu displaziler kendi içinde florid osseöz displaziler ve periapikal osseöz displaziler olarak ikiye ayrılmaktadır. Florid osseöz displaziler; bu lezyonlar çenelerde oldukça nadir görülen lezyonlardır (Cannon ve ark., 1980). İlk dönemde mandibulanın Paget hastalığı, gigantiform sementoma, multiple osteoma gibi tanılar alan bu displaziler ilk kez Melrosa ve arkadaşları tarafından florid semento-osseöz displazi olarak 1976'da tanımlanmıştır (Melrose ve ark., 1976, Beylouni ve ark., 1998). Etiyolojileri tam olarak bilinmemekle birlikte periodontal ligament kaynaklı reaktif ya da displastik bir değişim sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (Blaschke, 1994). Çoğunlukla mandibula ya da maksilla premolar molar bölge yerleşimli olan bu lezyonlar; en az olarak ise maxilla anterior bölgede görülürler (MacDonald ve Jankowski, 2003). Bu displazi olgularında kemikteki doku yerine sementin ya da kemik dokunun hatta bazen iki dokunun beraber anormal bir şekilde yerleştiği görülmektedir (Wakasa ve ark., 2002). Radyolojik değerlendirmelerde; displazinin gelişim aşamalarına göre ilgili bölge tamamen radyolüsent görülebildiği gibi, radyolüsent-radyopak bir görüntü de sergileyebilmektedir. Hatta gelişimini tamamlamış lezyonlar normal kemik dokuya göre daha radyopak bir görünümde bile olabilirler.

Periapikal osseöz displaziler; bu displazilerin de florid semento osseöz displaziler ile benzer şekilde periodontal dokulardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Benign bir oluşum olup; daha çok kadınlarda ve mandibula molar bölgede karşımıza çıkmaktadır. Çoğu zaman dişsiz bölgelerde ya da çekim soketlerinin olduğu yerlerde görülmektedir (Summerlin ve Tomich, 1994, Su ve ark., 1997). Radyolojik görüntülerde etrafı sklerotik bir hatla çevrili olan bu displaziler, bulunduğu gelişim aşamasına göre radyolüsent, mix, radyopak bir görünüm sergileyebilirler (Drazić ve Minić, 1999). Bu tip displazi olgularında ilgili bölgeye implant uygulaması gibi herhangi bir cerrahi işlem yapılmayacaksa tedaviye gerek olmadığı; hastanın belirli aralıklarla radyolojik olarak takip edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (Summerlin ve Tomich, 1994). Şayet fonksiyonel veya estetik bir problem yaratıyorsa ya da implant tedavisi gibi bir işlem uygulanacaksa mevcut lezyonun eksize edilmesi gerekmektedir (Doğan ve ark., 2007).

1.2.2 Diğer kemik lezyonları

Santral Dev Hücreli Granüloma; ilk olarak Jaffe ve Austin tarafından tanımlanan bu lezyonlar hayatın daha çok üçüncü dekadında görülmektedir. Kadınlarda daha çok rastlanılan benign bir kemik tümörüdür (Jaffe, 1953; Austin Jr ve ark., 1959; Whitaker ve Waldron, 1993). Çenelerde destruktif olarak ilerleyen bu lezyonlar daha çok mandibula anterior ve posterior bölge tutulumu yapmaktadırlar. Radyografik görüntülemeye, mandibula korteksine kadar ilerleyen iyi sınırlı, uniloküler ya da multiloküler lezyonlar olarak karşımıza çıkabilmektedirler (Lucas, 1984).

Anevrizmal Kemik Kisti; bu kistler benign karakterli, lokal olarak büyüme gösteren kistlerdir. Ekspansif büyürler. Vasküler kaynaklı bu lezyonlar non neoplastik olarak değerlendirilmektedirler (Randall ve ark., 2000; Kervancioğlu ve ark., 2002). Bu kistler mandibulada maksillaya oranla daha sık görülmektedirler. Premolar ve molar bölge tutulumları daha fazladır. Ancak nadir de olsa temporomandibular bölge tutulumu yapan vakalar da görülmüştür (Goyal ve ark., 2006; Rattan ve Goyal, 2006). Kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Bu kistler hayatın ikinci ve üçüncü dekadında daha çok görülmektedirler. Etiyolojileri tam olarak belli değildir. Anevrizmal kistler tek başlarına görülebildikleri gibi sekonder olarak başka malign tümörlerle birlikte görülen sekonder formları da mevcuttur. Bu nedenle şüpheli durumlarda histopatolojik olarak tanı konmadan tedaviye geçilmemelidir (Cottalorda ve Bouelle, 2006). Radyolojik olarak iyi sınırlı görülmekle beraber sklerotik sınır gözlenmemektedir. Bu durum klinik olarak benign karakter gösterip; büyüme hızı bakımından malign lezyonlara benzediği için karıştırılma ihtimali yüksektir (Kaffe ve ark., 1999).

Cherubism; mandibular ve maksiller yerleşim gösteren, simetrik, bilateral lezyonlardır. Multiloküler radyolüsent görünümle karakterize fibro osseöz yapı gösteren iskelet displazilerindendir. Doğumdan sonra çeneler normal olup iki ve yedi yaşından sonra çenelerde görülen büyüme ile karakterize lezyonlardır. Bu büyümeler ergenliğe kadar devam etmektedir. Bu hastalarda melek yüz görünümü olarak adlandırılan; Tipik yuvarlak ve dolgun bir yüz ve göz görünümü mevcuttur. Bu büyümeler yaklaşık otuz yaşına kadar devam ederek dururlar. Süreç sonunda bulgular tamamen kaybolmaktadır (Papadaki ve ark., 2012) . Radyolojik olarak multiloküler bir görünüm sergileyen bu lezyonlarda zaman zaman diş köklerinde rezorpsiyonlar ve mandibular kortekste yıkılımlar görülebilmektedir (Raposo Amaral ve ark., 2007).

Paget; ilk kez James Paget tarafından tanımlanmıştır. Diğer bir adı osteitis deformans olarak geçmektedir. Yaşlı hastalarda osteoporozdan sonra görülen en sık kemik hastalığı olarak kabul edilmektedir. Çoğunlukla kırk yaşını geçmiş

hastalarda görülen bu hastalık kronik seyirlidir. Bu hastalarda osteoklastik hücre fonksiyonundaki artışa bağlı olarak lokal kemik kayıpları görülmektedir. Beraberinde artış gösteren remodeling olayları ile beraber yoğun, şayet yapısal olarak bozuk bir iskeletsel yapı oluşmaktadır. Böylece kemiklerde kırık görülme olasılığı artarken; ciddi boyutlarda deformiteler görülmektedir (Ankrom ve Shapiro, 1998). Bu hastalarda serum alkalen fosfataz seviyesinde ciddi artışlar görülmesi tanı konulmasında belirleyici faktördür (Tiegs, 1997).

Langerhans Hücreli Histiositozis; bu hastalık langerhans hücrelerinin aşırı olarak büyümesi ile karakterize neoplazik bir hastalıktır. Çoğunlukla bebek ve çocukları etkilemektedir. Bu hastalığın Eozinofilik Granüloma; Hand Schüller Christian ve Letterer Siwe olmak üzere üç türü mevcuttur. Ancak 2016 yılında yapılmış olan çalışmaya göre; LHH (Langerhans Hücreli Histiyositozis) hastalığı artık beş ayrı kategoride incelenmektedir. Bu alt gruplar L, C, R, M ve H tipi olmak üzere isimlendirilmişlerdir (Emile ve ark., 2016). Bu hastalığın ilk dönemlerinde baş boyun bölgesi lezyonları görülmektedir. Oral bölgede lezyonların görülmesi LHH hastalığının ilk bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda gingivitis, gingivada kanama, ağrı, ülserasyonlar, yumuşak doku büyümeleri ve kemik dokuda şişlikler görülmektedir. Bu hastalarda alveolar kemikte ciddi yıkımlar mevcut olup; dişlerde yer değiştirmeler ve rezorpsiyonlar gözlenmektedir. Ayrıca bu hastalarda dişler; alveol kemik desteğinden yoksun olduğu için yüzen diş görünümleri ve multiple litik kemik yapı belirleyici radyolojik özelliklerindendir (White ve Pharoah, 2014).

KAYNAKLAR

1. Al-Azem, H., Khan, AA. Hypoparathyroidism. Best Practice and Research. Cj. Clin. Endocrinol. Metab., 2012;26(4):517-522.
2. Ankrom, MA., Shapiro, JR. Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). J. Am. Geriatr Soc., 1998;46(8):1025-1033.
3. Austin Jr, LT., Dahlin, DC., Royer, RQ. Giant Cell Reparative Granuloma and Related Conditions Affecting the Jawbones. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol., 1959;12(11):1285-1295.
4. Beylouni, I., Farge, P., Mazoyer, JF., Coudert, JL. Florid Cemento Osseous Dysplasia: Report of a Case Documented With Computed Tomography and 3D İmaging. Oral Surgery, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol., 1998;85(6): 707-711.
5. Bilge OM, Akgül HM, Dağistan S. Diş Hekimliğinde Muayene ve Oral Diagnoz. 1.Baskı. Erzurum; Eser Ofset: 2012.
6. Blaschke DD. Diseases of bone manifested in the jaws. In: Goaz PW, White SC., Oral Radiology Principles and Interpretation. St Louis: Mosby. 1994: 494-512
7. Boivin, G., Meunier, PJ. Changes in Bone Remodeling Rate İnfluence the Degree of Mineralization of Bone Which is a Determinant of Bone Strength: Therapeutic İmlications. İçinde Noninvasive Assessment of Trabecular Bone Architecture and the Competence of Bone, Connect. Tissue Res., 2001;43(2-3):123-127.
8. Cannon, JS., Keller, EE., Dahlin, DC. Gigantiform Cementoma: Report of Two Cases (Mother And Son). J. Oral Surg., 1980;38(1):65-70.
9. Chang, JI., Som, PM., Lawson, W. Unique Imaging Findings in the Facial Bones of Renal Osteodystrophy. Ajnr. Am. J. Neuroradiol., 2007;28(4):608-609.
10. Cottalorda, J., Bourelle, S. Current Treatments of Primary Aneurysmal Bone Cysts. J. Pediatr. Orthop. B., 2006;15(3):155-167.
11. Davidoff, LM. Hyperpituitarism and Hypopituitarism. Bull. N.Y. Acad. Med., 1940;16(4):227-243.
12. Doğan, N., Durmaz, CE., Okçu, KM., Sençimen, M., Üçok, Ö. Üç Olgu Sunumu: Çenelerin Fibro Osseöz Lezyonları. Türkiye Klinikleri J. Dental Sci., 2007;13:146-152.
13. Drazić, R., Minić, AJ. Focal Cemento Osseous Dysplasia in the Maxilla Mimicking Periapical Granuloma. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol., 1999;88(1):87-89.

14. Emile, JF., Abla, O., Fraitag, S., Horne, A., Haroche, J., Donadieu, J., Requena-Caballero, L., Jordan, MB., Abdel-Wahab, O., Allen, CE. Revised Classification of Histiocytoses and Neoplasms of the Macrophage Dendritic Cell Lineages. *Blood, Am. J. Hematol.*, 2016;127(22):2672-2681.
15. Fraser, WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*, 2009;374(9684):145-158.
16. Goyal, A., Tyagi, I., Syal, R., Agrawal, T., Jain, M. Primary Aneurysmal Bone Cyst of Coronoid Process. *Bmc. Ear Nose Throat Disord.*, 2006;6(1):1-4.
17. Harorlı, A., Yılmaz, AB., Akgül, HM. Dişhekimliğinde Radyolojide Temel Kavramlar Ve Radyodiagnostik. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Tesisleri, 2001.
18. Jaffe, HL. Giant Cell Reparative Granuloma, Traumatic Bone Cyst and Fibrous (Fibroosseous) Dysplasia of the Jawbones. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 1953;6(1):159-175.
19. Jethanamest, D., Roehm, P. Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone With Complete Canal Stenosis and Cholesteatoma. *Otol. Neurotol*, 2011;32(7):52-53.
20. Kaffe, I., Naor, H., Calderon, S., Buchner, A. Radiological and Clinical Features of Aneurysmal Bone Cyst of the Jaws. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 1999;28(3):167-172.
21. Kervancıoğlu, S., Kervancıoğlu, R., Şirikçi, Ş., Özkur, A. Klavikulanın Solid Tipte Anevrizmal Kemik Kisti: Nadir Bir Çocuk Olgu. *Diagn. Interv. Radiol.*, 2002;8:299-301.
22. Kurup, S., Gharote, H., Jose, RA Radiographic Evaluation of Temporomandibular and Hand (Metacarpophalangeal) Wrist Joints of Patients With Adult Rheumatoid Arthritis. *J. Dent. Res.*, 2012;9(1):32-38.
23. Lucas RB. Pathology of Tumours of the Oral Tissues (4th ed). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984 .
24. Macdonald-Jankowski, DS. Florid Cemento Osseous Dysplasia: A Systematic Review. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 2003;32(3):141-149.
25. Martin, E., Shapiro, JR. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 2007;5(3):91-97.
26. Melrose, RJ., Abrams, AM., Mills, BG. Florid Osseous Dysplasia. A Clinical Pathologic Study Of Thirty Four Cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*, 1976;41(1):62-82.
27. Morrissey, DD., Talbot, JM., Schleuning, AJ. Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone: Reversal of Sensorineural Hearing Loss After

- Decompression of the Internal Auditory Canal. *The Laryngoscope*, 1997;107(10):1336-1340.
- 28.Nager, GT., Kennedy, DW., Kopstein, E. Fibrous Dysplasia: A Review of the Disease and Its Manifestations in the Temporal Bone. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*,1982;92:1-52.
 - 29.Oygür T. Ağız Patolojisi Ders Kitabı, Ağız Lezyonları ve Temel Patogenetik Mekanizmalar. 1. Baskı. Eflatun Basım Dağıtım Yayıncılık Danışmanlık Yatırım ve Tic. Ltd. Şti., 2010;124.
 - 30.Ömeroğlu, SA. Imaging Findings in Fibrous Dysplasia of the Clivus: Case Report. *Bosphorus Med. J.*, 2021;8(2):115-118.
 - 31.Papadaki, ME., Lietman, SA., Levine, MA., Olsen, BR., Kaban, LB., Reichenberger, EJ. Cherubism: Best Clinical Practice. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2012; 7(1):1-14.
 - 32.Ramsey, HE., Strong, EW., Frazell, EL. Fibrous Dysplasia of the Craniofacial Bones. *Am. J. Surg.*, 1986;116(4):542-547.
 - 33.Randall, RL., Nork, SE., James, PJ. Aggressive Aneurysmal Bone Cyst of the Proximal Humerus: A Case Report. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2010;370:212-218.
 - 34.Raposo ACE., De Campos GM., Warren, SM., Almeida, AB., Amstalden, EMI., Tiziane, V., Raposo ACM. Two Stage Surgical Treatment of Severe Cherubism. *Ann. Plast. Surg.*, 2007;58(6):645-651.
 - 35.Rattan, V., Goyal, S. Aneurysmal Bone Cyst of the Coronoid Process of the Mandible. *J. Indian. Soc. Pedod. Prev. Dent.* , 2006;24(3):155.
 - 36.Reibel, A., Manière, MC., Clauss, F., Droz, D., Alembik, Y., Mornet, E., Bloch ZA. Orofacial Phenotype and Genotype Findings in All Subtypes of Hypophosphatasia. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2009;4:6.
 - 37.Rubin, MR., Dempster, DW., Kohler, T., Stauber, M., Zhou, H., Shane, E., Nickolas, T., Stein, E., Sliney, J., Silverberg, S. J., Bilezikian, JP., Müller, R. Three Dimensional Cancellous Bone Structure in Hypoparathyroidism. *Bone*, 2010;46(1):190-195.
 - 38.Su, L., Weathers, DR., Waldron, CA. Distinguishing Features of Focal Cemento Osseous Dysplasias and Cemento Ossifying Fibromas: I. A Pathologic Spectrum Of 316 Cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 1997;84(3):301-309.
 - 39.Summerlin, DJ., Tomich, CE. Focal Cemento Osseous Dysplasia: A Clinicopathologic Study of 221 Cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 1994;78(5):611-620.

40. Tieggs, RD. Paget's Disease of Bone: Indications For Treatment And Goals of Therapy. *Clin. Ther.*, 1997;19(6):1309-1329.
41. Tohidi, E., Bagherpour, A. Clinicoradiological Findings of Benign Osteopetrosis: Report of Two New Cases. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects.*, 2012;6(4):152-157.
42. Wakasa, T., Kawai, N., Aiga, H., Kishi, K. Management of Florid Cemento Osseous Dysplasia of the Mandible Producing Solitary Bone Cyst: Report of a Case. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2002;60(7):832-835.
43. Whitaker, SB., Waldron, CA. Central Giant Cell Lesions of the Jaws: A Clinical, Radiologic and Histopathologic Study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 1993;75(2):199-208.
44. White SC, Pharoah MJ. Systemic Diseases Manifested in the Jaws. In: Rudolph P, Alvis K, eds. *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. 5th Ed. St Louis: C.V. Mosby Co., 2009. 597-614.
45. White, SC., Pharoah, MJ. *Oral Radiology-E-Book: Principles And Interpretation*, Elsevier Health Sciences, 2014.
46. Yilmaz, HH., Yildirim, D., Ugan, Y., Tunc, SE., Yesildag, A., Orhan, H., Akdag, C. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Findings of the Temporomandibular Joint and Masticatory Muscles in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2012; 32(5):1171-1178.
47. Younus, M., Haleem, A. Monostotic Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone. *J. Laryngol Otol.*, 1987;101(10):1070-1074.

6. Bölüm

Pediyatrik Rehabilitasyonda Çift Görev Denge Eğitimi

Sevde Nur AKTAŞ¹
Metehan YANA²
Musa GÜNEŞ³

1 Fizyoterapist, Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Karabük-Türkiye

2 Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük-Türkiye

3 Araştırma Görevlisi, Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük-Türkiye

GİRİŞ

Günlük yaşamda çoğu aktivite aynı anda çok sayıda görevin eş zamanlı meydana gelmesiyle gerçekleşir. Yürürken birileriyle iletişimde olmak veya mesaj yazmak, konuşurken bir şeyler yemek gibi iki veya daha fazla görevin eşzamanlı performansı ikili (çift) görev olarak isimlendirilmektedir (1,2). Dikkatin sınırlı bir kaynak olduğu düşünüldüğünde, eş zamanlı yapılan aktivitelerde, görevlerden birinde veya her ikisinde performans düşmesi meydana gelebilmektedir (3). Günlük yaşamda ikili görev içeren aktivitelerin varlığının sık olmasından dolayı çeşitli rehabilitasyon programları incelenmiş ve ikili görev performansını arttırmada en iyi yolun ikili görev uygulaması içeren eğitimler olduğu söylenmektedir (4,5). İlk uygulama alanı olarak geriatri seçilmiş ve çalışmalar bu yönde odaklanmıştır ancak son zamanlarda pediatri alanında da birçok çeşitli hastalıkta (Serebral palsi, down sendrom, otizm...) etkili olduğu kanısına varılmış ve bu alanda da uygulamaya geçilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, dual task paradigmasını tanımlamak, bu eğitimin nasıl uygulandığını öğrenmek ve pediatri de hangi hastalıklarda kullanıldığını incelemektir.

1. DİKKAT VE ÇİFT GÖREV

Günlük yaşamda çoğu aktivite aynı anda çok sayıda görevin eş zamanlı meydana gelmesiyle gerçekleşir. Yürürken birileriyle iletişimde olmak veya mesaj yazmak, konuşurken bir şeyler yemek gibi iki veya daha fazla görevin eşzamanlı performansı ikili (çift) görev olarak isimlendirilir (1,2). İkili görev performansı ikinci bir görevi yapma kapasitesini içerir (16). Dikkatin sınırlı olduğu düşünüldüğünde, aynı anda iki aktiviteyi gerçekleştirirken görev performansında (bir ya da her ikisinde) düşmeler yaşanabilir (3). Motor performans, kognitif, mekaniksel ve nörolojik mekanizmaların birbiriyle entegrasyonunun bir sonucudur. Dolayısıyla fizyoterapi değerlendirmelerinde ve müdahalelerinde kognitif faktörler önemli bir yere sahiptir. Motor performans için önemli olan kognitif faktörler; uyanıklık, dikkat, hafıza, motivasyon ve muhakemeyi içerir (17). Dikkat, bilişsel kaynakları odaklayan ve diğer ilgisiz girdileri dikkate almadan seçici olarak belirli bilgileri işleme yeteneğidir (4).

Uygulama olarak ikili görev denge eğitimi seçildiğinde kişiye verilen görevler çok önemlidir. Görevin kişi için zorluğu, kişinin sahip olduğu mevcut dikkat kapasitesi dahilinde olması, yeniliği, kişinin aktiviteye olan aşinalığı, kişinin eğitim seviyesine uygun olması ve anlaşılabilir olması önemli kriterler arasındadır (18).

2. DUAL-TASK (ÇİFT GÖREV) DENGİ EĞİTİMİ

2.1. Denge

Denge; duysal, motor ve biyomekanik bileşenlerin entegre edilmesiyle birlikte vücut ağırlık merkezinin destek yüzeyi sınırları içerisinde tutulmasıdır (6,7). Sahip olunan vücut duruşunun statik ve dinamik hareketler sırasında ve değişen durumlara karşı olağan pozisyonu koruyabilme yeteneğidir (8,9). Denge, birçok nörolojik olayı kapsamakta ve statikliğin aksine dinamik bir süreçtir. (9,10).

Günlük yaşamda çoğu motor görev otomatik olarak gerçekleşmektedir. Bu entegrasyon ise motor sistemin ilişkide olduğu vizüel, somatosensoriyal ve vestibüler bilgiye dayalı olarak meydana gelmektedir (19).

Dual-task eğitimi, primer olarak yürüme esnasında veya postüral dengeyi sağlarken, aynı zamanda ikincil olarak, bilişsel veya motor başka bir görevin tamamlanabilme yeteneğini içermektedir (17,20). Çift görev esnasında postüral kontrol ve gerçekleştirilen ikinci görevden sorumlu olmak üzere iki dikkat mekanizması oluşmaktadır. Bu iki mekanizma birbiriyle etkileşim içindedir. Postüral kontrol, vücut pozisyonunu kontrol etmek amacıyla motor emirler kullanmakta ve vizüel, propriyoseptif ve vestibüler impulsların etkileşimini içermektedir. Günlük yaşamda postüral stabilite sağlanırken aynı zamanda çeşitli görevler yerine getiren vücut yapı ve organlarımız, bunun sonucu olarak postüral stabilite için çift görevin bir parçası haline gelmektedir (21).

2. DUAL TASK MOTOR – BİLİŞSEL FAALİYET ÖRNEKLERİ (22,23)

Motor Faaliyetler	Bilişsel Faaliyetler
• Ritmik alkış tutma	• Haftanın günlerini sayma
• Obje alma ve taşıma	• Şehir isimleri sayma
• Engelleri geçme	• Farklı renk ve harfleri ayırt etme
• Su dolu bardak taşıma	• Nesneleri ve kelimeleri adlandırma
• Yana doğru adım alma	• Verilen kelimenin, cümlenin tekrarlanması
• Top atıp tutma	• Geri doğru sayma
• BOS üzerinde durma, farklı yönlere uzanmalar yapma.	• Farklı meyve ve sebzelerin isimlerini sayma

4. DUAL TASK (ÇİFT GÖREV) TEORİLER

Dual task mekanizmasının nasıl gerçekleştiği ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır ancak en çok üç tanesi kabul görmüştür. Bunlar; kapasite paylaşım

modeli (Capacity sharing), görev değiştirme modeli (Bottleneck) ve görev kaynağı modeli (Cross talk)'dir.

1) Kapasite paylaşım modeli (Capacity Sharing): İkilili görev esnasında işlem kapasitesinin verilen görevler arasında paylaşıldığını varsayan aynı zamanda en yaygın kabul gören teorilerden biridir. Kiřinin birden fazla görevi paralel olarak gerçekleştirebileceğini ancak sahip olunan kapasite paylaştırıldığını için her bir göreve dūřen kapasitenin sınırlı ve daha az olduğu dūřünölür. Aynı anda gerçekleştirilen iki görev için gereken kapasite sağlanmadığında, görevlerden birine daha çok dikkat verilebilir. Dikkatin, önceliğin verileceği görev, kişinin isteğine ya da görevin özelliğine bağlıdır (3,20). Öncelik verilecek görev kiři için tehlikenin en az olduğu ve memnuniyetin en iyi düzeye çıkarıldığını faktörlerle belirlenir. Örnek olarak kiři trafikte olduğunda konuşmaya değil daha çok sürüşe önem vermektedir (5).

2) Darboğaz (Görev Değiştirme) Modeli (Bottleneck): Bu teorisinin temelinde mental süreçlerin belirli bir sıra ile işlenmesi gerektiği teorisi vardır. Görev değiştirme modeline göre paralel işlem mümkün değildir ve kişiye verilen görevler ancak sırayla gerçekleştirilebilir. İki görev de eş nöral bağlantılar tarafından işlenirse tıkanıklık meydana gelir. Bunun sonucunda da ya görevlerden biri gerçekleştirilemez ya da performans bozulabilir (5,15).

3) Görev kaynağı modeli (Cross-talk): Bu modelde birbirine zıt iki teori yer almaktadır. İlkine göre, gerçekleşen işlem; işlenen bilginin içeriğine, ne tür duyuşal girdilerin olduğuna, hangi cevabın verildiğine ve kişinin dūřüncelerine bağlıdır. Bununla beraber diğerine göre ise eř girdiler işlendiğinde, birden fazla aktiviteyi yerine getirmek daha zor olmakta ve performansı bozabilmektedir (5,15). Yapılan alışmalar ve öğrenilen bilgiler sonucu çok sayıda pratik yapıldığında ikilili görev karmaşasının azaltılabileceği gibi bu karmaşanın ortadan tamamen kalkabileceği dūřünölmektedir (4).

5. DUAL TASK (ÇİFT GÖREV) DENGİ EğİTİMİ VE KULLANIMI

Dual task training (ift görev denge eğitimi) bilişsel ve motor performansa dayalıdır (24). Bilişsel ve motor görevler birleştirilip ikilili görev eğitimi gerçekleştirildiğinde, bilişsel-motor etkileşim etkisi ortaya çıkmaktadır (13).

Kiřiye birden fazla görev (motor-bilişsel) verildiğinde postüral stabilitenin bozulabileceği gibi dengiyi devam ettirmede de problemler yaşanabilir. (24). Günlük yaşam aktivitelerimizi dūřündüğümüzde neredeyse tamamına yakını aynı anda birden fazla aktiviteyi gerçekleştirmemizi gerektirir. Bütün bunlar bilindiğinde kişinin denge ve postüral stabilite sağlamada kullanılacak yöntem olarak dual task denge eğitimi seçilmiştir (24).

Literatüre bakıldığında dual task denge eğitimi pediatrik down sendromu, serebral palsi, özel öğrenme güçlüğü ve otizm spektrum bozukluğu gibi çeşitli hastalıkların rehabilitasyonunda kullanılmıştır ve olumlu sonuçlar alınmıştır (13, 25, 26, 27).

5.1. Down sendromu

Down sendromu (DS) otozomal kromozom anomaliler arasında en sık görülenidir (İnsidans 700-1000 canlı doğum için %0,1 olarak görülür). Down sendromlu bireylerde motor gelişim geriliği ile birlikte diğer gelişim geriliklerinin (Anatomik, algısal) varlığı ve seviyesi de belirlenmelidir. Ambulasyon down sendromlu bireylerde gecikmiştir.

İkili görev sırasında DS'li bireylerde daha fazla gövde salınımı ve daha az stabilite gözlenmiştir (27). Bunlar sonucunda da DS'li çocuklarda motor aktivitelere eklenen ikinci bir görevin yani bahsettiğimiz ikili görev eğitiminin etkili olabileceği bulunmuştur. Ancak literatür tarandığında dual task denge eğitiminin DS'li bireyler üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır (27).

İkili görev aktivitesinin DS'li bireylerde etkisine bakıldığında daha az verimli ve daha az işlevsel olduğu sonucuna varılmıştır (27). Uygun kriterlere sahip (Mental açıdan gerekli yeterliliğe sahip, bağımsızlık seviyesi yeterli) belirli sayıda DS'li bireyin katıldığı bir çalışmada yürüyüşe ek ikincil görevler olarak katılımcıların bir tabak ve bardak tutması, tepsi ve bardak taşınması, telefonda konuşması veya düğme iliklemesi gibi aktiviteler seçilmiştir. Sonuçlar motor becerilerdeki bozulmalarla beraber ikinci görev esnasında yürüyüşte de bozulma olduğunu göstermiştir (27).

Postüral kontrolün ikinci bir görevden nasıl etkilendiğine dair yapılan bir çalışmada, oturup kalkma aktivitesi sırasında dört farklı ikili görev seçilmiş ve aktivite performansları DS'li çocuklar ile normal gelişimli çocuklar arasında kıyaslanmıştır. İkili görev içeren aktivitelerin DS'li çocuklarda var olan postüral salınımı arttırdığı ve daha az stabiliteyle sonuçlandığı bulunmuştur (28).

Kognitif becerilerin ikili görev aktivitesiyle etkileşimine bakıldığı bir çalışmada bireylere sözlü ve görsel-uzamsal çalışma belleği görevi verilmiştir. DS'li çocuklarla normal gelişime sahip çocuklar kıyaslandığında DS'li çocuklarda sözlü görevlerde bozulma olmakla beraber tüm ikili görev koşullarında daha fazla bozulma gözlenmiştir (29).

Günlük yaşamda çoğu aktivite ikili görev üzerinedir ve kişiye verilen ikincil görev (motor veya bilişsel) birincil görevler ile etkileşim içindedir. Bu ikili görev aktivitesi mental ve nörolojik problemleri olan bireylerde yürüyüş, denge ve postüral kontrolde kayıplara neden olur. Literatüre bakıldığında DS'li çocuklarda

ikincil görevler birincil görev performanslarını etkilemektedir. Dolayısıyla DS'li çocukların rehabilitasyon programlarında ikili görev aktivitesinin etkili olabileceği sonucuna varılabilir (27).

5.2. Serebral palsi

Serebral palsy (SP) pediatrik popülasyonda sık görülmekle birlikte hareket ve postüral gelişimde kalıcı bozulmaya neden olan ve bireyde aktivite sınırlaması meydana getiren nörogelişimsel bir bozukluktur (13,31). Serebral palsili çocuklarda postüral kontrol ve dengenin bozulması günlük yaşam aktivitelerini etkiler aynı zamanda sosyal kısıtlamalara yol açar. Dolayısıyla serebral palsili çocukların rehabilitasyonunda yalnızca bedensel bozulma değil fonksiyonel düzeydeki artış ve aktiviteye katılım da dikkate alınmalıdır (13,30). Genellikle serebral palsili çocukların rehabilitasyonunda sık olarak ilerleyici direnç egzersizleri, kuvvet egzersizleri ve germe egzersizleri gibi yöntemler seçilmektedir. Yapılan çalışmalarda yalnızca vücut fonksiyonlarına yönelik yapılan rehabilitasyon sonrası SP'li bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede sınırlılıklar olduğu sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla SP'li bireylere fiziksel yeteneklerini kullanmakla beraber günlük yaşamdaki aktiviteleri içeren bir rehabilitasyon programının etkili olabileceği bildirilmiştir (13).

İkili görev aktivitesinin spastik diplejili SP'li çocuklarda denge ve kaba motor fonksiyon aktivitesine etkisine bakılan bir çalışmada ikili görev aktivitesi olarak oyun etkinlikleri gibi çeşitli bilişsel aktivitelerle beraber stabil olmayan yüzeyde dengelerini kontrol etmeleri istenmiştir. Sonuçlara bakıldığında ikili görev aktivitesi normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla spastik diplejili SP'li çocuklarda hem denge hem de kaba motor fonksiyon üzerinde kayıplara neden olmuştur. Dolayısıyla çift görev eğitiminin klinik müdahale yöntemi olarak spastik diplejili SP'li çocuklarda uygulanmasının etkili bir yöntem olabileceği söylenmiştir (13). İnfantil hemiparezili çocuklarda ikili görev eğitiminin postüral stabilite üzerine etkisine bakılan bir çalışmada ikili görev eğitiminin yalnızca geleneksel denge eğitimine kıyasla postüral stabiliteyi iyileştirebileceği bulunmuştur (22). Serebral palsili çocuklarda ikili görevlerin yürüyüşe etkisine bakıldığı bir çalışmada ikili görev esnasında SP'li bireylerle normal bireyler kıyaslanmıştır. İkili görevin neden olduğu azalmış yürüme performansı, günlük yaşamda SP'li çocuklar için bazı zorluklara neden olabilir. Bu nedenle klinik değerlendirmelerde dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (32).

Literatüre bakıldığında SP'li bireylerin ikili görev esnasında postüral stabilite, denge, yürüyüş gibi parametrelere olan etkilerinden bahsedilmiştir. SP'li bireylerin günlük yaşamda karşılaşacakları problemler için rehabilitasyon programlarına çift görev denge eğitimi eklenebilir.

5.3. Özel öğrenme güçlüğü

Özel Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG), kişinin zekâ seviyesinin normal ya da normalin üstünde olmasına rağmen eğitim düzeyinin beklenen seviyede olmamasıyla beraber, motor aktivitelerde kayıp, sosyal yaşama katılım gibi problemler görülen nörolojik bir bozukluktur. Çalışmalar duysal girdilerle beraber gerçekleştirilen kognitif görevleri içeren denge çalışmalarının, ÖÖG olan çocuklarda, farklı postüral ve kognitif stratejilerle sonuçlandığını bulmuştur. Belirli kriterlere sahip ÖÖG tanısı almış çocuklarla ikili görev aktivitesinin rehabilitasyondaki etkisi incelenmiştir. Çocuklara motor görevle birlikte bilişsel görevler yüklenmiştir. Bir süre bu program düzenli olarak uygulanmıştır ve çift görev denge egzersizlerinin nöroplastisitenin sağladığı etkiyle birlikte ÖÖG çocuklarda olumlu sonuçları olduğu kanısına varılmıştır. Literatürdeki birçok çalışmaya da bakıldığında rehabilitasyon programlarına dual task denge eğitiminin dahil edilmesinin uygun olduğu söylenmiştir (25).

Ayakta duruş esnasında stabil ve instabil ortamlarda, propriyoseptif girdilerin denge üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada ÖÖG olan 30 çocuk ve normal gelişimde 30 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Ayakta duruş esnasında stabil ve instabil denge platformları üzerinde hedefe odaklı, gözler açık ve kapalı olacak şekilde farklı propriyoseptif uyaranlı egzersizler verilmiştir. Çalışma sonucunda instabil platformda postüral salınımların daha fazla olduğu görülmüştür (33). Disleksik çocuklarda bilişsel göreve farklı görevler eklenmesinin postüral kontrole etkisine bakılan bir çalışmada, bireylere ayakta duruş esnasında kitap okuma görevi verilmiş ve disleksik çocuklarda vücut salınımlarının arttığı gözlenmiştir. Bilişsel görevlerin disleksili çocuklarda postüral kontrolü bozabileceği sonucuna varılmıştır (34).

Çalışmalar incelendiğinde bu etkilenimlerin ÖÖG çocukları günlük yaşamda etkileyeceği düşünüldüğünde rehabilitasyon programlarına çift görev denge eğitimi eklenmesi önerilebilir.

5.4. Otizm spektrum bozukluğu

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) erken çocukluk döneminde tanımlanan nörolojik bir durumdur. Otizm spektrum bozukluğu iletişim, sosyal etkileşim ve davranış gibi alanları etkiler, tekrarlayan davranışlar ve stereotipik hareketlerle de ilişkilidir (26,31).

Yapılan araştırmalar sonucu egzersizin OSB'li bireylerde motor koordinasyon, denge ve esnekliği geliştirdiği ortaya konmuştur. Aynı zamanda egzersizin stereotipik hareketleri de azalttığı sonucuna varılmıştır. Sosyalite ve iletişimdeki problemler bu kişileri fiziksel açıdan da etkilemiştir (26). Motor ve sosyal becerilerinin gelişimi için farklı bir yöntemle gidilmiş ve dual task içeren

oyun temelli egzersizler denenmesi önerilmiş, OSB’li bireyleri olumlu olarak etkileyebileceği söylenmiştir. Önerilen oyun programı ise çocuklara motor görevle eş zamanlı olarak bilişsel görev yükler (26).

Otizmli çocuklarda ikili görevin postüral kontrol üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, otizmli çocuklarda postural kontrolün aynı yaştaki gelişen çocuklara göre zayıf olduğu ve ikili görevi yerine getirirken postüral stabilitelerinin bozulduğu sonucuna ulaşılmıştır. Dolayısıyla rehabilitasyon tekniklerini otistik çocukların ihtiyaçlarına yönelik seçip ikili görev aktiviteleri çoğaltılabilir (35). Literatürde otizmli çocuklarda ikili görev etkisi için çalışmalar yapılmış; bu çalışmalar incelendiğinde ise rehabilitasyon programlarında ikili görev eğitiminin yer alabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Günlük yaşamda çoğu aktivite aynı anda birden fazla görevin eş zamanlı yapılmasını gerektirir. İki veya daha fazla görevin eş zamanlı gerçekleştirilmesi ise ikili (çift) görev olarak isimlendirilir. İkili görev motor-motor, kognitif-motor ve kognitif -kognitif olarak üç başlıkta incelenir dolayısıyla çift görev denge eğitiminde egzersiz örnekleri bu başlıklar altında toplanmıştır. Ancak ikili görev esnasında görevlerden biri ya da her ikisinde performansta düşmeler yaşanabilir. Otomatik hareketler nörolojik tutuluma sahip bireylerde azalmaktadır dolayısıyla bu otomatikliğin tekrar olağan haline gelebilmesi gerekmektedir. Bunun içinde ‘çift görev denge eğitimi’ literatürde çalışmaların konusu olmuştur. Daha çok nörolojik hastalıklar literatürün konusu olsa da pediatri alanında da çalışmalar hız kazanmıştır. Bu doğrultuda literatüre bakıldığında çift görev denge eğitimi DS, SP, ÖÖG ve otizm gibi çeşitli hastalıklarda çalışılmış, pediatrik rehabilitasyona eklenmesi gerektiğine dair sonuçlar bulunmuştur.

KAYNAKÇA

- 1) Choi W, Lee G, Lee S. Effect of the cognitive-motor dual-task using auditory cue on balance of survivors with chronic stroke: a pilot study. *Clin Rehabil.* 2015;29(8):763-770. doi:10.1177/0269215514556093
- 2) Kim GY, Han MR, Lee HG. Effect of Dual-task Rehabilitative Training on Cognitive and Motor Function of Stroke Patients. *J Phys Ther Sci.* 2014;26(1):1-6. doi:10.1589/jpts.26.1
- 3) Plummer P, Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:225. Published 2015 Apr 28. doi:10.3389/fnhum.2015.00225
- 4) McCulloch KL, Buxton E, Hackney J, Lowers S. Balance, attention, and dual-task performance during walking after brain injury: associations with falls history. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(3):155-163. doi:10.1097/HTR.0b013e3181dc82e7
- 5) Leone C, Feys P, Moumdjian L, D'Amico E, Zappia M, Patti F. Cognitive-motor dual-task interference: A systematic review of neural correlates. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:348-360. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.010
- 6) Michell TB, Ross SE, Blackburn JT, Hirth CJ, Guskiewicz KM. Functional balance training, with or without exercise sandals, for subjects with stable or unstable ankles. *J Athl Train.* 2006;41(4):393-398.
- 7) Rugelj D. The effect of functional balance training in frail nursing home residents. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(2):192-197. doi:10.1016/j.archger.2009.03.009
- 8) Baltacı G, Harput G, Haksever B, Ulusoy B, Ozer H. Comparison between Nintendo Wii Fit and conventional rehabilitation on functional performance outcomes after hamstring anterior cruciate ligament reconstruction: prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(4):880-887. doi:10.1007/s00167-012-2034-2
- 9) Bhat R, Moiz JA. Comparison of dynamic balance in collegiate field hockey and football players using star excursion balance test. *Asian J Sports Med.* 2013;4(3):221-229. doi:10.5812/asjsm.34287
- 10) Williams GN, Allen EJ. Rehabilitation of syndesmotic (high) ankle sprains. *Sports Health.* 2010;2(6):460-470. doi:10.1177/1941738110384573
- 11) Deliagina TG, Zelenin PV, Beloozerova IN, Orlovsky GN. Nervous mechanisms controlling body posture. *Physiol Behav.* 2007;92(1-2):148-154. doi:10.1016/j.physbeh.2007.05.023
- 12) Winter, D. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & Posture*,1995; 3(1), 193-214.

- 13) Lee NY, Lee EJ, Kwon HY. The effects of dual-task training on balance and gross motor function in children with spastic diplegia. *J Exerc Rehabil.* 2021;17(1):21-27. Published 2021 Feb 23. doi:10.12965/jer.2142032.016
- 14) Candan, S. A., Akoğlu, A. S., & Özcan, T. Ş. Parkinson Hastalarında Motor Ve Bilişsel İkili Görevlerin El Fonksiyonu Üzerine Etkisi. *Türk Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2020;31(2), 94-102.
- 15) Pashler H. Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychol Bull.* 1994;116(2):220-244. doi:10.1037/0033-2909.116.2.220
- 16) O'Shea S, Morris ME, Iansek R. Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther.* 2002;82(9):888-897.
- 17) Huang HJ, Mercer VS. Dual-task methodology: applications in studies of cognitive and motor performance in adults and children. *Pediatr Phys Ther.* 2001;13(3):133-140.
- 18) Abernethy, B. Dual-task methodology and motor skills research: some applications and methodological constraints. *Journal of Human Movement Studies*, 1998; 14(3), 101-132.
- 19) Akman MN. Karataş M. Temel ve Uygulanan Kinezyoloji Haberal Eğitim Vakfı Ankara, 2003.
- 20) Ghai S, Ghai I, Effenberg AO. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:557-577. Published 2017 Mar 23. doi:10.2147/CIA.S125201
- 21) Legrand A, Bui-Quoc E, Doré-Mazars K, Lemoine C, Gérard CL, Bucci MP. Effect of a dual task on postural control in dyslexic children. *PLoS One.* 2012;7(4):e35301. doi:10.1371/journal.pone.0035301
- 22) Elhinidi EI, Ismaeel MM, El-Saeed TM. Effect of dual-task training on postural stability in children with infantile hemiparesis. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(3):875-880. doi:10.1589/jpts.28.875
- 23) Özcan, E. Emekli bireylerde fiziksel aktivite düzeyi ile çift görev performansı arasındaki ilişkinin incelenmesi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi (2017).
- 24) Akın, H. Geriatrik bireylerde motor-motor ve motor- kognitif çift görev egzersizlerinin düşme üzerine etkisi. İstanbul Aydın Üniversitesi Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, 2018.
- 25) Selçuk, R., Tarakçı, D., Taşkıran, H., & Algun, Z. C. Özel öğrenme güçlüğü olan çocuklarda çift görev odaklı denge egzersizlerinin denge ve öğrenme üzerine etkisi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 2008; 5(2), 65-73.

- 26) Soares, M., Esteves, D., Lourenço, C., & Liu, T. Dual-task exercise for children with Autism spectrum disorders–Project Games_4_Socialization. *Motricidade*, 2019; 15, 234-235.
- 27) Uysal F., Belgen B., Cavlak U., (2021). Down Sendromlu Çocuklarda İkili Görevin Yürüme Hızı ve Kadansa Etkisi. *Arch Health Sci Res*. 2021;8(1), 33-38
- 28) Pena GM, Pavão SL, Oliveira MFP, Godoi D, de Campos AC, Rocha NACF. Dual-task effects on postural sway during sit-to-stand movement in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2019;63(6):576-586. doi:10.1111/jir.12599
- 29) Lanfranchi S, Baddeley A, Gathercole S, Vianello R. Working memory in Down syndrome: is there a dual task deficit?. *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(2):157-166. doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01444.x
- 30) Büyükçelik, Down senromlu çocuklarda çift görev denge egzersizlerinin dengeye ve fonksiyonel duruma olan etkisinin incelenmesi. Hasan Kalyoncu Üniversitesi Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, 2021.
- 31) Elhinidi EI, Ismaeel MM, El-Saeed TM. Effect of dual-task training on postural stability in children with infantile hemiparesis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(3):875-880. doi:10.1589/jpts.28.875
- 30) Kwon, H. Changes in the balance and activities of daily living on children with ataxic cerebral palsy from dual task training: case study. *Journal of The Korean Society of Integrative Medicine*, 2016; 4(4), 91-100.
- 31) De Souza, F. H. N., Lisboa, A. K. P., Maia, M. D. F. T., Dos Santos, M. R. D., da Silva Filho, E. M., Cezarino, L. G., ... & Cacho, Ê. W. A. (2017). Effects of dual task training on gait temporal-spatial parameters of children with autism.
- 32) Carcreff, L., Fluss, J., Allali, G., Valenza, N., Aminian, K., Newman, C. J., & Armand, S. The effects of dual tasks on gait in children with cerebral palsy. *Gait & posture*, 2019; 70, 148–155.
- 33) Goulème, N., Gérard, C. L., & Bucci, M. P. The Effect of Training on Postural Control in Dyslexic Children. *PloS one*, 10(7), e0130196, 2015.
- 34) Vieira S, Quercia P, Michel C, Pozzo T, Bonnetblanc F. Cognitive demands impair postural control in developmental dyslexia: a negative effect that can be compensated. *Neurosci Lett*. 2009;462(2):125-129. doi:10.1016/j.neulet.2009.06.093
- 35) Bucci MP, Doyen C, Contenjean Y, Kaye K. The effect of performing a dual task on postural control in children with autism. *ISRN Neurosci*. 2013;2013:796174. doi:10.1155/2013/79617436)

7. Bölüm

Çalışma Hayatında İş Hijyeni ve Biyogüvenlik

Sevil ÇIRAKOĞLU KELLEÇİ¹
Gülşen GONCAGÜL²

1 sevilcirakoglu@uludag.edu.tr, Bursa Uludağ Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0001-6124-0954

2 goncagul@uludag.edu.tr, Bursa Uludağ Üniversitesi, Mennan Pasinli Atçılık Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0003-4331-9698

Giriş

İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG), tüm çalışanların bedensel, ruhsal, sosyal iyilik durumlarını en iyi duruma çıkarmayı ve bu durumda sağlıklı ve güvenli bir çalışma hayatı sürdürmeyi amaçlamaktadır. İSG kavramı sadece iş kazaları, meslek hastalıkları, işle ilişkili hastalıkların sonuçları ve önlenmesi ile sınırlı değildir. Hem işçi sağlığı, iş güvenliği hem de iş hijyeni boyutu vardır. Bunlar İSG bilim alanının birbirinden ayrılmaz parçalarıdır. İşçi sağlığı, iş güvenliği ve iş hijyeni, İSG sisteminin ayrılmaz parçaları olduğu anlayışı benimsenmeli ve tüm işyerlerinde bu kavramlar içselleştirilmelidir.

Öncelikle hijyen kavramına baktığımızda, *Sağlık Bakanlığı, İçişleri Bakanlığı ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı* tarafından 5 Temmuz 2013 Resmi Gazete tarihli yayınlanan *Hijyen Eğitimi Yönetmeliği'ne* göre hijyen, “*her iş kolunun özelliğine göre çalışanın kendisinin ve halkın sağlığını tehlikeye sokmayacak biçimde hizmet vermesini sağlamak amacıyla yapılacak uygulamaların ve alınan temizlik önlemlerinin bütünüdür.*” İnsan sağlığı ve toplum açısından da hijyen özellikle günümüzde yaşanan pandemi süresince de sadece kişi düzeyinde değil toplumsal düzeyde de en dikkat çekici elzem konulardan birisi olmuştur. Günümüzde hijyen kavramı hayatın her alanında olması gereken ve olmadığı takdirde beraberinde canlı sağlığı açısından pek çok riske neden açabileceği bilinen bir unsurdur. Çalışma ortamı ile ilgili alanlardaki hijyen ise iş hijyeni kavramı ile tanımlanmaktadır (Kelleci & Goncagül, 2022).

İş hijyeni ilk olarak sanayiden sayılan işyerleri için olması gerektiği düşünülmüş ve bundan dolayı “*endüstriyel hijyen*” terimi kullanılmış, daha sonra içeriği ve gerekliliği konusu bakımından değerlendirildiğinde sadece sanayiden sayılan işyerleri için değil tüm işyerleri için geçerli olması gerektiği savunulmuştur. Özellikle Dünya Savaşları yıllarında olduğu gibi, savaş dönemlerinde, ne pahasına olursa olsun üretimin artırılması amaçlanmış, kadın ve çocuk çalışanların sayısı artmış işçi sağlığı, iş güvenliği ve iş hijyeni standartlarında düşmeler yaşanmıştır (Olgun, Kılıç, Yücel, & Güler, 2020).

İş hijyeni, *International Occupational Hygiene Association* tarafından şu şekilde tanımlanmıştır; “*çalışma ortamında bulunan sağlık tehlikelerinin tahmini, tanınması, değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi ile çalışanların sağlıklarının korunmasını amaçlayan bir disiplindir*” (İHİDER, 2019). İş hijyeninin en temel özelliklerinden birisi işyerlerinde sağlığın korunması ve geliştirilmesidir. Çalışma ortamında bulunan fiziksel, kimyasal ve biyolojik risklere maruziyetleri belirlemek için 24 Ocak 2017 Resmi Gazete tarihli *İş Hijyeni Ölçüm, Test ve Analiz Laboratuvarları Hakkında Yönetmelik* yayınlanmıştır. Bu yönetmeliğe göre; “*çalışma ortamında bulunan, çalışanların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü gürültü, titreşim, aydınlatma, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon gibi fiziksel; toz, gaz, buhar gibi kimyasal*

ve virüs, bakteri, mantar gibi biyolojik etkenlerin nicelik ve nitelik tayininin, iş hijyeni ölçüm, test ve analizlerinin yapılması gerekmektedir.” Cevizci ve Önal (2009)’da iş hijyeninin, üretim yapılan iş yerlerinde hijyenik koşulların sağlanması ve üretilen mamulün hijyenik biçimde tüketiciye kadar sunulması süreçlerini içerdiğini vurgulamışlardır (Cevizci & Önal, 2009). Bu durum düşünüldüğünde her sektörün kendisine özgü koşulları bulunmakta ve sektörün tüm süreçlerinde, iş hijyeniyle ilgili ölçümlerin varlığını bu bağlamda ele almak gerekmektedir. Bu yüzden çalışma ortamlarında olası riskleri belirlemek, gerekli önlemleri almak, riskleri kontrol altında tutmak ve hijyen uygulamalarına ağırlık verilmelidir.

İş hijyeni ölçümleri, kimyasal, biyolojik ve fiziksel olmak üzere, etkilenilen unsura göre üç ana grup altında yer alır. Fiziksel ölçümlere gürültü, titreşim, termal konfor, aydınlatma, elektromagnetik alan ölçümleri; kimyasal ölçümlere uçucu organik bileşenler, ağır metal, toz, silis, formaldehit, amonyak, inorganik asit, asbest ve lifsi toz ölçümleri, biyolojik ölçümlere ise bakteri, küf, mantar, virüs, parazit ölçümleri örnek olarak verilebilmektedir (Olgun, Kılıç, Yücel, & Güler, 2020). Ergonomik ve psikososyal etkenlerin ölçüm, değerlendirme ve izlemi farklı yöntemler gerektirdiğinden *İş Hijyeni Ölçüm, Test ve Analizi Yapan Laboratuvarlar Hakkında Yönetmeliği*’nde ele alınmamıştır.

İş hijyeni kavramının önemine, sağlık boyutundan bakıldığında bütün hastalıklarda olduğu gibi meslek hastalıklarında da tanı aşamaları anamnez (öykü) alınması ve muayeneyi içeren klinik değerlendirme ile başlar. Gerek duyulduğunda radyolojik (röntgen, ultrason, bilgisayarlı tomografi vb.), biyokimyasal (kanda, idrarda ağır metal, nefeste benzen, kolin esteraz enzim aktivitesi saptanması vb.), patolojik (deri, akciğer, karaciğer biyopsileri vb.), görüntüleme ve laboratuvar araştırmaları ile tıbbi tanı konur. Fakat meslek hastalığı tanısı için bir aşama da, çalışma ortamında etkenin varlığının belirlenmesi gerekir. Bu aşamada gürültü, termal konfor, toz ve kimyasal düzeyi, radyasyon türü ve miktarı ve benzeri iş hijyeni uygulamaları önem kazanmaktadır. Ayrıntılı meslek öyküsünün alınmaması, laboratuvar olanaklarında yetersizlikler, yetişmiş insan gücü sayısının yetersizliği ya da uygun istihdamı edilmemesi, iş hijyeni uygulamalarının yaygın olmaması gibi nedenler de meslek hastalıklarının saptanamaması nedenleri arasında sayılmaktadır (Alagüney & Yıldız, 2020). Güvenlik faaliyetlerinin iş sağlığı ve iş hijyenine paralel olarak gerçekleştirildiği yerlerde, özellikle kaza tehlikelerinin tanımlanması, risk değerlendirmesi, önleyici ve kontrol önlemlerinin planlanması ve uygulanması, yöneticilerin, denetçilerin ve çalışanların eğitimi, kaza kayıtlarını toplamak, muhafaza etmek ve kayıt altına almak ve yapılan kontrol önlemlerinin işletilmesi gibi konularında iş birliği gereklidir.

İş Hijyeni Ölçüm, Test ve Analizi Yapan Laboratuvarlar Hakkında Yönetmeliği, 6331 sayılı *İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu* işyerleri ile bu işyerlerindeki iş hijyeni ölçüm, test ve analizini yapan özel veya kamuya ait kurum ve kuruluşları kapsar.

Ayrıca *Türkiye Atom Enerjisi Kurumunun* kendi mevzuatı çerçevesinde gerçekleştirdiği için ölçüm, test ve analiz faaliyetleri bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır. İş hijyeni ölçümleri yapan laboratuvarlar, almış oldukları ön yeterlilik ve yeterlilik belgeleri kapsamında olan test ve analizleri dışında yer alan analizleri yapabilme yükümlülükleri yoktur. Buna ilave olarak laboratuvarların yetkisi içerisinde olan parametrelerle ilgili olarak akreditasyon sürecini yürütmeleri için kalite yönetim sistemlerini aktive etmeleri önemlidir. Bu yönetmelik hükümlerine uygun olarak yetki alan laboratuvarların listesine <http://www.isgum.gov.tr/labyetki.aspx> adresinden ulaşılabilir. Ulusal boyutta bu yönetmelik bize rehber olmaktadır. Uluslararası boyutta incelediğimizde *IOHA (International Occupational Hygiene Association)*, *DGAH (Deutsche Gesellschaft für Arbeitshygiene)*, *(German Occupational Hygiene Society)*, *AIDII (Associazione Italiana Degli Igienisti Industriali)*, *ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)*, *AIHA (American Industrial Hygiene Association)* gibi kuruluşlar iş hijyeni kapsamında önemli çalışmalar yapmaktadırlar.

Uluslararası kılavuzlar, çok disiplinli iş sağlığı hizmetlerine iş hijyeni hizmetlerinin dahil edilmesini tavsiye etmektedir. Bununla birlikte, bazı ülkelerde iş hijyeni geleneksel olarak ayrı ve bağımsız bir faaliyet olarak gerçekleştirilir. Bu şartlar altında, İSG faaliyetlerinde yer alan diğer hizmetlerle iş birliği gereklidir (Gedikli, Gültekin, & Yıldız, 2020).

Ülkemizde iş hijyeni ile ilgili önemli çalışmaları bulunan *İş Hijyenistleri Derneği (İHİDER)*, *IOHA* ve *ICOH (International Commission on Occupational Health)* ile iş birliği içerisinde, iş hijyeni konusunda farkındalık yaratılması, bilgi ve deneyimin artırılması amacıyla 2018’de kar amacı gütmeyen bir dernek olarak kurulmuştur. Dernek özellikle, çalışanların iş hijyen ve güvenliği, çevre sağlığı, meslek hastalıkları konularında mesleki gelişim ve dayanışmalarını amaçlamıştır.

IOHA, dünya çapında üye kuruluşlar aracılığıyla iş hijyeni uygulamalarının geliştirilmesi ve “herkes için sağlıklı ve güvenli iş ortamlarının sürdürülebilmesi” amacıyla, 1987 yılında kurulmuştur. İş hijyenistliği mesleğini uluslararası düzlemde ifade etmekte ve *Uluslararası Çalışma Örgütü* ve *Dünya Sağlık Örgütü* tarafından da bir sivil toplum kuruluşu olarak tanınmaktadır. Dünya çapında 35 üye kuruluş aracılığıyla 20.000’in üzerinde iş hijyenistini temsil etmektedir.

DGAH, iş hijyeninin geliştirilmesi üzerinde çalışan iş sağlığı ve güvenliği uzmanlarını temsil eden 1990’da kurulmuş bir örgüttür. Çalışanların kapsamlı bir şekilde korunması çerçevesinde iş sağlığı ve iş güvenliğini eşit önemde tutan, Almanya’da iş sağlığı ve güvenliği konusunda sorumluluk sahibi, disiplinler arası bir meslek örgütüdür. İşle ilgili sağlık tehlikelerinin ortadan kaldırılması, azaltılması ve bu tehlikelerden kaçınma ve çalışma koşullarının iyileştirilmesi konularında mücadele vermektedir (www.dgah.de, 2022).

AIDII, endüstriyel ve çevre hijyeni alanını geliştirmek üzere İtalya’da 1969’da kurulmuş kâr amacı gütmeyen bilimsel bir örgüttür (www.aidii.it, 2022). Dünya’da iş hijyeni ile ilgili AIHA ve ACGIH’tan sonra en fazla üyesi olan üçüncü örgüttür.

ACGIH, 1938 tarihinde kurulan, merkezi Cincinnati, Ohio’da bulunan endüstriyel hijyenistler ve ilgili mesleklerin uygulayıcılarından oluşan profesyonel bir dernektir. Hedeflerinden biri, iş ve çevre sağlığı profesyonellerine zamanında, objektif, bilimsel bilgiler sağlayarak işçi korumasını ilerletmektir (www.acgih.org, 2022).

AIHA, 1939 yılında kurulan "*işçi sağlığını korumak için bilgi yaratmak*" olan kar amacı gütmeyen bir kuruluştur. Amerikan Endüstriyel Hijyen Derneği, Endüstriyel Hijyenistler ve İş Sağlığı profesyonellerine bilgi ve kaynak sağlamak için çalışmaktadır (www.aiha.org, 2022).

Ülkemizde 26.09.2010 tarihinde Biyogüvenlik Kanunu’nun yürürlüğe girmesiyle biyogüvenlik kavramı yayılmıştır. Bu kanunda biyogüvenlik kavramı; "*insan, hayvan ve bitki sağlığı ile çevre ve biyolojik çeşitliliği korumak için genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO) ve ürünleri ile ilgili faaliyetlerin güvenli bir şekilde yapılması*" olarak tanımlanmaktadır. Biyogüvenlik "*Modern biyoteknoloji tekniklerinin uygulamalarının ve ürünlerinin insan, hayvan ve çevre sağlığı ile biyolojik çeşitlilik üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkilerin belirlenmesi ve belirlenen risklerin meydana gelmemesi için nasıl önlemler alınacağını, belirlenen risklerin meydana gelme durumunda oluşacak zararların nasıl kontrol altında tutulması gerektiğini belirten tedbirleri*" ifade etmektedir (Arvas & Kocaçalışkan, 2020) "*Biyogüvenlik*" tanımındaki temel ilke, hastalığın ortaya çıkmasını önleme arzusudur (Anderson, 2010). Biyogüvenlik kabaca hayatı güvenli kılmak olarak tanımlanabilir (Bingham, Enticott, & Hinchliffe, 2008)

Birleşmiş Milletler Biyoçeşitlilik Sözleşmesi’nin ek bir protokolü olarak hazırlanan ve 2003 yılında yürürlüğe giren *Cartagena Biyogüvenlik Protokolü*, genetik olarak değiştirilmiş organizmaların sınır ötesi hareketleriyle ilgili, evrensel düzeyde bağlayıcı ilk hukuk belgesidir. *Türkiye Cartagena Biyogüvenlik Protokolü*’nü 2000 yılında imzalamış ve 2003’de onaylamıştır. Protokolün içeriği Türkiye’nin biyogüvenlik konusundaki ulusal mevzuat çalışmalarını büyük ölçüde şekillendirmiştir (Kıvılcım, 2012).

İş Hijyeni Alanında Yapılan Çalışmalar

Ulusal ve uluslararası olarak yapılan örnek çalışmalarla çalışma ortamında iş hijyeninin önemi ve gerekliliği belirtilmeye çalışılmıştır.

Yaman (2020) çalışmasında, yem işletmelerinde Fine-Kinney risk analiz metodunu kullanarak yaptığı çalışma sonuçlara göre yem işletmelerinde iş hijyeni ve iş güvenliği konusunda çok sayıda tehlike kaynağını tespit etmiştir. Çalışmasında, çalışanlara iş hijyeni ve iş güvenliği konusunda eğitim verilmesi gerektiğini, işletmedeki tehlike

kaynakları konusunda yeterince uyarıcı bilgi verilmediğini, bunun da risk oluşturduğu ulaşılan sonuçlar arasındadır (Yaman, 2020).

Kandemir (2020), İzmir ilinde bulunan iki büyük dökümhanede 2018 yılı içinde gerçekleştirilen iş hijyeni ölçümleri raporları üzerinden değerlendirme yapmıştır. Çalışma sonucunda, iki (A ve B) dökümhanede de yapılan iş hijyeni ölçümlerinin risklerin fazla olabileceği çalışma alanlarında yapılmadığı; kişisel maruziyet gürültü ölçümlerinde ölçümlerin standarda uygun şekilde detaylandırılmadığı, termal konfor ölçüm raporlarında ölçüm sonuçlarının güvenilirliğinin anlaşılması için sonucu etkileyecek verilerin, girdilerin detaylarına raporlarda yer verilmediği, toz ölçümlerinde sadece solunabilir toz ölçümü yapıldığı, dökümhanelerde önemli bir risk kaynağı olan silis tozu ölçümünün çoğu zaman yapılmadığı, birçok kimyasal maddelere maruziyetin belirlenmesinde kullanılan anlık ölçümlerin standarda uygun tüp sayısı yerine tek tüple ölçüm yapılarak sonuca gidildiği saptanmıştır. İki büyük dökümhane yapılan iş hijyeni ölçümlerinin ve raporlarının standartlara tam anlamıyla uyum sağlayarak yapılmadığı, raporlarda hesaplamalarda kullanılan ölçüm sonucunu etkileyebilecek girdilerin sebeplerine yer verilmediği, çoğu ölçümün asıl riskli alanlarda yapılmadığı, dolayısıyla bu şekilde standartlara tam uyum sağlamadan yapılmış iş hijyen ölçümlerinin standartlardaki sınır değerlerle kıyaslamasının bir anlam ifade etmeyeceği bulunmuştur (Kandemir, 2020).

Girgin (2019), bitkisel gıda takviyesi üretimi yapan firmada çalışma ortamı, teçhizat ve malzemelerine uyumu ergonomik ve iş hijyeni açısından incelemiştir. İş hijyeni incelemeleri kapsamında bir noktada titreşim, iki noktada gürültü, üç noktada kişisel toz maruziyeti ölçülmüştür (Girgin, 2019).

Öz (2018), gıda firmalarında gıda ve iş hijyeni açısından denetim parametrelerinin belirlenmesi doğrultusunda, denetim uygulamalarında Jas-anz denetim formu kullanılmıştır. Bu bilgileri de kapsayarak yapılan çalışma 5 farklı gıda firmasında çalışan 150 işçi ile 16 soruluk anket formlarının doldurulması ile gerçekleştirilmiştir. Anket ve denetim sonuçları bir arada değerlendirilerek işletmelerde İSG ile hijyen açısından bilgilendirme ve uygulamaların takibi konusunda eksikler olduğu tespit edilmiştir (Öz S. B., 2018).

Zaman (2015), gemilerde çıkabilecek olan yangınların nedenleri, iş hijyeni açısından karşılaşılan sorunlar incelenmiş ve yangınları önleyici tedbirlerden söz edilmiştir. Gemilerin taşıdığı yüke göre yangın çıkma olasılıkları değiştiği için bu konuda gemi personeline ve çalışanlara büyük iş düşmektedir. Özellikle tersanede gemiye yapılan bakım sırasında kullanılan araç ve gereçler yangınlara sebebiyet verebilmektedir (Zaman, 2015).

Lehtinen vd. (2013), Finlandiya'daki iki katı atık yönetim tesisinde (Hyvinkaa ve Hameenlinna) uçucu organik bileşikler (VOC'ler) ve biyoaerosoller açısından iş hijyeni çalışmalarında, bu belediye katı atık tesislerinde biyoaerosoller ve VOC'leri

incelemeye ve dolayısıyla bunlara maruz kalma yoluyla olası sağlık risklerini değerlendirmeye odaklanmıştır. Atık alan tesisinde mikrop ve özellikle toz konsantrasyonları dūřuk çıkmıştır. Kontrol odasında yapılan birkaç ölçümde canlı mantarların konsantrasyonları nispeten yüksek bulunmuştur. Hameenlinna fabrikasında bulunan en sorunlu faktör, endotoksinlerin konsantrasyonudur. Bu nedenle, Hameenlinna tesisinin iç mekan havalandırmasını iyileştirmesi ve kontrol odası ile proses salonu arasında ayrı bir giriş yapması önerilir. Ayrıca çalışanların işlem salonunda çalışırken solunum maskeleri kullanmaları tavsiye edilmiştir (Lehtinen, Tolvanen, Nivukoski, Veijanen, & Hanninen, 2013).

Lowry vd. (2022), Batı Avustralya'nın Pilbara bölgesindeki bir yüzey madencilęi ortamında bir dizi iş rolünde çalışanların havadaki kirleticilere maruz kalma değerlendirmelerini tamamlarken, dört iş hijyen uzmanının mesleki yargısı değerlendirilmektedir. Değerlendirilen iş rolleri proje sondajcısı, mobil ekipman operatörü, sabit tesis bakımcısı ve sondaj ve patlatma operatörüdür. İlgilenilen kirleticiler solunabilir kristal silika, solunabilir toz ve solunabilir tozdur. Kirletici konsantrasyonuna odaklanan maruz kalma tahminlerini ortaya çıkarmaya ve bir maruz kalma standardı tahmininin atfedilmesine yönelik yeni yaklaşım kullanılmıştır. Bu çalışmaya katılan uzmanların maruziyetleri abartma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Katılan uzmanlar, kirletici konsantrasyonuna kendileri maruz kaldıklarında tahmin etmede daha doğru yaklaşım sergilemektedirler. Bu ortaya çıkarma yaklaşımının ve içerdęi kodlama metodolojisinin, işçinin korunmasını ve iş sağlığı sonuçlarını etkileyecek maruz kalma kararlarının doğruluğunu değerlendirmek için uygulanabileceğini göstermektedir. Fazla tahmin etmenin pratik anlamı, çalışma gruplarının ‐aşırı korunması‐ veya risk kontrolleri, solunum koruması, sağlık gözetimi ve farkındalık programları gibi kaynakların yanlış tahsisi olabilir. Tersine, maruziyeti hafife almanın sonuçları çalışanları korumasız bırakabileceği, uygulayıcının bakış açısından, hijyenistler, seçim yapmaları halinde işçi sağlığını korumaya yönelik daha muhafazakar bir yaklaşıma yönelecekleri ve bunun artıları ve eksilerinin bulunabileceği belirtilmektedir (Lowry, Fritschi, Mullins, & O'Leary, 2022).

Garcia vd. (2021), COVID19 pandemisinin başlamasından sonra kapalı işyerlerinde havalandırmanın öneminin arttığını, doğal havalandırmanın uygulandığı bir binada saat başına hava değişim sayısını (ACH) ölçmek için yeni metodolojiler gerekliliğini belirtmektedirler. Çalışmalarında uçucu bir organik çözücü (aseton) kullanarak izleyici gaz bozunma metodolojisi için iyonik fotoiyonizasyon detektörünün (PID) nasıl kullanılabileceği gösterilmiştir. Kapı ve pencere açıklıklarının çeşitli kombinasyonları ile doğal olarak havalandırılan bir odada ACH'yi hesaplamak için uygulanan metodoloji, 2 ile 17 h-1 arasında ACH değerleri sağlamaktadır. Resmi yönergeler tarafından önerilen minimum havalandırma gereksinimlerinin karşılanıp karşılanmadığını doğrulamak için iki sınıf incelenmiştir. Farklı günlerde ACH

değerleri, çok rüzgarlı günlerde 40 h-l'den daha yüksek bazı istisnai değerlerle birlikte, esas olarak 15 ve 35 h-l arasında değişmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda, kurulu CO2 sensörleri tarafından kaydedilen kaliteli hava verileriyle uyumlu olduğu ve odalar kullanıcılar için yeterli hijyenik koşullar sağlamaktadır. PID'nin hızlı yanıtı, aynı test sırasında odadaki farklı konumların ölçülmesine olanak tanır ve bu da havalandırma işlemi sırasında içerideki hava dağılımına ilişkin ek bilgiler sağlamaktadır (Garcia, Turrillas, & Andres, 2021).

Agafonov vd. (2015), bira üretiminin mesleki hijyeninin yasal temelleri ile ele alınmaktadır. Bira üretimi için belirlenmiş mesleki hijyen önlemleri; bir lavabo, temizlik-çeşitli kirliliklerin giderilmesi ve ayrıca dezenfeksiyon-mikroorganizma miktarının güvenli seviyeye indirilmesi süreci bulunmaktadır (Agafonov, Novikova, & Chusova, 2015).

Agueria vd. (2020), gıda işletmelerinde temizlik ve dezenfeksiyon programlarını doğrulamak için uygulanan prosedürlere odaklanılmıştır. Çalışma özellikle, kullanılan metodolojileri (denetimler ve analitik yöntemler), numune toplama yerleri, kabul kriterleri ve ana bulguları incelemektedir. Analiz edilen çalışmaların sonuçları, gıda şirketlerinde sanitasyon prosedürlerinin tasarlanması veya iyileştirilmesi ve bunların doğrulanması için bilimsel bir temel oluşturur ve ayrıca gıda güvenliği yetkilileri için ilgili bilgileri sağlamaktadır (Agueria, Libonatti, & Civit, 2020).

Büyüktopçu ve Gerdan (2022), iş hijyeni laboratuvarları tarafından İSG-Katip sistemine 21 Ocak 2016-21 Ekim 2020 tarihleri arasında girilmiş kişisel benzen, toluen, etil benzen ve ksilen (BTEX) maruziyet sonuçları sektörel faaliyet alanına, ölçüm yapılan coğrafi bölge ve şehre, tehlike sınıflarına, sınır değeri aşma veya sınır değere yakın olma durumuna göre değerlendirilmiştir. Toplam 162331 verinin 8435'inin havadaki BTEX konsantrasyonuna yönelik sonuçlarla ilgili olduğu tespit edilmiştir. BTEX verileri % 11'i az tehlikeli, % 64,9'u tehlikeli, % 24,1'i çok tehlikeli sınıfta yer alan 63 farklı şehirde bulunan 1089 işyerinden elde edilmiştir. 6361 kişisel maruziyet verisinin %5,3 'ünün sınır değere yakın veya sınır değerin üstünde olduğu saptanmıştır. Veriler sektörel olarak tarandığında 242 faaliyet alanında yapılan ölçümler 31 sektör altında toplanmaktadır. En çok ölçüm ve analiz yapılan üç sektör makine ve ekipmanları imalatı, tekstil ürünleri ve giyim eşyaları imalatı ve kauçuk ve plastik ürünlerin imalatı olarak belirlenmiştir (Büyüktopçu & Gerdan, 2022).

Öz vd. (2018) çalışmaları kapsamında entegre bir tekstil fabrikasının farklı bölümlerinde termal konfor ölçümleri(sıcaklık, nem, radyant ısı ve hava akım hızı) gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen ölçümler sonucunda yaz ölçümleri ile kış ölçümleri arasında özellikle open end bölümünde yakın değerler elde edilirken, diğer bölümlerde büyük farklar olduğu görülmüştür. Termal konfor ile ilgili oluşan riskleri kontrol edebilmek için ne tür önlemlerin alınabileceği belirlenmiştir (Öz, Korcan, & Bulduk, 2018).

Basmacı ve Butgöl (2021), et işleme tesislerinde iş hijyeni çok önemli olduğunu ve bu nedenden dolayı kasapların her işlem öncesi ve sonrasında kesim bıçaklarını dezenfekte etmesi gerektiğini belirtmektedirler (Basmacı & Butgöl, 2021).

Yapılan örnek çalışmalardan da anlaşıldığı üzere iş hijyeninin çalışma ve günlük yaşamda önemli bir yeri bulunmakta, günümüzde ve gelecekte de iş hijyeni gerekli olacağı görülmektedir. İş hijyeni uzmanlığı mesleği, ülkemizde de yaygınlaştırılmalı ve sektöre özgü hijyen çalışmaları yapılmalıdır.

Biyogüvenlik Alanında Yapılan Çalışmalar

Ulusal ve uluslararası olarak yapılan örnek çalışmalarla çalışma ortamında biyogüvenliğin önemi ve gerekliliği belirtilmeye çalışılmıştır.

Hewitt ve Campbell (2007), artan ekonomik aktivite, ticaret modellerinin değişmesine ve gemilerde verimliliğin, balast suyu ve gövde kirlenmesi yoluyla deniz türlerine giren türlerin sayısında ki artıştan dolayı, Avustralya ve Yeni Zelanda da tanıtılan deniz türlerinin önlenmesine ve yönetilmesine yardımcı olan uluslararası ve yerel olarak uygulanmış farklı deniz biyogüvenliği stratejilerini ve mevzuatını gözden geçirmektedirler (Hewitt & Campbell, 2007).

Brennan ve Christley (2013) araştırmalarında, kuzeybatı İngiltere'de 100 km²'lik bir çalışma alanında büyükbaş hayvan yetiştiricileri ile görüşmeye dayalı bir anket kullanılarak çiftçilik camiasındaki birçok kişinin biyogüvenlik uygulamaları ve çiftçilik endüstrisi ile ilgili tutum ve davranışları incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda, algılar değişken olduğundan, çiftliklerde biyogüvenlik uygulamalarının benimsenmesinin arkasındaki motivasyonları ve engelleri anlamının önemini vurgulanılması gerektiği üzerinde durmuşlardır (Brennan & Christley, 2013).

Yanong ve Reid (2012), su ürünleri yetiştiriciliğinde biyogüvenlik, bulaşıcı bir hastalığa yakalanma ve bir tesisteki hayvanlara yayılma riskini ve hastalıklı hayvanların veya bulaşıcı ajanların bir tesisi terk edip diğer sahalara ve diğer duyarlı türlere yayılma riskini en aza indiren uygulamalardan oluşur. Patojenlerin (hastalığa neden olan parazitler, bakteriler, virüsler ve mantarlar) girebileceği veya hastalık gelişebileceği durumlarda üretimdeki belirli noktaların incelenmesi, üreticilerin önlem almalarına yardımcı olacaktır. İyi biyogüvenlik, balıkların patojenlere maruz kalmasını ve duyarlılığını en aza indirir, ölümlerden kaynaklanan ekonomik kayıpları azaltır ve zorunlu nüfus azalmasını önlemeye yardımcı olmaktadır (Yanong & Reid, 2012).

Garbin vd. (2005), Brezilya da bulunan Araçatuba şehrinde kamu ve özel muayenehanelerde çalışan diş hekimlerine enfeksiyon kontrolü için bireysel ve toplu korunma ekipmanları ile ilgili sorulardan oluşan bir anket formu uygulamışlardır. Kamu sektöründe çalışan profesyonellerin %55'ine ve özel sektörde %90'nının kayıtlı elektronik postalarına ulaşılmıştır. Maske ve eldiven kullanımı ankete katılan tüm profesyoneller tarafından rapor edilmiştir. Kamu daireleri, koruyucu bariyerlerin

kullanımı konusunda daha fazla problemli; eldiven, önlük ve maske kullanımı dışında bu bariyerlerin kullanım sıklığı özel ofislerdekinden daha az bulunmuştur (Garbin, Garbin, Arcieri, Crossato, & Ferreira, 2005).

Sayers vd. (2013), İrlanda'daki biyogüvenlik uygulamaları üzerindeki etkileri ve süt çiftlikleri ile ilgili görüşlerini anket formu kullanarak değerlendirmektedir. Ülke çapında %64 çiftçi ankete katılım sağlamıştır. Ankete katılan çiftçilerin %72'si biyogüvenliğin önemli olduğunu düşünse de, %53'ü bilgi eksikliğinin biyogüvenliklerini geliştirmelerini engelleyebileceğini belirtmiştir (Sayers, ve diğerleri, 2013).

Ma vd. (2020) çalışmalarında, COVID-19 süresince hastane acil sisteminin yokluğu, hastane enfeksiyonunun yetersiz yönetimi ve kontrolü, sınırlı hastane laboratuvar kapasitesi ve yetersiz hastaneye kabul kapasitesi dahil olmak üzere hastane biyogüvenliği ile ilgili birincil sorunları incelemiştir. Buna göre, hastanelerin büyük bir salgın gibi gelecekteki biyogüvenlik olaylarıyla başa çıkmaları için aşağıdaki karşı önlemleri ve önerileri ortaya koymaktadır: ilk olarak, hastanelerde biyogüvenlik yönetim sistemleri ve acil müdahale mekanizmaları kurulmalıdır; ikincisi, hastane biyogüvenlik inşaatı için yatırım ve garanti mekanizmaları iyileştirilmelidir; üçüncüsü, biyogüvenlik olay yönetiminin kapasite geliştirmesi, genel hastanelerde özel dikkat gerektirir; ve son olarak, hastalık kontrol sistemleri aracılığıyla tıbbi tedavi ve önleme tesislerinin entegre inşası için kapsamlı planların geliştirilmesi gerekmektedir (Ma, ve diğerleri, 2020).

Diana vd. (2020), besi sığırlarında refah standartlarının ve biyogüvenliğin antimikrobiyal kullanım üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Performans özellikleri ve antimikrobiyal kullanım ile ilgili veriler, 27 uzman sığır çiftliğinden 3.5 yıllık bir süre boyunca toplanmış ve hayvanlar için tanımlanan günlük doz kullanılarak bir tedavi insidansı hesaplanmıştır. Çiftlik içi değerlendirme, 3 bölüme 0 (çok zayıf) ile %100 (çok iyi) arasında bir puan verilerek gerçekleştirilmiş: refah, biyogüvenlik ve acil durum yönetimi. En yüksek ortalama puan sosyal yardım bölümünde (%76), bunu acil durum yönetimi (%39) ve biyogüvenlik (%24) izlemiştir. Bu, bildirilen düşük puanlar nedeniyle biyogüvenlik önlemlerinin uygulanmasına ve acil durum yönetimine yönelik stratejilere büyük ölçüde odaklanmanın gerekli olduğunu göstermektedir (Diana, ve diğerleri, 2020).

Soon ve Wahab (2021) çalışmalarında, canlı kuş duraklarının hijyen ve biyogüvenlik önlemlerinin izlenmesi için yeni, hızlı bir değerlendirme yapmaktadır. Hijyen ve Biyogüvenlik Değerlendirme Aracının (HBAT) tasarımı, bu tür kontrol önlemlerinin zoonozların çapraz kontaminasyonunu veya bulaşmasını önleyebileceğini veya azaltabileceğini gösteren deneysel kanıtlara dayalı kritik hijyen ve biyogüvenlik uygulamalarının tanımlanmasıyla desteklenmiştir. Aracı test etmek için canlı kuşların ve/veya kesilmiş kuşların satıldığı ıslak pazarların gözlemsel, kesitsel

bir çalışması yapılmıştır. Çoğu ıslak pazar tezgahı tavuk keser ve/veya satar, ardından bıldırcın, ördek ve amfibiler gelir. Islak pazar tezgahlarının %50'si orta, %43.2'si zayıf ve büyük iyileştirme gerektiriyor, %2.3'ü iyi ve %4.5'i mükemmel olarak derecelendirilmiştir. Tezgahlar genel olarak temiz durumda tutulur ve türlerin karışması veya zararlıların veya başboşların varlığı gözlemlenmez. Tezgahların çoğu yüzeyleri sadece su ile temizlediğinden, kesim alanının (her kesimden sonra) ve aletlerin temizlik ve dezenfeksiyon uygulamaları acil iyileştirme gerektirmektedir. Müşterilerin canlı kuş duraklarına doğrudan erişimi vardır ve diğer bölgelere girmeden önce ellerini yıkamaları (görünür işaretlerle) hatırlatılmalıdır. Tuvalet ve el yıkama tesisleri son derece yetersizdir ve iyileştirilmiş fiziksel altyapı ve el hijyenini kolaylaştırmak için yeterli hijyen ve el yıkama tesislerinin sağlanması gerekmektedir (Soon & Wahab, 2021).

Oluwasusi vd. (2018) araştırmalarında, Ekiti'de küçük ölçekli broyler çiftlikleri arasında biyogüvenlik uygulamalarının faydaları ve etkinliği değerlendirilmiştir. Araştırmaya katılan 114 çiftliği seçmek için çok aşamalı, amaçlı ve rastgele örnekleme teknikleri kullanılmıştır. Birçok katılımcı broyler çiftliklerinde biyogüvenlik uygulamalarının yüksek yararlarını ve etkinliklerini kaydederken, broyler yetiştiricileri arasında yeterli olmayan biyogüvenlik uygulamalarının sergilendiği ortaya çıkmıştır (Oluwasusi, Akanni, & Sodiq, 2018).

Arvas ve Kocaçalışkan (2020) çalışmalarında bitkisel üretimde genetiği değiştirilmiş organizmalar ve ürünleri ile ilgili yapılan bilimsel araştırma ve geliştirme, biyogüvenlik risk analizi ve önlemleri, biyogüvenlik risk yönetimi ve iletişimi, ürünlerin piyasaya sürülmesi ve izlenmesi, ithalat ve ihracatı gibi genel biyogüvenlik kurallarını kapsayan biyogüvenlik sorunları ve düzenlemeleri tartışılmaktadır (Arvas & Kocaçalışkan, 2020)

Özdemir ve Özdemir (2018), Bingöl 'de manda yetiştiriciliğinin yapıldığı 5 köyde bulunan 51 işletmede sağım hijyeni, yavru bakımı ve koruyucu hekimlik uygulamaları gibi yetiştiricilik uygulamaları biyogüvenlik kuralları açısından değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmada, umut verici bazı olumlu uygulamaların yanı sıra, hayvan refahını ve işletmede biyogüvenliği etkileyebilecek bazı olumsuz uygulamaların birlikte yürütüldüğü tespit edilmiş ve eksikliklere çözüm olarak yetiştiricilerin manda, biyogüvenlik, sürü sağlığı ve yönetimi konularında bilgilendirilmesinin fayda sağlayacağı belirtilmiştir (Özdemir & Özdemir, 2018).

Köseman ve Şeker (2016) çalışmalarında, atçılık işletmelerinde sürü sağlığının korunması için, biyogüvenlik kuralları doğru şekilde uygulandığında hastalık yapan etkenlerin işletmeye girmesi, işletme içinde ve işletmeler arasında yayılma riski azalmaktadır, aksi durumda ise hastalanmış atlara tedavi uygulamak çok masraflı ve zahmetli bir iş olmanın yanı sıra hem hayvan hem de insan sağlığı için ciddi tehlikelere yol açabilmektedir (Köseman & Şeker, 2016).

Şeker vd. (2017), biyogüvenlik için gerekli bazı faktörler bakımından Malatya’da bulunan 50 baş ve üzeri süt sığırları işletmesinde yaptıkları anket çalışmasında süt sığırcılığı işletmelerinde biyogüvenliğin yeterli düzeye ulaştırılmasını sağlamak ve olumsuzlukların giderilmesi için, işletmelerdeki tüm yönetici ve personele yönelik eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapılmalı, yürürlükteki mevzuatın etkin biçimde uygulanması, işletmelerin kontrol ve denetimlerinin daha etkin şekilde yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Şeker, Köseman, & Mundan, 2017).

Malatya’da bulunan randomize seçilmiş 172 sığırcılık işletmesinin biyogüvenlik açısından durum değerlendirmelerinin yapıldığı anket çalışmasında hayvan sağlığı ve ahır hijyenine dayalı biyogüvenlik uygulamaları bakımından birçok parametrenin “kabul edilebilir” noktada olduğu, fakat bazı barınak şartları bakımından dikkat çekici düzeyde yetersizlikler bulunduğu belirlenmiştir (Köseman & Şeker, 2016)

Kılıç vd. (2019), Afyon Kocatepe Üniversitesi’nde biyogüvenlik ve risk düzeyleri açısından laboratuvar güvenlik değerlendirilmesi üzerine yaptıkları anket çalışmasında, en fazla zoonoz enfeksiyon riski olduğu ve genel risk ortalamasının ise orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Gerekli önlemlerin alınmasıyla birlikte risk durumunun orta düzeyin altına düşebileceği vurgulanmıştır (Kılıç, Doğan, & Saraçlı, 2019).

Köseman vd. (2017), Ocak-Aralık 2015 tarihleri arasında Elazığ ve Malatya illerinde broiler işletmelerinin biyogüvenlik kriterlerinin değerlendirildiği çalışmada denetimin yapıldığı 239 işletmede değerlendirilen kriterin çoğunluğunun yeterli bulunduğu geri kalan kriterlerde ise orta düzey yeterliliğe sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı farklı iller biyogüvenlik kriterleri yönünden değerlendirildiğinde ise, Malatya ilinde bulunan işletmelerin biyogüvenlik açısından daha iyi olduğu bulunmuştur (Köseman, Şeker, Baykalır, & Aygen, 2017).

Sonuç

İş hijyeni ve biyogüvenlik ile ilgili yapılan çalışmalardan da anlaşılabacağı üzere her iki kavram arasındaki fark kafa karıştırıcı olabilir ama önemli olan husus her ikisi de insan, çevre ve hayvan sağlığı için gerekli olduğudur. Biyogüvenlik daha çok iş hijyenin alt konusu olan özellikle biyolojik risk faktörleri kısmı ile ilgilenmektedir. Başlıca biyogüvenlik hedefleri şunlardır; hayvan, patojen ve insan yönetimidir. Hayvan yönetiminde sağlıklı stoklar elde etmek ve iyi hayvancılık yoluyla sağlıklarını ve bağışıklıklarını optimize etmektir. Patojen yönetiminde, patojenleri önleme, azaltma veya ortadan kaldırmadır. İnsan yönetiminde ise personel ve ziyaretçileri eğitme ve yönetme olarak değerlendirebiliriz. Bu hedeflerin her biri iş hijyeni konusunda da yer almaktadır.

Yapılan çalışmaların en önemli sonuçlarından ve dikkat çekici noktası bir işyerinde iş hijyeninin ve biyogüvenliği sağlamanın en etkili yolu, risk analizine dayalı yazılı bir iş hijyeni ve biyogüvenlik programı geliştirmektir. Hangi alanların veya faktörlerin risk

oluşturabileceğini belirlemek gereklidir. Kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapmak ve önleme planının geliştirildiği ve yürütüldüğü risk yönetimi sağlamak önemlidir. İşyerine girebilecek tüm çalışanların, tedarikçilerin, ziyaretçilerin ve diğerlerinin plan hakkında eğitilmelerini ve planla işbirliği yapmalarını sağlamak için risk iletişimi sağlanmalıdır.

Diğer önemli bir sonuçta, biyogüvenlik ve iş hijyeni kurallarının uygulanması başta halk sağlığı açısından olmak üzere, çalışanın sağlık riskini azaltacak, iş kayıplarını engellemek suretiyle de işletme kârlılığına olumlu katkı sağlayacaktır çalışma ortamlarında olumsuzlukların giderilmesi için acil alınmasının gerektiği ve üreticilere-tüketicilere yönelik eğitim ve bilinçlendirme faaliyetlerinin yapılması büyük önem arz etmektedir.

Kaynakça

1. Agafonov, G., Novikova, L., & Chusova, A. (2015). Implementation of measures for occupational hygiene at enterprises of brewing industry. *Gigiena ve sanitariia*.
2. Agueria, D., Libonatti, C., & Civit, D. (2020). Cleaning and disinfection programmes in food establishments: a literature review on verification procedures. *Journal of Applied Microbiology*, 23-35.
3. Alagüney, M. E., & Yıldız, A. N. (2020). *Meslek Hastalıkları Temel Kavramlar*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
4. Anderson, D. E. (2010). Survey of Biosecurity Practices Utilized by Veterinarians Working with Farm Animal Species. *Online J. Rural Res. Policy* 5 (7), 1- 13.
5. Arvas, Y. E., & Kocaçalışkan, İ. (2020). Genetiği Değiştirilmiş Bitkilerin Biyogüvenlik Riskleri . *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, Cilt 9, Sayı 2, 201-210.
6. Basmacı, G., & Butgül, İ. (2021). Et İşleme Tesislerinde Kullanılan Bıçak Sterilizatörünün Tasarımı Üzerine Deneysel Bir Çalışma. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 12(2), 313-320.
7. Bingham, N., Enticott, G., & Hinchliffe, S. (2008). Biosecurity: spaces, practices, and boundaries. *Environment and Planning A* 40.7, 1528-1533.
8. Brennan, M. L., & Christley, R. M. (2013). Cattle producers' perceptions of biosecurity. *BMC Veterinary Research* volume 9, Article number: 71.
9. Büyüktopçu, A. G., & Gerdan, S. (2022). BTEX Maruziyet Verilerinin Sektörel Açından İncelenmesi. *Journal of Disaster and Risk* 5(1), 167-178.
10. Cevizci, S., & Önal, A. E. (2009). Halk sağlığı açısından hijyen ve iyi üretim. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73-82.
11. Diana, A., Lorenzi, V., Penasa, M., Magni, E., Alborali, G. L., Bertocchi, L., & Marchi, M. D. (2020). Effect of welfare standards and biosecurity practices on antimicrobial use in beef cattle. *Scientific Reports* volume 10, Article number: 20939, 1-13.
12. Garbin, A. J., Garbin, C. A., Arcieri, R. M., Crossato, M., & Ferreira, N. F. (2005). Biosecurity in public and private office. *Journal of Applied Oral Science* 13, 163-166.
13. Garcia, M. D., Turrillas, F. A., & Andres, J. V. (2021). Applications of the Photoionization Detector (PID) in Occupational Hygiene. Estimation of Air Changes per Hour in Premises with Natural Ventilation. *Chemosensors*, 2-12.
14. Gedikli, F. G., Gültekin, İ., & Yıldız, A. N. (2020). *Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Mevzuatı*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi.

15. Girgin, S. (2019). Bitkisel gıda takviyesi üretim firmasında iş hijyeni ve ergonomi değerlendirmesi, İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Güvenliği ve Sağlığı Bilim Dalı. İstanbul.
16. Hacettepe Üniversitesi. (2020). *İş Sağlığı ve Güvenliği Meslek Hastalıkları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
17. Hewitt, C. L., & Campbell, M. L. (2007). Mechanisms for the prevention of marine bioinvasions for better biosecurity, *Marine Pollution Bulletin*, Volume 55, Issues 7–9. 395-401.
18. İHİDER. (2019, Nisan). *İş Hijyeni Bülteni*. <https://ihider.org/>: <https://ihider.org/wp-content/uploads/BULTEN-compressed.pdf> adresinden alındı
19. Kandemir, G. (2020). Döküm İş Kolunda Yapılması Gereken İş Hijyeni Ölçümlerinin İş Sağlığı ve Güvenliği Mevzuatı ve Standartlar Açısından İrdelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı. İzmir.
20. Kelleci, S. Ç., & Goncagül, G. (2022). Hayvancılık İşletmelerinde Biyogüvenliğin ve İş Hijyenin Önemi. *Sağlık Bilimleri Alanındaki Gelişmeler*. içinde Duvar Yayınları.
21. Kılıç, İ., Doğan, İ., & Saraçlı, S. (2019). Laboratuvar Güvenliğinin Biyogüvenlik Açısından Değerlendirilmesi: Afyon Kocatepe Üniversitesi'nde Bir Uygulama. *Kocatepe Veteriner Dergisi, Cilt 12, Sayı 1*, 82-88.
22. Kılıncım, Z. (2012). Cartagena Protokolü ve Türkiye Biyogüvenlik Mevzuatı . *Marmara Avrupa Araştırmaları Dergisi*.
23. Köseman, A., & Şeker, İ. (2016). Atçılık İşletmelerinde Biyogüvenlik ve Önemi. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi, Cilt 5, Sayı 1*, 33-39.
24. Köseman, A., & Şeker, İ. (2016). Malatya İlinde Sığırcılık İşletmelerinin Mevcut Durumu:II. Hayvan Sağlığı ve Ahır Hijyeni Perspektifinde Biyogüvenlik Uygulamaları. *Kocatepe Veteriner Dergisi, Cilt 9, Sayı 2*, 61-69.
25. Köseman, A., Şeker, İ., Baykalır, Y., & Aygen, S. (2017). Elazığ ve Malatya İllerinde Etlik Piliç İşletmelerinin Bazı Biyogüvenlik Kriterleri Bakımından Değerlendirilmesi. *Kocatepe Veteriner Dergisi, Cilt 10, Sayı 2*, 47-56.
26. Lehtinen, J., Tolvanen, O., Nivukoski, U., Veijanen, A., & Hanninen, K. (2013). Occupational hygiene in terms of volatile organic compounds (VOCs) and bioaerosols at two solid waste management plants in Finland. *Waste Management*, 964-974.

27. Lowry, D. M., Fritschi, L., Mullins, B. J., & O'Leary, R. A. (2022). Use of expert elicitation in the field of occupational hygiene: Comparison of expert and observed data distributions. *PloS One*.
28. Ma, H., Zhu, J., Liu, J., Zhang, X., Liu, Y., & Yang, Q. (2020). Hospital biosecurity capacitation: Analysis and recommendations for the prevention and control of COVID-19. *Journal of Biosafety and Biosecurity, Volume 2, Issue 1, March 2020, Pages 5-9, 5-9*.
29. Nodoushan, R. J., Esfahani, A. S., Akhtar, T., & Chenani, K. T. (2021). Investigation of the Occupational Hygiene Errors in the Tasks of Overhead Crane Operator Using Standardized Plant Analysis Riskhuman Reliability Analysis Riskhuman Reliability Analysis Technique in One Steel Industry. *Journal of Ilam University of Medical Sciences 29.4, 8-17*.
30. Olgun, P., Kılıç, M. M., Yücel, K., & Güler, S. (2020). İş Hijyeni. *İş Sağlığı ve Güvenliği Meslek Hastalıkları* (s. 274). içinde Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
31. Oluwasusi, J. O., Akanni, Y. O., & Sodiq, A. R. (2018). Nijerya- Ekiti'de Küçük Ölçekli Broyler Çiftliklerinde Biyogüvenlik Uygulamalarının Etkinliği ve Faydaları. *Tavukçuluk Araştırma Dergisi, Cilt 15, Sayı 1, 6 - 12*.
32. Öz, İ. O., Korcan, S. E., & Bulduk, İ. (2018). Tekstil Sektöründe Termal Konfor Ölçümleri ve Alınacak Önlemlerin Değerlendirilmesi. *Uşak Üniversitesi Fen ve Doğa Bilimleri Dergisi, 21-34*.
33. Öz, S. B. (2018). Gıda işletmesinde iş hijyeni açısından denetim parametrelerinin sorgulanması, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
34. Özdemir, G., & Özdemir, A. (2018). Bingöl İli Manda İşletmelerinde Bazı Yetiştiricilik Uygulamalarının Biyogüvenlik Kuralları Açısından Değerlendirilmesi. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences, Cilt 8, Sayı 1, 1-8*.
35. Öztoprak, A. (1992). An Occupational hygiene study on a grup of organophosphorus insecticide spray workers in the Turkish Republic of Northern Cyprus, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
36. Sayers, R. G., G.P.Sayers, J.F.Mee, M.Good, M.L.Bermingham, J.Grant, & P.G.Dillon. (2013). Implementing biosecurity measures on dairy farms in Ireland. *The Veterinary Journal, Volume 197, Issue 2, August, 259-267*.
37. Soon, J. M., & Wahab, I. R. (2021). On-site hygiene and biosecurity assessment: A new tool to assess live bird stalls in wet markets. *Food Control, Volume 127, September 2021, 108108, 103-108*.

- 38.Şeker, İ., Köseman, A., & Mundan, D. (2017). Biyogüvenlik için Gerekli Bazı Faktörler Bakımından Malatya İli Süt Sığırcılığı İşletmelerinin Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, Cilt 12, Sayı 1*, 54-62.
- 39.www.acgih.org. (2022, 8 4). <https://www.acgih.org/about/about-us/history/>. www.acgih.org: <https://www.acgih.org/about/> adresinden alındı
- 40.www.aidii.it. (2022, 24 08). <https://www.aidii.it/storia/>. <https://www.aidii.it/storia/> adresinden alındı
- 41.www.aiha.org. (2022, 8 4). <https://www.aiha.org/about-aiha/aiha-brand-evolution>. www.aiha.org: <https://www.aiha.org/about-aiha/aiha-brand-evolution> adresinden alındı
- 42.www.dgah.de. (2022, 24 08). <https://www.dgah.de/>. <https://www.dgah.de/> adresinden alındı
- 43.Yaman, G. (2020). İş Hijyeni,İş Güvenliği Uygulamaları ve Yem İşletmesinde Araştırılması, Kırklareli Üniveristesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, .
- 44.Yanong, R. P., & Reid, C. E. (2012). Biosecurity in Aquaculture. Florida: SRAC Yayını 4707.
- 45.Zaman, O. (2015). Tersanelere tamir ve bakım amaçlı gelen gemilerde oluşabilecek yangınların iş hijyeni açısından değerlendirilmesi, Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Ana Bilim Dalı. İstanbul.

8. Bölüm

Slap Lezyonlarının Tedavisi

Cüneyd GÜNAY¹

¹ Doç.Dr.,Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. cunganay@hotmail.com ORCID 0000-0002-5050-3701

Giriş:

Superior Labrum Anterior ve Posterior (SLAP) lezyonları ilk olarak 1985 de Andrews ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Snyder 1990 da SLAP lezyonlarını kapsamlı bir şekilde sunmuştur (2). Bu sınıflamada SLAP lezyonları 4 değişik tipe ayrılmıştır. Snyder sınıflaması SLAP lezyonlarının anatomik şekline göre ve yaralanmanın ciddiyeti hakkında fikir veren bir sınıflamadır. Lezyonun teşhisi genellikle pre-operatif olarak Manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) konmaktadır. Ama asıl ve kesin sınıflama omuz artroskopisi sırasındaki görüntülere bakılarak yapıldığında daha sağlıklı ve daha doğru olmaktadır.

Snyder Sınıflaması (2):

Tip 1:

Biseps uzun baş ankoru stabildir. Superior labrumun üst serbest kenarında hafif bir dejenerasyon mevcuttur.

Tip 2:

Superior labrum ve bisepsin glenoidden ayrılması vardır. Biseps ankoru instabildir.

Tip 3:

Superior labrum kova sapı yırtık şeklindedir ve biseps ankoru stabildir.

Tip 4:

Biseps ankoru ve kova sapı yırtık şeklindeki superior labrum beraber eklem içine deplase pozisyonudur.

SLAP lezyonları omuzda ağrı, mekanik semptomlar ve eklemin fonksiyonunun bozulmasına yol açarlar. Bu lezyonlar sıklıkla omuzun diğer patolojileri ile, örneğin; bankart lezyonları veya rotator kaf yırtıkları ile beraberlik göstermektedirler. SLAP lezyonunu omuzun normal anatomik varyasyonları olan sub-labral foramen (delik), Buford kompleksinden ayırmak gerekir. Buford kompleksi kalınlaşmış kord benzeri orta glenohumeral ligaman ve anterosuperior labrum dokusunun yokluğu ile karakterizedir. Sub-labral delik ise antero-superior labrum ile glenoid kenar kıkırdak doku arasındaki boşluktur (3). Biseps tendon uzun başının görevi halen tartışma konusudur. Bazı yazarlar, glenohumeral stabilitede veya humerus migrasyonunda bir rolü olmadığını düşünürken, diğer taraftan da biseps tendonunun sekonder glenohumeral stabilizatör olduğu savunulmaktadır (4). SLAP lezyonları birçok yaralanma şeklinden sonra ortaya çıkabilir ama en sık aşırı kullanım yaralanmalarından sonra oluşmaktadır. Başüstü spor yapan atletlerde, tekrarlayan fırlatma hareketleri superior labrumda mikro-yaralanmalara neden olmaktadır. Başlangıçta postero-superior labrumda yırtık oluşur ve sonrasında bu lezyon

biseps ankoruna doğru ilerler. Bir başka yaralanma mekanizması ise SLAP lezyonlarında açık el üzerine düşmedir (1). SLAP lezyonlarında ağrı paterni non-spesifiktir. Çoğu hasta omuz ekleminde tatsız, sıkıcı bir ağrıdan yakınır. SLAP lezyonlarını klinik olarak teşhis etmek oldukça zordur. Birçok test yapılmaktadır ancak spesifiteleri oldukça azdır. Bunun nedeni ise, ayrılmış labrum nadir mekanik sorunlara yol açar. Bir diğer neden ise

SLAP lezyonları omuz ekleminin diğer patolojileri ile karışmaktadır ve fizik muayeneyi komplike hale getirmektedir (5). Pre-operatif görüntüleme oldukça önemlidir. Manyetik rezonans artrografi (MRA) altın standart yöntemdir. Koronal görüntülerde intra-artiküler madde yırtık olan SLAP lezyonunda tutulum yapar ve görüntülemeye ortaya çıkar. MRA' nin duyarlılığı %90 civarındadır. Bu yöntemle spinoglenoid kistlerde görüntülenmektedir. Bu kistler supraskapular sinirin tuzaklanmasına neden olur ve omuz ekleminde sıkıcı bir ağrıya neden olur (3,6).

Yöntem:

Hastaların tedavi yöntemi incelenecek olursa; ilk basamak tedavi konservatif yöntemler olabilir. Bunlar ise; istirahat, buz uygulama, nsaid (kortizon dışı anti-inflamatuar ilaç), kol askısı kullanımı olarak sıralanabilir. Cerrahi yöntemlere bakacak olursak; 1) superior labrum debridmanı, 2) superior labrumun ankorlar ile glenoid superioruna tekrar fiks edilmesi, 3) biseps uzun başı tendonunun tenotomisi, 4) biseps uzun başı tendonunun tenodezi, veya 5) bunların kombinasyonu şeklindedir. Tedavisi planlanan hastalara mutlaka fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Artroskopik girişim ve hastaların mevcut olduğu patolojiler hakkında hastalar mutlaka bilgilendirilmelidirler. Bu hasta grubunda Speed ve O'Brien testleri genellikle pozitifdir ancak spesifiteleri düşüktür. Bu testleri pozitif olan her hastada SLAP lezyon varlığından bahsedemeyiz. Bu nedenle biseps uzun baş ve rotator kaf yakınlığından dolayı yapılan fizik muayene testleri %100 spesifik değildir. Artroskopi ameliyatı sırasında SLAP lezyonlarının gerçek teşhis ve sınıflaması yapılabilmektedir. Genç erişkin aktif bireylerde semptomatik SLAP lezyonlarının artroskopik tedavi sonrası ağrılarının azalması ve hastaların önceki günlük aktivitelerine veya spora dönüşleri mükemmel seviyelerde olmaktadır. Uygun tedavi birçok faktöre bağlıdır; 1) lezyon tipine, 2) hastanın yaşına, 3) cinsiyete, 4) lezyonun nedenine (travmatik veya non-travmatik), 5) hastanın fonksiyonel gereksinimine, 6) hastanın sportif aktivite seviyesine, 7) hastaların ameliyat öncesi isteklerine (ör: kozmetik beklenti). Birçok cerrahi yaklaşım mevcuttur. SLAP lezyonlarının kaç ankor (çapa) ile, hangi seviyelere, hangi tip düğüm ile fiksasyonuna kadar birçok faktör önem arz etmektedir. En sık görülen SLAP varyantı Tip 2 dir. Bu tipin

tedavisi omuz cerrahları içinde tartışmalara neden olmaktadır. Tip 3 lezyonlarda kova sapı yırtık eksize edilir. Tip 4 lezyonlarda ise sıklıkla tenotomi ya da tenodez uygulanmaktadır.

Tartışma:

SLAP lezyonlarının cerrahi tedavi sonrası klinik sonuçları literatürde oldukça geniş yelpazede tartışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, elit atletlerde SLAP lezyonlarına eşlik eden omuz patolojileri arasında en sık olarak Bankart lezyonları ve parsiyel rotator kaf yırtıkları olduğu belirtilmiştir (7). Elit atletlerde SLAP lezyonları anatomik olarak tamir edilmeli ve travma öncesi atletik performanslarına ulaşmaları için agresif rehabilitasyona ihtiyaç duymaktadırlar (7). SLAP lezyonu olan hastanın ilk basamak tedavisi konservatif olmalıdır. Bazı çalışmalar konservatif tedavinin birçok hastada başarılı olduğunu göstermektedir (8). Orta yaş veya daha yaşlı olan hastalarda SLAP lezyonlarının cerrahi tedavisi tartışmalıdır. Birçok cerrah yaşlı hastalarda biceps tendon uzun başının tenotomisini ilk basamak tedavi olarak görmektedirler. Eşlik eden rotator kaf yırtıkları olduğunda bu hasta gurubunda biceps tenotomisi tercih edilmektedir (9). Boileau ve ark.'nın yaptığı çalışmada başüstü atletlerde biceps tendon tenodezinin SLAP tamirinden daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada ise, 35 yaşından ileri olan hastalarda izole tip 2 SLAP lezyonunda biceps tenodezinin tamire göre daha iyi klinik sonuçlar gösterdiği rapor edilmiştir (11). Genç (<35 yaş) sağlıklı labral dokusu olan hastalarda SLAP tamiri mutlaka yapılmalıdır. Diğer taraftan ise düşük aktivite seviyeli 35 yaşından büyük hastalarda biceps tenodezi tedavi seçeneği arasındadır (12). Anti-inflamatuvar ilaçlar, fizyoterapi, spor tekniğinin değiştirilmesi ilk uygulanan tedavilerden olmalıdır. Başlangıç konservatif tedavi en az 3-6 ay kadar sürmelidir. Hastanın günlük hayatı ve spor hayatı etkilenecek olursa cerrahi tedavi daha hızlı gündeme gelmelidir. Tedavinin (labrum tamiri, tenotomi veya tenodez) avantaj ve dezavantajları ameliyat öncesi hastalarla iyi bir şekilde tartışılmalıdır. Tip 1 SLAP lezyonlarda sadece artroskopik superior labrum debridman yapılır. Tip 2 SLAP lezyonlarda, hasta genç ve aktifse ve yeni travma söz konusu ise SLAP fiksasyonu 1 veya 2 ankor ile yapılması tavsiye edilmektedir. Artroskopi sırasında standart görüntüleme posterior portalden yapılır. Standart anterior portalden prob yardımıyla SLAP tamiri test edilmektedir. Eğer ankor kullanılacaksa standart antero-lateral portalden ankor yerleştirilmektedir. Kırk yaşından büyük sportif aktiviteleri az olanlarda tenotomi yapılırken, zayıf ve orta yaş hastalarda ise kozmetik sorunlara yol açmamak adına tenodez tenotomiye tercih edilmektedir. Tip 3 lezyonlarda kova sapı yırtık eksize edilmektedir. Tip 4 lezyonlarda ise hasta yaşı ve aktivite seviyesine

bakılmaksızın tenotomi veya tenodez daha sıklıkla yapılmaktadır. Bisipital oluğa ankor yardımıyla tenodez tercih edilmektedir. Revizyon SLAP yırtıklarda ise subpektoral tenodez 1 adet ankor ile yapılmaktır. SLAP lezyonlarının teşhis ve tedavisi halen tartışma konusudur (13). Bu konuda en büyük çelişki omuz cerrahı ve hasta içinde, bu biseps patolojisinin nasıl tedavi edileceğidir. Birçok cerrah biseps tendonunu korumayı tercih ederken, birçoğuda tenotomi yaparak biseps tendonunu eklem dışında tutmaya çalışmaktadır. SLAP lezyonlarına yaklaşım hastanın yaşına, SLAP lezyon tipine, sportif aktivitesine, cinsiyetine, fonksiyonel taleplerine bağlıdır ve halen literatürde tartışma konusu olarak devam etmektedir.

Referanslar

1. Andrews JR, Carson WG Jr, McLeod WD. Glenoid labrum tears related to the long head of the biceps. *Am J Sports Med* 1985; 13(5): 337-41.
2. Snyder SJ, Karzel RP, Del Pizzo W, Ferkel RD, Friedman MJ. SLAP lesions of the shoulder. *Arthroscopy* 1990; 6(4): 274-9.
3. Aydin N, Sirin E, Arya A. Superior labrum anterior to posterior lesions of the shoulder: Diagnosis and arthroscopic management. *World J Orthop* 2014; 5(3): 344-50.
4. McCormick F, Bhatia S, Chalmers P, Gupta A, Verma N, Romeo AA. The management of type II superior labral anterior to posterior injuries. *Orthop Clin North Am* 2014; 45(1): 121-8.
5. Huri G, Hyun YS, Garbis NG, McFarland EG. Treatment of superior labrum anterior posterior lesions: A literature review. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014; 48(3): 290-7.
6. Jee WH, McCauley TR, Katz LD, Matheny JM, Ruwe PA, Daigneault JP. Superior labral anterior posterior (SLAP) lesions of the glenoid labrum: Reliability and accuracy of MR arthrography for diagnosis. *Radiology* 2001; 218(1): 127-32.
7. Beyzadeoglu T, Circi E. Superior Labrum Anterior Posterior Lesions and Associated Injuries: Return to Play in Elite Athletes. *Orthop J Sports Med*. 2015 Apr 27;3(4):2325967115577359.
8. Popp D, Schöffl V. Superior labral anterior posterior lesions of the shoulder: Current diagnostic and therapeutic standards. *World J Orthop* 2015; 6(9): 660-71.
9. Brockmeyer M, Tompkins M, Kohn DM, Lorbach O. SLAP lesions: A treatment algorithm. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(2): 447-55.
10. Boileau P, Parratte S, Chuinard C, Roussanne Y, Shia D, Bicknell R. Arthroscopic treatment of isolated type II SLAP lesions: Biceps tenodesis as an alternative to reinsertion. *Am J Sports Med* 2009; 37(5): 929-36.
11. Denard PJ, Lädermann A, Parsley BK, Burkhart SS. Arthroscopic biceps tenodesis compared with repair of isolated type II SLAP lesions in patients older than 35 years. *Orthopedics* 2014; 37(3): e292-7.
12. Ek ET, Shi LL, Thompson JD, Freehill MT, Warner JJ. Surgical treatment of isolated type II superior labrum anterior-posterior (SLAP) lesions: Repair versus biceps tenodesis. *J Shoulder Elbow Surg* 2014; 23(7): 1059-65.
13. Kibler WB, Sciascia A. Current practice for the surgical treatment of SLAP lesions: A systematic review. *Arthroscopy* 2016; 32(4): 669-83.

9. Bölüm

***Trigonella strangulata* Boiss.'nın Farklı Kısımlarından Elde Edilen Etanol Ekstrelerinin Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Aktivitelerinin Değerlendirilmesi**

**Ş. Selma URAS GÜNGÖR¹
Zehra ÖKSÜZ²**

¹ Dr. Öğr. Üyesi Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Mersin.
urasselma@mersin.edu.tr

² Arş. Gör. Dr.Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

GİRİŞ

Antibiyotikler enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde modern tıbbın en önemli yardımcıları olarak bilinmektedir [Ventola, 2015]. Bununla birlikte, artan sayıda bakteri, şu anda kullanımda olan çoğu antibiyotiğe dirençli hale gelmiş ve bu da çoklu ilaç direncine neden olmuştur [Tanwar et al., 2014]. Bu durum halk sağlığına yönelik büyük bir tehdit olarak kabul edilmektedir [Morrison & Zembower, 2020]. Antibiyotik direncinin önemli nedenlerinden biri mikroorganizmaların stresli koşullarda oluşturduğu biyofilmlerdir. Biyofilm, mikrobiyal hücreleri çevreleyen ve ekzopolisakkarit (EPS), protein ve DNA gibi biyolojik polimerlerden oluşan hücre dışı bir matrikstir [Flemming et al., 2016]. Biyofilm olgunlaştıkça, bakteriler fizyolojik değişikliklere uğrar ve antibiyotiklere ve konakçının bağışıklık tepkisine karşı çok daha dirençli hale gelir. Bu nedenle, biyofilm kaynaklı enfeksiyonlar artan sağlık hizmetleri maliyetleriyle sonuçlanan morbidite ve mortalite oranlarının önemli itici güçleridir [Bowler et al., 2020]. Günümüzde biyofilm kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler biyofilmi tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, biyofilm inhibisyonu çeşitli enfeksiyonların tedavisi için ana ilaç hedefli olarak kabul edilir.

Çeşitli farmakolojik özelliklere sahip tıbbi ve aromatik bitkiler geleneksel halk hekimliğinin önemli kaynaklarıdır [Fierascu et al., 2021]. *Trigonella* L. cinsi, Fabaceae familyasından, geleneksel şifalı bitkilerin bulunduğu bir cins olarak kabul edilir. *Trigonella* türlerinden en ünlüsü çemenotu olarak bilinen *Trigonella foenum-graecum* türüdür [Nagulapalli Venkata et al., 2017].

Doğu Akdeniz, Batı Asya, Güney Avrupa, Kuzey ve Güney Afrika, Güney Avustralya çevresindeki kuru bölgelerde yaygın olarak dağılmış yaklaşık 135 tür içermektedir. Cinsin bazı taksonlarından gıda olarak ve ayrıca tıpta yararlanılmaktadır. Antik çağlardan beri de özellikle Yunanistan ve Mısır'da bilinmekte ve farklı amaçlarla kullanılmaktadır [Akan et al., 2020]. *Trigonella* türlerinin birçoğunun yeşil yaprakları ve tohumları uzun zamandır birçok ülkede gıda maddesi, sebze, yem ve tıbbi bitki olarak kullanılmakta [Kumar et al., 2019] ve anti-diyabetik, anti-inflamatuar, anti-fungal, antioksidan, hipokolesterolemik ve hepatoprotektif gibi çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir [Zameer et al., 2018]. Türkiye'de *Trigonella* L. cinsi 10 seksiyona ayrılmıştır. *T. strangulata* Boiss. türü *Cylindricae* Boiss. Seksiyonu'na ait bir tür olup Türkiye'de "Düğmeliboyotu" olarak bilinmektedir. *T. strangulata*, kayalık yamaçlar, meşelikler, yol kenarları, ıslak çayırlarda ve 300-2200 m.'de yaygın olarak bulunan tek yıllık otsu bir bitkidir [Akan et al., 2020].

Literatürde *Trigonella* L. ile ilgili çok sayıda rapor yer almasına rağmen henüz *T. strangulata*'nın antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesi üzerine yapılmış

çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle; bu çalışmada *T. strangulata* tohum, toprak üstü ve tohum kabuğu kısımlarından elde edilen etanol ekstralarının antimikrobiyal ve antibiyofil potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL- METOD

Bitkisel Materyal

Çalışmaya dahil edilen *T. strangulata* türü Türkiye'nin Mersin (C4: İçel, Silifke, 900 m.) ilinden toplandı. Bitki Dr. Öğr. Üyesi Ş. Selma URAS GÜNGÖR tarafından teşhis edildi. Bitkisel materyale ait herbaryum örnekleri Hatay, Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Herbaryum'da (MKU1766) saklanmaktadır.

Ekstre Hazırlama

Öğütülmüş tohum (STR/1), toprak üstü (STR/2) ve tohum kabuklarından (STR/3), etanollü (Merck; Darmstadt, Germany) ekstralar [1:20 (a/h); ×3; etanol (% 96)] oda sıcaklığında 3 gün boyunca karıştırılarak elde edildi, daha sonra Whatman Grade No.1 filtre kağıdı kullanılarak süzüldü. Çözücü, bir vakumlu evaporatör ile uçuruldu ve ekstralar, aktivite çalışmalarına kadar 4°C'de karanlıkta saklandı [Güzel Kara et al., 2021].

Antimikrobiyal Testler

Antibakteriyel Testler

Antibakteriyel testler standart mikrodilüsyon yönteminde küçük modifikasyonlarla gerçekleştirildi [Jorgensen & Ferraro, 1998; Woods & Washington, 1995]. Aktivite çalışmalarına *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 35150 ve *Bacillus subtilis* ATCC 6633 olmak üzere 5 referans bakteri suşu dahil edildi. Stok mikroorganizma süspansiyonu, bakterilerin Mueller-Hinton agarda (Merck, Almanya) 37°C'de 24 saatlik taze kültürlerinden McFarland 0,5 (5×10^5 CFU/mL) olarak ayarlandı. Çalışmaya dahil edilen ekstraların stok çözeltileri ise, 1000 µg/mL'de dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlandı. Mikrodilüsyon testi için, Müeller-Hinton Broth (MHB) (Merck, Almanya) kullanılarak ekstraların stok çözeltilerinin iki kat seri dilüsyonları 500 ila 3,90 µg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda 96'lık mikrotiplerde hazırlandı. Daha sonra her kuyucuğa McFarland 0,5 ayarlı stok mikroorganizma süspansiyonundan 5 µL bakteri süspansiyonu eklendi. Ortamın ve mikrobiyal büyümenin denetimi için kontrol kuyuları oluşturuldu. 24 saat inkübasyondan sonra minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) görsel olarak ve 630 nm optik yoğunlukta (OD) bir mikrotipla spektrofotometresi (BioTek

Inc., ABD) kullanılarak belirlendi. Referans ilaç olarak ampicilin (Sigma, ABD) kullanıldı.

Antifungal Testler

Antifungal testler standart mikrodilüsyon yönteminde küçük modifikasyonlarla gerçekleştirildi [Jorgensen & Ferraro, 1998; Woods & Washington, 1995]. Aktivite çalışmalarına *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 15126 ve *Candida parapsilosis* ATCC 90018 olmak üzere 3 referans fungal suş dahil edildi. Stok mikroorganizma süspansiyonu, mayaların Sabouraud dekstroz agarda (Merck, Almanya) 28°C'de 24 saatlik taze kültürlerinden McFarland 0,5 (5×10^5 CFU/mL) olarak ayarlandı. Çalışmaya dahil edilen ekstrelerin stok çözeltileri ise, 1000 µg/mL'de dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlandı. Mikrodilüsyon testi için, Sabouraud dekstroz Broth (SDB) (Merck, Almanya) kullanılarak ekstrelerin stok çözeltilerinin iki kat seri dilüsyonları 500 ila 3,90 µg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda 96'lık mikrotiplerde hazırlandı. Daha sonra her kuyucuğa McFarland 0,5 ayarlı stok mikroorganizma süspansiyonundan 5 µL maya süspansiyonu eklendi. Ortamın ve mikrobiyal büyümenin denetimi için kontrol kuyuları oluşturuldu. 24 saat inkübasyondan sonra MİK görsel olarak ve 630 nm OD bir mikrotipla spektrofotometresi (BioTek Inc., ABD) kullanılarak belirlendi. Referans ilaç olarak flukonazol (Sigma, ABD) kullanıldı.

DMSO'nun çalışmaya dahil edilen mikroorganizmaların büyümesine etkisinin olmadığı test edildi ve antimikrobiyal testler 2 kopya halinde tekrarlandı.

Antibiyofilm Testleri

Biyofilm Oluşumunun Belirlenmesi

Referans suşların biyofilm oluşum kapasiteleri, standart kristal viyole (CV) boyama yöntemi [O'Toole, 2011] modifiye edilerek belirlendi. Kısaca, 100 µL MHB 96'lık mikrotiplalara aktarıldı ve McFarland 0,5'e ayarlı 10 µL mikroorganizma hücre süspansiyonları eklendi. Mikrotiplalar 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucuklardan hücre süspansiyonları nazikçe aspire edildi ve steril fosfat tamponlu salin (PBS) ile üç kez yıkandı. Ardından kuyucuklardaki biyofilmler 150 µL metanol ile 15 dakika fikse edildi. Süre sonunda kuyucuklardaki metanol aspire edildi ve mikrotipla havada kurutuldu. Daha sonra mikrotipla kuyularına 150 µL %0,5 CV solüsyonu eklendi ve 25°C'de 15 dakika inkübe edildi. Kuyulardaki CV solüsyonu aspire edildi, ardından PBS ile yıkandı ve mikrotipla kuyuları havada kurutuldu. Son aşamada mikrotipla kuyularına 150 µL %95 etanol eklendi ve 15 dakika bekletildi. Biyofilm oluşumu, bir mikrotipla spektrofotometresi (BioTek Inc.,

ABD) kullanılarak 550 nm'de OD'da absorbans ölçülerek belirlendi. Negatif kontrol olarak mikroorganizma inokulumu olmayan kuyucukların OD değerleri kullanıldı.

Biyofilm Önleme Testi

Ekstrelerin biyofilm önleme deneyi CV boyama deneyinde küçük modifikasyonlarla *P.aeruginosa*'nın biyofilmi üzerinde gerçekleştirildi [Zhong et al., 2019]. Biyofilm önleme deneyi için, mikrolaka kuyularına 100 uL MHB dağıtıldı ve ekstrelerin 0,5X ve 0,25X sub-MİK konsantrasyonlarında seri seyreltmeleri yapıldı. McFarland 0,5'e (5×10^5 CFU/mL) ayarlanan mikroorganizma süspansiyonu, 96 oyuklu mikrolakalara kuyularına eklendi ve 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra, yukarıda açıklandığı gibi CV boyama testi [O'Toole, 2011] adımları izlendi. Negatif kontrol olarak PBS kullanıldı. Ardından bir mikrolaka spektrofotometresi (BioTek Inc., ABD) kullanılarak 550 nm'de kuyuların OD'si ölçüldü ve minimum biyofilm inhibisyon konsantrasyonu (MBIC₅₀) belirlendi. MBIC₅₀ değeri biyofilm oluşumunun en az %50 oranında inhibe edildiği en düşük ekstre konsantrasyonunu tanımlar.

Biyofilm Eradikasyon Testi

Ekstrelerin önceden oluşmuş biyofilm eradikasyon deneyi CV boyama deneyinde küçük modifikasyonlarla *P.aeruginosa*'nın biyofilmi üzerinde gerçekleştirildi [Zhong et al., 2019]. Kısaca, 100 µL MHB ve McFarland 0,5'e (5×10^5 CFU/mL) ayarlanmış 5 µL mikroorganizma süspansiyonu, 96 kuyucuklu mikrolakanın her bir kuyusuna eklendi ve 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, süpernatantlar nazikçe aspire edildi ve her bir kuyucuğa 0,5X, 1X ve 2X MİK konsantrasyonlarına hazırlanan ekstreler 100 µL ilave edildi. Daha sonra mikrolakaların 37°C'de 24 saat süreyle tekrar inkübasyonunun ardından yukarıda açıklandığı gibi CV boyama testi [O'Toole, 2011] adımları izlendi. Negatif kontrol olarak PBS kullanıldı. Ardından bir mikrolaka spektrofotometresi (BioTek Inc., ABD) kullanılarak 550 nm'de kuyuların OD'si ölçüldü ve minimum biyofilm azaltma konsantrasyonu (MBRC₅₀) belirlendi. MBRC₅₀ değeri önceden oluşturulmuş biyofilmin en az %50'sini yok etmek için gereken ekstrelerin en düşük konsantrasyonu tanımlar. Tüm biyofilm testleri iki kopya halinde gerçekleştirildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, *T. strangulata* türünün tohum, toprak üstü, tohum kabuğundan elde edilen etanol ekstrelerinin antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteleri araştırıldı. Tohum, toprak üstü ve tohum kabuğu ekstrelerinin verimleri sırasıyla

%12.95, %4.64 ve %9.39 (a/a) olarak tespit edildi.

Trigonella L. cinsinin ekonomik ve tıbbi açıdan en önemli türü *T. foenum-graecum* (çemenotu) olup literatürde bu cinse ait türler üzerine yapılan antimikrobiyal çalışmalar çoğunlukla çemenotu ile ilgili olan çalışmalardır. Singh et al.'nın (2022) çemenotu ile ilgili yaptıkları çalışmada çemenotunun farklı mikrobiyal patojenlere karşı önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada çemenotunun yaprak ve tohum ekstrelerinin, 0 ila 20 mm arasında değişen belirgin bir inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir [Singh et al., 2022].

Bulgularımız, ekstrenin, çalışmada test edilen bakteri ve mayaların büyümesini 250-62,5 µg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda engellediği belirlendi (Tablo 1). Ekstreler, referans antimikrobiyallerle (flukonazol, ampisilin) karşılaştırıldığında orta ve düşük antimikrobiyal aktivite gösterdi. Bunun yanında, antimikrobiyal etkinlik açısından genel olarak değerlendirildiğinde bakterilere kıyasla fungal suşlar üzerine daha iyi etkinliklerinin olduğu tespit edildi. Ayrıca her üç ekstre de en iyi antimikrobiyal etkinliği *C. parapsilosis* üzerine gösterdi (Tablo 1).

Tablo 1. Test edilen *Trigonella strangulata* tohum, toprak üstü ve tohum kabuğu ekstrelerinin MİK değerleri (µg/mL).

Ekstreler/ Referans antimikrobiyaller	<i>B.</i> <i>subtilis</i> ATCC 6633	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S.</i> <i>aureus</i> ATCC 29213	<i>E.</i> <i>faecalis</i> ATCC 29212	<i>E.</i> <i>coli</i> ATCC 35150	<i>C.</i> <i>albicans</i> ATCC 90028	<i>C.</i> <i>glabrata</i> ATCC 15126	<i>C.</i> <i>parapsilosis</i> ATCC 90018
STR/1	125	125	250	250	125	125	125	62,5
STR/2	125	125	250	125	125	125	125	62,5
STR/3	125	125	250	125	125	125	62,5	62,5
Ampicillin	*	31,25	*	*	3,90	-	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	-	*	8	*

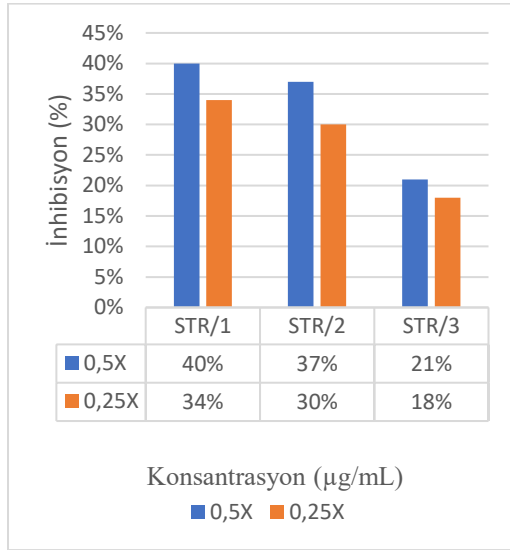
STR/1: *T. strangulata* tohum, STR/2: *T. strangulata* toprak üstü, STR/3: *T. strangulata* tohum kabuğu

Literatür araştırmamız çalışmaya dahil ettiğimiz bu tür ile ilgili yapılmış herhangi bir antimikrobiyal aktivite çalışması bulunmadığını göstermiştir. Bu nedenle bulgularınız *T. strangulata* ekstrelerinin antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi açısından literatüre önemli ön veriler sunmaktadır.

Biyofilm deneylerine dahil edilen *P. aeruginosa*, yüksek mortalite ile ilişkili olan bakteriyel pnömoni, endokardit, menenjit, yanık yarası enfeksiyonları ve sepsise neden olan fırsatçı bir patojendir [Murray et al., 2007]. Tedavisi zor olan bu patojenin biyofilmlerinin gelişimi birkaç faktör tarafından düzenlenir ve ana düzenleyici mekanizmalardan biri, Quorum sensing (QS) sistemidir [Lee & Yoon, 2017]. QS sistemleri yalnızca popülasyon yoğunluğunu algılamakla

kalmaz, aynı zamanda bakteri fenotipi, biyofilmelerde mekansal farklılaşma, hareketlilik ve biyofilm oluşumu gibi çeşitli özellikleri de düzenler [Davies et al., 1998]. Yapılan çalışmalar bitkilerden elde edilen ekstre ve uçucu yağların QS inhibisyonu ve antibiyofilm ajanı olarak kullanılmasının mümkün olabileceğini göstermektedir [Mukherji & Prabhune, 2014; Khan et al., 2009]

Biyofilm önleme testi sonuçları, *T. strangulata* tohum (STR/1), *T. strangulata* toprak üstü (STR/2) ve *T. strangulata* tohum kabuğu (STR/3) ekstralarının *P. aeruginosa*'nın biyofilm oluşumunu 0,5X ve 0,25X sub-MİK'de sırasıyla %40, %37 %21 ve %34, %30, %18 oranında inhibe ettiğini gösterdi (Şekil 1). Çalışmaya dahil edilen hiçbir ekstre biyofilm oluşumunu %50 oranında önleyemedi bu nedenle ekstralar için MBIC₅₀ değeri bulunmamaktadır (Tablo 2). Bunun yanında tohum ekstresi (STR/1) diğer ekstralara nispeten daha yüksek oranda biyofilmi engelleyebilmiştir (Şekil 1).



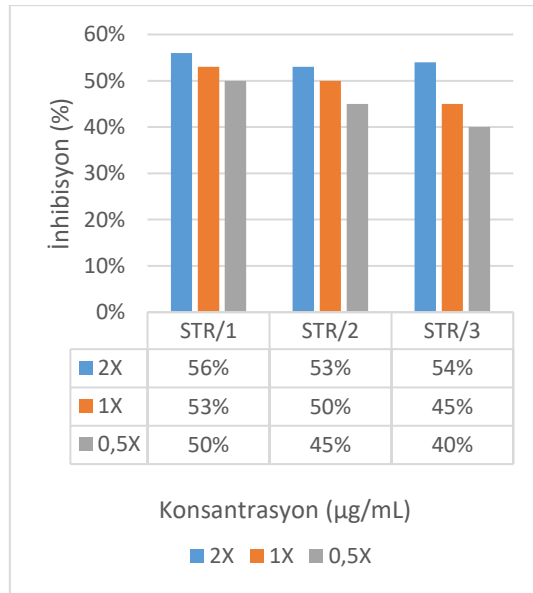
Şekil 1. 0,5X ve 0,25X sub-MİK konsantrasyonlarda *Trigonella strangulata* tohum (STR/1), toprak üstü (STR/2) ve tohum kabuğu (STR/3) ekstraları tarafından biyofilm oluşumunun inhibisyonu (%).

Tablo 2. *Trigonella strangulata* tohum, toprak üstü ve tohum kabuğu ekstralarının *P. aeruginosa*'ya karşı MİK, MBIC₅₀ ve MBRC₅₀ değerleri.

Ekstreler	MİK (µg/mL)	MBIC ₅₀ (µg/mL)	MBRC ₅₀ (µg/mL)
STR/1	125	-	62,5
STR/2	125	-	125
STR/3	125	-	250

STR/1: *T. strangulata* tohum, STR/2: *T. strangulata* toprak üstü, STR/3: *T. strangulata* tohum kabuğu

Biyofilm eradikasyon testi, *P. aeruginosa* biyofilmleri 24 saat süreyle oluştuktan sonra, STR/1, STR/2 ve STR/3 ekstralarının biyofilm oluşumunu 0,5X, 1X ve 2X MİK'de sırasıyla azaltma oranları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 0,5X, 1X ve 2X konsantrasyonlarda *Trigonella strangulata* tohum (STR/1), toprak üstü (STR/2) ve tohum kabuğu (STR/3) ekstralarının önceden oluşturulmuş biyofilm inhibisyonu (%).

STR/3 ekstresi MİK değerinde üstünde (2X) konsantrasyonda önceden oluşmuş biyofilmi %54 oranında azaltmıştır bu nedenle ekstrenin MBRC₅₀ değeri 250 µg/mL'dir. STR/2 ekstresi MİK konsantrasyonunda (1X) önceden oluşmuş biyofilmi %50 oranında azalttığı için ekstrenin MBRC₅₀ değeri 125 µg/mL'dir.

Ayrıca STR/1 ekstresi sub-MİK (0,5X) konsantrasyonunda önceden oluşmuş biyofilmi %50 oranında azalttığı için ekstrenin MBRC₅₀ değeri 62,5 µg/mL'dir (Tablo 2). Litaratür bulguları, biyofilm üreten bakterinin eradikasyonu için daha yüksek ilaç konsantrasyonlarının gerekli olabileceğini göstermektedir [Hengzhuang et al., 2012]. Bu nedenle özellikle STR/1 ekstresinin sub-MİK'de (0,5X) biyofilm oluşumunu %50 oranında inhibe etmesi dikkat çekicidir.

Trigonella L. cinsine ait türlerin antibiyofilm aktivitesi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. *T. foenum-graecum* türü üzerine yapılan bir çalışmada, türün tohumlarının, bitki tarafından kafein üretimi ile bağlantılı aktivite ile *Aeromonas hydrophila* ve *P. aeruginosa*'da QS ve biyofilm oluşumunu inhibe ettiğini göstermiştir [Husain et al., 2015]. Çalışmaya dahil ettiğimiz *T. strangulata* türünün antibiyofilm aktivitesi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bulgularımızı genel olarak değerlendirdiğimizde çalışmaya dahil edilen hiçbir ekstre biyofilm oluşumunu %50 oranında önlememiştir. Ancak STR/1, STR/2 ve STR/3 ekstreleri önceden oluşmuş biyofilmi farklı konsantrasyonlarda %50 oranında yok etme potansiyeline sahiptir. Bu durum *T. strangulata*'nın tohum, toprak üstü ve tohum kabuğu ekstrelerinin biyofilm oluşumunu önlemeye kıyasla önceden oluşmuş biyofilmi yok etme potansillerinin daha iyi olduğu göstermektedir (Tablo 2).

SONUÇ

Mikroorganizmaların antimikrobiyal olarak kullanılan yapay ilaçlara karşı direnç geliştirebilmesi ve yapay ilaçların yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle son zamanlarda tıbbi bitkisel ürünlere ilgi artmaktadır. Antimikrobiyal maddeler içeren tıbbi bitki bileşenlerinin araştırılması son derece önemlidir. Bazı bitki ekstreleri, antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra antibiyofilm aktiviteye sahiptir. Biyofilm oluşturan bakteriler, planktonik formlarına göre daha yüksek antimikrobiyal direnç gösterir. Bu nedenle biyofilm oluşturan bakterilere karşı antimikrobiyal ajanların yetersiz kaldığı durumlarda yeni antimikrobiyal ajanlar ve alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.

Bu çalışmada *T. strangulata* tohum, toprak üstü ve tohum kabuklarının antimikrobiyal ve antibiyofilm aktiviteleri ilk kez çalışılmıştır. Bu nedenle çalışmamız bu tür hakkında literatüre önemli ön veriler sunmaktadır. Araştırmamız ekstrelerin düşük ve orta antimikrobiyal aktivite göstermesine rağmen antibiyofilm potansiyellerinin dikkat çekici olduğunu göstermektedir. Doğal bileşiklerin düşük maliyet, bol miktarda bulunabilme gibi avantajlarından dolayı antimikrobiyal ajan ve gıda stabilizatörleri olarak kullanımları gün geçtikçe artmaktadır. Bulgularımız, *T. strangulata*'nın çeşitli endüstriler için yeni

terapötik ajanların geliştirilmesinde umut verici bir kaynak olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamız hayvan deneyleri ve toksisite testleri gibi ileri araştırmaların yapılmasıyla birlikte bu türün enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyofilm ajanı olarak potansiyellerini değerlendirmeyi amaçlayan yeni araştırmalara öncülük edecektir.

KAYNAKLAR

1. Akan, H., Ekici, M., Aytaç, Z. 2020. The synopsis of the genus *Trigonella* L. (Fabaceae) in Turkey. Turkish Journal of Botany, 44: 670-693. <https://doi.org/10.3906/bot-2004-63>
2. Bowler, P., Murphy, C., Wolcott, R. 2020. Biofilm exacerbates antibiotic resistance: Is this a current oversight in antimicrobial stewardship?. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 9 (1): 1-5. DOI: [10.1186/s13756-020-00830-6](https://doi.org/10.1186/s13756-020-00830-6)
3. Davies, D.G., Parsek, M.R., Pearson, J.P., Iglewski, B.H., Costerton, J.W., Greenberg, E.P. 1998. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. Science, 280: 295-298.
4. Fierascu, R.C., Fierascu, I., Baroi, A.M., Ortan, A. 2021. Selected aspects related to medicinal and aromatic plants as alternative sources of bioactive compounds. International Journal of Molecular Sciences, 22 (4): 1521. DOI: [10.3390/ijms22041521](https://doi.org/10.3390/ijms22041521)
5. Flemming, H.C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S.A., Kjelleberg, S. 2016. Biofilms: an emergent form of bacterial life. Nature Reviews Microbiology, 14: 563–575. doi:10.1038/nrmicro.2016.94
6. Güzel Kara, S., Ülger., Kahraman, A. 2021. Phytochemical analysis, antioxidant and antimicrobial activities of *Salvia virgata* mericarps. Botanica Serbica, 45 (2): 223-231. <https://doi.org/10.2298/BOTSERB2102223G>
7. Hengzhuang, W., Wu, H., Ciofu, O, Song, Z., Hoiby, N. 2012. In vivo pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 56: 2683-90. <https://doi.org/10.1128/AAC.06486-11>
8. Husain, F.M., Ahmad, I., Khan, M.S., Al-Shabib, N.A. 2015. *Trigonella foenum-graecum* (Seed) Extract Interferes with Quorum Sensing Regulated Traits and Biofilm Formation in the Strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Aeromonas hydrophila*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015 :1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/879540>
9. Jorgensen, J.H., Ferraro, M.J. 1998. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practice. Clinical Infectious Diseases, 26: 973–80. <https://doi.org/10.1086/513938>
10. Khan, M.S.A., Zahin, M., Hasan, S., Husain, F.S., Ahmad, I. 2009. Inhibition of quorum sensing regulated bacterial functions by plant essential oils with special reference to clove oil. Letters in Applied Microbiology, 49 (3): 354-60. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02666.x.
11. Kumar, V., Akhouri, V., Singh, S.K., Kumar, A. 2021. Therapeutic effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds extract against arsenic induced

- toxicity in Charles Foster rats. *Journal of Applied and Natural Science*, 13 (3): 1083-1093. <https://doi.org/10.31018/jans.v13i3.2899>
12. Lee, K., Yoon, S.S. 2017. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm, a Programmed Bacterial Life for Fitness. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27 (6): 1053-1064. doi: 10.4014/jmb.1611.11056.
 13. Morrison, L., Zembower, T.R. 2020. Antimicrobial Resistance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 30 (4): 619-635. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004>
 14. Mukherji, R., Prabhune, A. 2014. Novel Glycolipids Synthesized Using Plant Essential Oils and Their Application in Quorum Sensing Inhibition and as Antibiofilm Agents. *Scientific World Journal*, 2014: 890709. doi: 10.1155/2014/890709.
 15. Murray, T.S., Egan, M., Kazmierczak, B.I. 2007. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Current Opinion in Pediatrics*, 19: 83-88.
 16. Nagulapalli Venkata, K.C., Swaroop, A., Bagchi, D., Bishayee, A. 2017. A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61 (6): 1-26. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201600950>
 17. O'Toole, G.A. 2011. Microtiter dish biofilm formation assay. *Journal of Visualized Experiments*, 47: 2437. <https://doi.org/10.3791/2437>
 18. Singh, N., Yadav, S.S., Kumar, S., Narashiman, B. 2022. Ethnopharmacological, phytochemical and clinical studies on Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Food Bioscience*, 46: 1-31. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101546>
 19. Tanwar, J., Das, S., Fatima, Z., Hameed, S. 2014. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014: 541340. doi: 10.1155/2014/541340
 20. Ventola, C.L. 2015. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40 (4): 277-283.
 21. Woods, G.L., Washington, J.A. 1995. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, (eds). *Manual of clinical microbiology*, 6th ed, Washington, DC: American Society for Microbiology; pp 1327–41.
 22. Zameer, S., Najmi, A. K., Vohora, D., Akhtar, M. 2018. A review on therapeutic potentials of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) and its chemical constituents in neurological disorders: Complementary roles to its hypolipidemic, hypoglycemic, and antioxidant potential. *Nutritional Neuroscience*, 21 (8): 539-545. doi: 10.1080/1028415X.2017.1327200

23. Zhong, H., Xie, Z., Wei, H., Zhang, S., Song, Y., Wang, M., Zhang, Y. 2019. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Temporin-GHc and Temporin-GHd Against Cariogenic Bacteria, *Streptococcus mutans*. *Frontiers in Microbiology*, 10: 2854. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02854>

10. Bölüm

Başım mı Dönüyor, Yoksa Dünya mı?

Sevilay HANÇER TECİMER¹

¹ Opr. Dr. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği , Malatya, Türkiye

Evrende herşey dönüyor. Zaman bile bu dönüşlere göre düzenleniyor. Dünyanın hem kendi etrafında dönüşü hem de güneşin etrafında dönüşü...Ve hatta güneş kendi etrafında da dönüyor. Biz insanlığın da dönmemesi olmaz. Ama bu dönmeler her zaman görünür olmuyor. Sadece kişinin döndüğü, sersemlediği fakat kimsenin farkedemediği baş dönmeleri.

VERTİGO

Baş dönmesi yani Vertigo, gerçekte olmadığı halde hastanın hissettiği hareket illüzyonudur. İnsanın yaşamı boyunca vertigo ile karşılaşma oranı yaklaşık %20-30 civarındadır (1). Denge birçok sistemin organize çalışması sonucu sağlanır. Baş dönmesi bu sistemlerden herhangi birinin çalışmasındaki aksaklıklar sonucu ortaya çıkabilir. Baş dönmesi ile başvuran hastanın tanısının konması yönünden yakınma ve öykü büyük önem taşır. Şikayetlerin nasıl başladığı, ne kadar sürdüğü, eşlik eden ek semptomların olup olmadığı, kronik hastalığının olup olmadığı, ilaç kullanım öyküsü istenecek tetkikler, izlenecek yol ve tanı hakkında büyük ölçüde yardımcı olur.

BAŞ DÖNMESİ HİKAYESİNİN İNCELENMESİ

Hastalar yorgunluk, halsizlik, baygınlık gibi yakınmaları da baş dönmesi olarak değerlendirebilir. Öncelikli olarak bu şikayetin gerçekten baş dönmesi olup olmadığını ortaya çıkarılması gerekir. Ardından şikayetlerin belli bir hareketle ortaya çıkıp çıkmadığına bakılmalıdır. Böylece yakınmaların yarım daire kanalları ve otolitik organlardan kaynaklı bir problem sonucu oluşup oluşmadığı hakkında ön bilgi edinilebilir (2). Baş dönmesinin süresi detaylandırıldığında; birkaç saniye veya dakika içinde geçen baş dönmesi sıklıkla benign paroksizmal pozisyonel vertigo'da (BPPV) görülürken, birkaç saat sürüp sonrasında düzelen klinik meniere hastalığını düşündürür (3). Günler boyunca süren baş dönmesine bulantı kusma da eşlik ediyor ise vestibüler nörit mutlaka değerlendirilmelidir (4). Özellikle sersemlik, göz kararması ve bayılma ataklarında postüral hipotansiyon, vazovagal senkop, kardiyak patolojiler öncelikle gözönüne alınmalıdır.

BİRLİKTE GÖRÜLEBİLECEK ŞİKAYETLER

Baş dönmesinin yanı sıra işitme kaybı, tinnitus, kulakta dolgunluk akut periferik vestibüler hastalığı düşündürür. Sensörinöral işitme kaybı vestibüler sistem kaynaklı patolojileri ön planda düşündürürken, beyin sapındaki işitsel yollarla ilgili hastalıkların da atlanmaması gerekir. Bilinç durumunda değişiklikler santral ve/veya psikojenik vestibüler bozukluklarda görülür. Serebellar hemoraji ve beyin sapı kanamalarında da bilinç kaybına sıkça rastlanır (5).

AYRINTILI MUAYENE

Baş dönmesi ile hasta başvurduğunda tam bir kulak burun boğaz muayenesi ve genel muayene (tansiyon arteriyel ölçümü, nabız gibi) yapılır. Sonrasında nörolojik muayene yapılmalıdır.

Serebellar testlerden parmak-burun testi, past-pointing test, disdiadokinezi bakılmalıdır. Postüral testlerden Romberg testi, Unterberger testi ve yürüyüş testi uygulanır. Vestibülo-oküler refleksin değerlendirilmelidir. En önemli muayane testi pozisyonel testler ki bunlardan en sık kullanılanları; Dix-hallpike manevrası ve lateral kanal testidir(6). İşitme testleri, laboratuvar testleri ve radyolojik testler yapılır. Ayrıca komputarize ENG ve/veya VNG tanıda yol gösterici olacaktır (7).

EN SIK GÖRÜLEN BAŞ DÖNMESİ NEDENLERİ

Baş dönmesi şikayetinin altında yatan nedenlerinin başında, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), Meniere hastalığı, vestibüler nörit, vestibüler migren ve labirentit gelmektedir(8).

• BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGO BPPV:

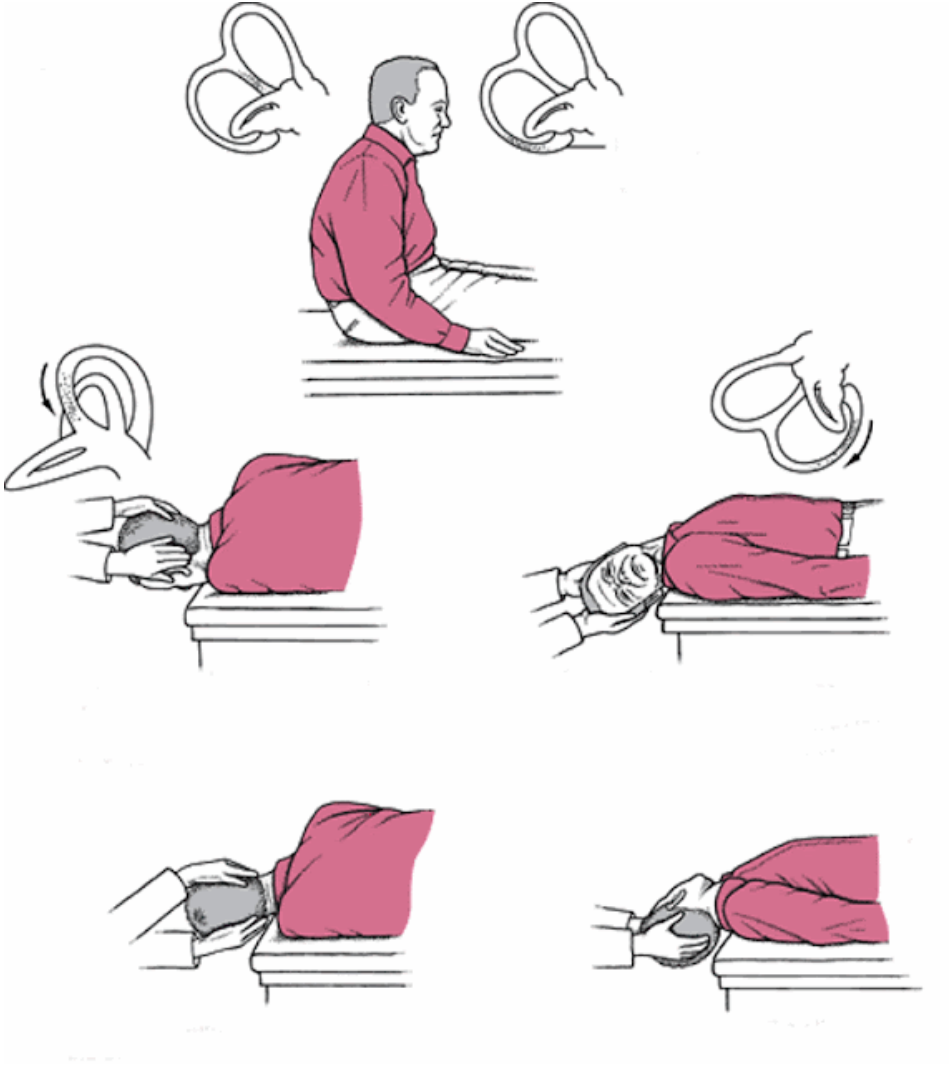
Vertigo semptomuna en sık neden olan hastalık benign paroksizmal pozisyonel vertigodur . Bu durum cins, yaş, ülke, mevsim gibi faktörlerden bağımsız bir realitedir. Başın belli pozisyonlarında ani ortaya çıkan kısa süreli baş dönmesi, bulantı ve hatta kusma ile kendisini gösteren ataklar halinde seyreder. Baş dönmesi sırasında nistagmus vardır. Nistagmusun yönü ve karakteri, tutulan yarımdaire kanalına ve altında yatan fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır. **Patoloji:** Otolitik organlar olarak da bilinen utrikulus ve sakkulusta bulunan makülaların üzerindeki otokonya tabakası içinde otokonya adı verilen kalsiyum karbonat kristalleri bulunur. Maküladan değişik nedenlerle ayrılan otokonya partikülleri endolenf hareketleri ile yer değiştirir. Bu hareketler sırasında sakkulustaki otokonya yarımdaire kanal sistemi içine geçemez; buna karşın her üç yarımdaire kanalının direkt olarak ilişkili olduğu utrikulustan kanallara geçiş olabilir. Uzun hareketsizlik dönemlerinde yarımdaire kanalının endolenfi içindeki partiküller yer çekimi ile kanalların ampüller uçlarına, en sıklıkla da en derin yer olan posterior yarımdaire kanalına çöker. Başın hareket etmesiyle ampullada biriken otolitler bir suspansiyonun çalkalanması gibi endolenf ile birlikte hareket edip dağılırken kupulayı deplase ederek vestibüler uyarı yaratır. Sağlıklı olan taraf ile simetriği arasındaki bu asimetrik eşitsiz uyarı vertigo olarak algılanır. Anormal uyarılmanın olduğu kanalın düzleminde nistagmus ile karakterize olan BPPV tablosu ortaya çıkar. Çoğu olguda otokoniyaların dejenerasyonuna neden olan, hastalığın ortaya çıkmasına neden olan belirli bir etiyolojik faktör saptanamaz. Bunlar idiyopatik veya primer olgulardır. Bazı olgularda ise tabloyu açıklayabilecek veya buna atfedilebilecek

faktörler saptanabilmektedir. Kafa ve boyun travmaları, geçirilmiş vestibüler nörit, Meniere hastalığı, migren, labirent arterlerinin vazospazmı, geçirilmiş timpanomastoid cerrahiler etiyojiden sorumlu tutulmuşlardır. Bunlar ise sekonder benign paroksizmal pozisyonel vertigo olgularıdır(9).

Klinik: Hemen her yaşta görülebilmekle birlikte, genellikle 40-50 yaşlarında ortaya çıkan bu hastalık kadınlarda daha sık görülür. Hastalığın, baş hareketleri ile ortaya çıkan ve genellikle 20-40 saniye kadar süren, gerçek bir dönme hissi (vertigo) şeklinde dengesizlik ve buna eşlik eden ve vertigonun şiddeti ile paralellik gösteren şiddetle bulantı, kusma, solukluk, terlemeden oluşan çok tipik, kendisine özgü bir semptomatolojisi vardır. Öykü aşamasında tanıya büyük oranda yaklaşılmış olur. Yakınmaları başlatan faktör her zaman baş hareketleridir. Baş hareketi bu hastalıkta hem vertigo atağını ortaya çıkarır hem de var olan vertigonun şiddetlenmesine neden olur. Genellikle yataktan kalkınca veya yatakta bir yana dönünce ortaya çıkan ataklar şeklindedir. Vertigo nedeniyle hareketini durduran hastada atak 1 dakikadan kısa sürede sonlanır. Tekrarlayan hareketlerle ortaya çıkan ataklar öncekilere göre daha az şiddettedir ve nihayet hastanın ayağa kalkıp işlerine bakmasına izin verecek kadar geriler. Bununla birlikte hastaların bazıları saatlerce hatta bazen günlerce süren sersemlik hissi veya dengesizlik tanımlayabilirler. Çoğu hastada semptomlar arada tamamen geçer ve belirsiz bir süre sonra tekrar ortaya çıkabilir. Eskiyen olgularda hastalar patolojinin bu periyodik özelliğini anlayabilirler. Vertigo atakları hastaların yaşam kalitelerini ciddi şekilde bozabilir ve onları riske edebilir. Bu durum hastaların genel duygusal durumlarını önemli biçimde negatif etkilemektedir (10).

Tanı: Hastaların kulak, burun, boğaz, baş ve boyun muayeneleri ile otoskopik muayenesi normaldir. Yakınmalar saniyeler ile ifade edilen sürelerde oluştuğu için hastalar iyi durumlarında muayeneye gelirler. Atak yokken yapılan bu muayeneler sırasında bulgular da normaldir. Tanı, öykü ve fizik muayenede uygulanan bazı özel testler ile konulur. Hastalığın tanısında bazı pozisyonel testler uygulanarak semptomlar ve bu sırada ortaya çıkan nistagmus incelenir. Bu amaçla çok sayıda pozisyonel test tanımlanmıştır. Burada sadece yaygın kullanım bulan örneklerinden söz edilecektir. Hastalık en sık posterior yarımduire kanalını etkilediği için buna uygun test ile başlanır. Dix-Hallpike testi posterior yarımduire kanalı benign paroksizmal pozisyonel vertigosunu ortaya koyan çok değerli tanısal testtir (Şekil 1). Test pozitif ise, tutulan kulak ve kanal saptanmış olur. Lateral yarımduire kanalı benign paroksizmal pozisyonel vertigosunu ortaya koyan testlerden en önemlisi ise Roll testidir. Olguların yaklaşık %9-10 kadarı lateral kanalı tutar. Çok seyrek olarak ise anterior veya süperior yarımduire kanalı tutulumu vardır. Hastalara Rose pozisyonu verildiğinde semptomlar ve

nistagmus ortaya çıkıyorsa hastalık anterior veya süperior yarım daire kanalındadır.



Şekil 1. Sola Dix-Halpike testi uygulaması. Pozitif sonuç vermesi durumunda sol posterior yarım daire kanalı benign paroksizmal pozisyonel vertigo tanısı konulur.

Hastalık sadece vestibüler sistemle ilgili olduğu için koklear semptom veya bulgu yoktur; dolayısıyla odyolojik incelemelerde patolojik bulgu elde edilmez. Bu özelliği ile hastalık vestibüler nörinite benzer. Vestibüler laboratuvar tetkiklerden kalorik test ile horizontal yarım daire kanalı uyarılmaktadır; hastalık en sık posterior kanalı etkilediği için bu testte normal yanıtlar beklenir.

Rotasyonel testler ve postürografinin tanıya katkısı yoktur. Atipik, tedaviye yanıt vermeyen olgularda manyetik rezonans görüntüleme istenir.

Ayırıcı tanıda iki önemli noktaya odaklanmak gerekir: Vertigonun süresi ve koklear semptom ve bulguların yokluğu. Vertigonun daima hareketle başlaması ve salt vestibüler bir hastalık oluşu en sık karıştırılan hastalık olan Meniere hastalığından ayırt etmede önemlidir. Vestibüler nörit, labirentit gibi periferik vestibüler patolojiler de ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Bununla birlikte öyküdeki tipik özellikler ve pozisyonel testlerin katkısı ile ayırt edilmesi sorun olmaz. Ayırıcı tanıda bazı santral patolojiler nadir de olsa sorun oluşturabilir. Alkol intoksikasyonuna bağlı olarak gelişen pozisyonel nistagmus, başın pozisyonları ile değişir ve belirli bir pozisyonda iken sürekli. Servikal vertigo da baş ekstansiyonu ile ortaya çıkar; osteoartrit ve disk hernisi gibi nedenlere sekonder olarak serebral kan akımının azalması sonucu oluşur. Pozisyonel başdönmesine yol açan diğer durumların bazıları benign paroksizmal pozisyonel vertigonun aksine oturur veya yatar durumdan ayağa kalkınca ortaya çıkar. Örneğin ortostatik hipotansiyonda ayağa kalkınca beyin perfüzyonu azalır ve baş dönmesi ortaya çıkar, yatınca yakınmalar ortadan kalkar. Spinocerebellar ataksi, multipl skleroz, ponto-serebellar hastalıklar ve beyinsapı iskemisi gibi nedenlerle ortaya çıkan ve baş hareketleriyle tetiklendiği için benign paroksizmal pozisyonel vertigodan ayırt edilmelidir. Posterior fossada yer kaplayan oluşumlar BPPV'yi taklit edebilir; bu nedenle tedaviye dirençli olan ya da beraberinde odyolojik veya nörolojik semptomlar bulunan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme gereklidir. Benign paroksizmal pozisyonel vertigo çok sık görülen bir hastalık tablosu olduğundan, özellikle ileri yaşlardaki bazı santral patolojili hastalarda tesadüfen eşzamanlı olarak bu hastalığın bulunması olasıdır ve ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Tedavi: Kanalit repozisyon manevraları tedavide etkili yöntemdir. Hangi kanalın etkilenmiş olduğuna göre uygun manevralardan biri ile tedavi yapılır. Posterior kanal için Epley veya daha sık olarak modifiye Epley manevrası en sık kullanılan manevradır. Lateral kanal için barbeque manevrası uygulanır. Kanalit repozisyon manevralarına direnç gösteren olgularda tanı mutlaka tekrar kontrol edilmelidir. Daha iyisi hastanın bir uzmana yönlendirilmesi daha uygun olur. Bazen hastalık tedavi edilmese bile günler, haftalar sonra düzelir. Periyodisite göstermesi hastalığın özelliklerindendir. Günümüzde herhangi bir ilaç tedavisinin ve tabii vestibüler süpresan ilaçların tedavide kanıtlanmış bir yararı söz konusu değildir.

• VESTİBÜLER NÖRİT

Akut reversibl periferik nöropati ile ortaya çıkan klinik durumdur. Baş dönmesi, bulantı ve kusma ile seyreder. İşitme kaybı ve tinnitus genellikle

görülmez. Spontan nistagmus sıklıkla kliniğe eşlik eder. Viral enfeksiyonlar en sık suçlanan nedendir. Herpes simplex virüs en sık anılan etkidir (11). Semptomlar birkaç hafta içinde azalır ve kaybolur. Tedavisinde vestibüler süpresanlar semptomatik olarak kullanılır.

• MENİERE HASTALIĞI

İşitme kaybı ve birkaç saat süren baş dönmesi ile seyreden, kulakta dolgunluk ve basınç hissinin eşlik ettiği klinik durumdur. Endolenfin drenajında problem sonucu hidrops gelişip membran bütünlüğünde bozukluk sonucu, endolenf ile perilenfin birbirine karışması sonucu tarif edilen klinik ortaya çıkar (12). Endolenfatik hidropsa neden olan patofizyoloji tam olarak ortaya konmamıştır. Konjenital fonksiyon görmeyen kese, travma, vasküler, metabolik, immünolojik, hormonal nedenler ve stres nedenler arasında söylenmektedir. Hastalar kulakta dolgunluk, basınç hissi ve sonrasında işitme kaybı ile baş dönmesi geliştiğini ifade ederler. Bulantı ve kusma sıklıkla kliniğe eşlik eder. Baş dönmesi atağı geçtikten sonra erken dönemde işitme kaybı düzelir. İşitme kaybı genellikle alçak frekansları tutar. Geç dönemde işitme kaybı kalıcı olur. Tanıda işitme testlerinde özellikle atak sırasında alçak frekansları tutan işitme kaybı görülürken, kalorik test ile kanal perezisi tespit edilebilir. Akut dönemde vestibülosüpresanlar kullanılır. Tekrarlayan ataklarda uzun dönem betahistin kullanımı etkili olabilir. Koruyucu tedavi de asetozolamid ve hidroklorotiyazid gibi diüretikler kullanılabilir. Hastanın tuz, şeker, kafein ve alkolden kaçınması önerilir.

• LABİRENTİT

Labirentin kanallarının inflamasyonu ile seyreden, baş dönmesi ve çoğunlukla işitme kaybında eşlik ettiği hastalıktır. Beraberinde bulantı ve kusma olur. En sık viral etkenler suçlanırken, bakteriler, fungal etkenler ve protozoolarda labirentit nedenleri arasındadır. Viral etkenler labirentte immün hücreleri aktive ederek bu hücrelerden salınan maddelerin oluşturduğu immünolojik yanıtla hasar oluştururlar. 20 Kronik otitis mediada enfeksiyonun direk oluşturduğu yayılımla veya meydana getirdikleri toksinlerle labirentit oluşturabilirler. Tedavisinde bakteriyolojik labirentitlerde antibiyotikler kullanılırken, immünolojik reaksiyonların oluşturacağı hasarı önlemek için kortikosteroidler tercih edilir. Bulantı ve kusma için antiemetikler tedaviye eklenir (13).

• MİGRENÖZ VERTİGO

Sıklıkla migren tanısı olup, yıllarca migren atakları geçiren hastalarda sonradan ortaya çıkan, ataklar halinde seyreden baş dönmesi ile karakterizedir. Rotatuar vertigo ile birlikte mide bulantısı görülür. Saatler içinde kaybolabildiği

gibi günlerce de devam edebilir. Beraberinde hemen hemen her zaman baş ağrısı da vardır (14). Sık atak geçiren hastalara migren profilaktik tedavisi başlanması faydalı olurken. Atak sırasında vestibulosupresanlar, B-blokerler ve antiemetik ilaçlar kullanılır.

KAYNAKLAR:

1. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(10):173-80.
2. Tan J, Yu D, Feng Y, Song Q, You J, Shi H, et al. First-referral presentations of patients with benign paroxysmal positional vertigo who were negative on positional testing and who lacked nystagmus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014 Nov 22.
3. Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Ménière's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(1):9-16.
4. Bergenius J, Perols O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol*. 1999 119(8):895-9
5. Newman-Toker DE. Symptoms and signs of neuro-otologic disorders. *Continuum (Min- Minneap Minn)* 2012;18(5 Neuro-otology):1016
6. Balatsouras DG, Korres SG. Subjective benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2012;146(1):98-103.
7. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF. Electronystagmography versus videonystagmography. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76(3):399-403
8. Bayer O, Warninghoff JC, Straube A. Diagnostic indices for vertiginous diseases. *BMC Neurol* 2010 Oct 25;10:98.
9. Şeşen T. Otoloji ve nöro-otolojide öykü ve klinik muayene. *Otoloji ve Nöro-otoloji*, Çelik O (ed), Cilt 1 içinde. İstanbul: Elit Ofset, 2013
10. Güneri EA. Benign paroksizmal pozisyonel vertigo. *Otoloji ve Nöro-otoloji*, Çelik O (ed), Cilt 1 içinde. İstanbul: Elit Ofset, 2013
11. Goebel JA, O'Mara W, Gianoli G. Anatomic considerations in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2001;22(4):512-8.
12. Foster CA, Breeze RE. The Meniere attack: an ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues. *Med Hypotheses* 2013;81(6): 1108 15.
13. Schachern PA, Paparella MM, Hybertson R, Sano S, Duvall AJ 3rd. Bacterial tympanogenic labyrinthitis, meningitis, and sensorineural damage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(1):53-7.
14. Brantberg K, Trees N, Baloh RW. Migraine-associated vertigo. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(3):276-9.

11. Bölüm

Diş Hekimliğinde Oral Biyofilmlere Karşı Yeni Stratejiler: Uçucu Yağlar Ve Nanoenkapsülasyon

Tuba BAYGAR¹
Nurdan SARAÇ²
Aysel UĞUR³

1 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Araştırma Laboratuvarları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Muğla, 48000, TÜRKİYE tubaygar@mu.edu.tr

2 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muğla, 48000, TÜRKİYE sarac_63@hotmail.com

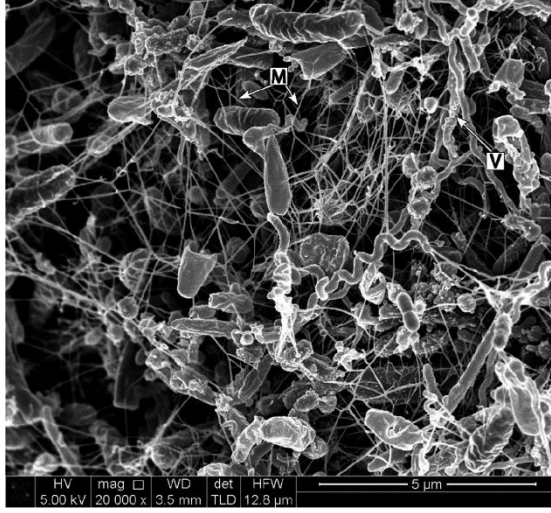
3 Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE ayselugur@hotmail.com

Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı sonucu gelişen antimikrobiyal direnç son yıllarda çok önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Nikaido vd., 2009). Antibiyotiklerin keşfinden beri karşı karşıya kalınan bu durum, günümüzde önemli bir küresel sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir.

Herhangi bir yere tutunmayan ve sıvı ortamında serbest yüzen mikroorganizmalar planktonik hücreler olarak adlandırılır. Planktonik mikroorganizmalar ile kıyaslandığında biyofilm yapılarının daha güçlü antimikrobiyal dirence sahip olduğu bildirilmektedir (Huang vd., 2011). Biyofilmler, kendi ürettikleri ekstrasellüler matriks içerisinde yer alan multisellüler yapıdaki mikroorganizma topluluklarıdır (Dutt vd., 2022). Doğal koşullarda tek türe ait mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilm yapıları nadir görülmekle birlikte, çoğu biyofilm yapısı mikrobiyal karışımlar halinde yer almaktadır (Sutherland, 2001). Biyofilmler, antimikrobiyal etkenlere karşı geliştirdikleri direnç nedeniyle insan ve hayvanlarda enfeksiyonlara yol açmaktadır (Singh vd., 2000; Mah, 2012).

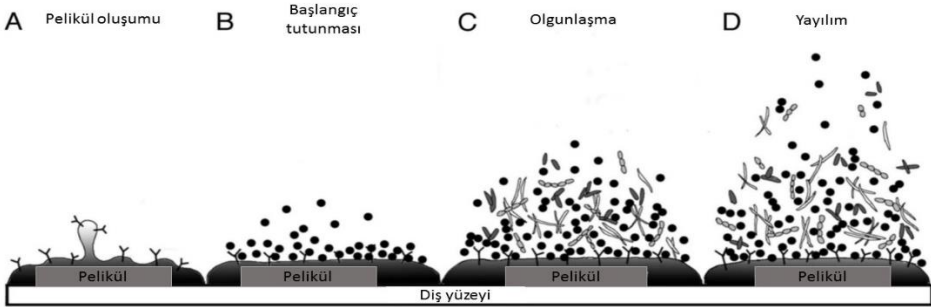
Biyofilmlerin moleküler mekanizması ve sahip oldukları matriks, antimikrobiyal direnç açısından önemli rol oynamaktadır. Direnç mekanizmasında rol oynayan parametreler olarak kapsül veya glikokaliks, enzim-aracılı direnç, metabolizmada ve büyüme hızında görülen heterojenite, hücreler tarafından gösterilen direnç, biyofilmdeki organizmaların metabolik durumu, genetik adaptasyon, quorum sensing (hücre-hücre iletişimi), stres yanıtları, dış membran yapısı ve dışa atım (efflux) pompaları sayılabilir (Singh vd., 2017).

Oral kavite nemli, ılık ve besleyici bir ortam olması sebebiyle mikrobiyal gelişim ve proliferasyon için ideal olan gerekli şartları sağlamaktadır (Rath vd., 2021). Oral kavitede yer alan mikrobiyal komuniteler polimikrobiyal yapıdadır ve başlıca dişler, protezler ve mukozal yüzeylerde biyofilm yapıları olarak yer almaktadırlar. Oral bakteri ve mayaların oluşturduğu bu biyofilmler diş çürüğü, periodontal hastalıklar, kandidozis, endodontik/ortodontik ve implant enfeksiyonları dahil olmak üzere ağız boşluğunda çeşitli lokalize hastalıklara neden olmaktadır (Marsh ve Martin, 2009). Dental plak adı verilen bu tabakalar, diş yüzeyinde bulunan, konak ve mikroorganizma kökenli polimerlerin ekstrasellüler matriksine gömülü halde bulunan çeşitli mikrobiyal toplulukların oluşturduğu biyofilmler olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1) (Marsh, 2004).



Şekil 1. Periodontal hastalık sonucu çıkartılan bir diş yüzeyinde Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile görüntülenen subgingival dental plak görüntüsü (Jakubovics vd., 2021).

Ağız mikroflorasında büyük kısmı ağız sağlığı için faydalı olan 700’den fazla bakteri türü yer almakta olup bu bakteriler diş, dil, ağız mukozası, damak ve periodontal cep gibi bölgelere kolonize olmuşlardır (Şekil 2). (Marsh, 2005). Oral kavitede özellikle dişlerde ve restoratif materyallerde oluşan oral biyofilm, içeriğindeki çok sayıda ve çeşitli karyojenik bakteri ile birlikte diş çürüğü oluşumuna, hatta daha ciddi endodontik, periodontal ve kronik sistemik hastalıklara neden olabilmektedir (Dosdoğru vd., 2014).



Şekil 2. Oral biyofilm oluşumu (Huang vd., 2011)

Özellikle subgingival biyofilmler gingivit hastalığının klinik başlangıcına neden olmaktadır. Bireyin bağışıklık yanıtı ile subgingival biyofilmler arasındaki kompleks etkileşimler sonucunda gingivit periodontitise dönüşmekte ve

beraberinde periodontal destekleyici doku kayıplarına neden olmaktadır (Darveau, 2010; Meyle ve Chapple, 2015, Kilian vd., 2016). Peridontitis gibi oral biyofilm kaynaklı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde diş fırçalama gibi mekanik temizlemeye dayalı çeşitli uygulamalar yer almaktadır (Jakubovics vd., 2021). Bu uygulamalardan biri de antimikrobiyal terapidir. Ancak oral biyofilm veya dental plaktaki mikroorganizmaların artan virulansı ve antibiyotik direnci, bu problemin klinik yönetimini dünya çapında ciddi bir sorun haline getirmiştir. Dental biyofilm oluşumunu önlemek amacıyla klorheksidin diglukonat gibi antimikrobiyal bileşenlerin diş hekimliğinde kullanımı yaygındır (Filoché vd., 2005). Geniş antimikrobiyal spektrumu, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı etkinliği, kan ve vücut sıvılarında uzun ve devamlı etkinlik göstermesi gibi avantajlara sahip olsa da (Rosenthal vd., 2004) , uzun süreli klorheksidin kullanımı oral mukozal soyulma, tat değişiklikleri, diş lekelenmeleri, yara iyileşmesinde gecikme ve radiküler yüzeylere fibroblastların tutunmasında azalma gibi problemlere neden olmaktadır (Zheng ve Wang, 2011). Klorheksidin benzeri antimikrobiyal ilaçlar mikroorganizmaların gideriminde kısmen etkili olsa da, oral kavitenin normal mikrobiyal florasını bozmadan başarılı bir terapiden söz etmek günümüzde hala mümkün olmamaktadır (Rath vd., 2021). Bu nedenle yeni antibiyofilm ajanlarını ve tedavilerini bulmak zorunlu hale gelmiştir (Schillaci vd., 2013).

Araştırmacılar için yeni terapi bileşenlerinin keşfinde tıbbi ve aromatik bitkilerin uçucu (esansiyel) yağları önemli yer tutmaktadır. Esansiyel yağlar olarak da adlandırılan uçucu yağlar, aromatik bitki materyallerinden ekstrakte edilen aromatik yağlı bileşiklerdir. Bitkisel uçucu yağlar, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinlikleri nedeniyle sentetik antiseptik ve antibakteriyel ilaçlara karşı doğal ve güvenli alternatifler olarak kabul edilmiştir (Burt, 2004). Uçucu yağların AMR (antimikrobiyal direnç) ve MDR (antibiyotik ve kemoterapötiklere karşı çoklu antimikrobiyal direnç) tehditlerine karşı kullanım potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Faleiro, 2011). Günümüzde bilinen 3000 farklı uçucu yağdan yaklaşık 300 tanesi ticari olarak kullanılmaktadır (Ghabraie vd., 2016). Yüksek uçuculuğa sahip kompleks karışımlar olarak tanımlanan uçucu yağların eldesinde hidrodistilasyon ve soğuk presleme gibi yöntemler kullanılmaktadır (Butnariu ve Sarac, 2018; Reyes-Jurado vd., 2015). Uçucu yağlar, alkoller, aldehitler, eterler, amidler, aminler, esterler, ketonlar, fenoller ve terpenler gibi çeşitli kimyasal sınıflara ait bileşenler içermektedir (Dhifi vd., 2016).

Uçucu yağların konfigürasyonu, kompozisyonu, hacmi ve patojenlerle olan etkileşimi sahip oldukları antimikrobiyal aktivite açısından önemlidir (El-Tarabiliy et al., 2021). Antifungal, antiplazmodiyal ve antibakteriyel etkinlikleri

kanıtlanan uçucu yağların İnfluenza ve Herpes virüslerine karşı etkisi olduğu bildirilmiştir (Utcharyakiat vd., 2016; Brochot vd., 2017).

Bitkisel kökenli bileşenlerin biyofilm oluşumunda rol oynayan peptidoglikan sentezini inhibe ettiği (Gao vd., 2003), mikrobiyal membran yapısına hasar verdiği (Cox vd., 2000), bakteriyel membran yüzeyindeki hidrofobik yapıyı değiştirdiği (Tüüri vd., 1997) ve Quorum Sensing üzerinde etkili olduğu (Gao vd., 2003) belirtilmektedir. Oluşan bakteri biyofilminin ekosisteminde bir denge olmadığında bu mikro-ortamda hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Marsh, 2005). Bu nedenle diş çürükleri ve periodontal hastalıkların önlenmesinde biyofilm kontrolü amacıyla kimyasal ve mekanik yöntemlerin bir arada kullanılması önem kazanmaktadır (Marsh, 2003).

Oral biyofilmlerin kontrolünde tıbbi bitkilerden elde edilen uçucu yağların aktivitelerine ait güncel çalışmalar bulunmaktadır (Aires vd., 2020; Milho vd., 2021). Uçucu yağların ağız sağlığında harici kullanımına en etkili örneklerden biri olarak ağız gargaraları verilmektedir (Ouhayoun vd., 2003). Nane (*Mentha spp.*), mersin (*Myrtus communis*), kekik (*Thymus zygis* veya *Thymus vulgaris*), çay ağacı (*Melaleuca alternifolia*), ökaliptus (*Eucalyptus globulus*), limon (*Cymbopogon citratus*), tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*), mercan köşk (*Origanum vulgare*) ve karanfil (*Eugenia caryophyllata*) yağı gibi antimikrobiyal aktivitesi belirlenmiş bileşenlerin ağız hijyeni amaçlı kullanımına yönelik araştırmalar bulunmaktadır (Dobler vd., 2020; Boran vd., 2021). Kekik ve karanfil türlerinin uçucu yağlarından elde edilen öjenol, timol, karvakrol gibi bileşenlerin oral mikroorganizmalar ve biyofilmler üzerine etkinliği çok sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur (Miladi vd., 2017; Utami v.d., 2021).

Uçucu yağların antibiyofilm karakterine ait çalışma prensibinin belirlenmesine yönelik çalışmalarda, uçucu yağların membran geçirgenliğini arttırdığı, hücre membran bütünlüğünü bozduğu ve böylece mikrobiyal gelişimi inhibe ettiği bildirilmiştir (Serio vd., 2010; Zhang vd., 2016).

Öte yandan, öjenol gibi birçok bitkisel biyoaktif bileşen oldukça uçucu, kararsız, işleme ve depolama aşamasında oksijen, ısı ve ışığa duyarlı haldedir (Gaysinsky vd., 2011; Choi vd., 2009; Mourtzinis vd., 2008; Garg ve Singh, 2011). Günümüzde enkapsülasyon teknolojisi ile uçucu yağlarda muhafaza kolaylığı, artmış stabilite, oksidasyona karşı koruma, uçucu bileşenlerin tutulması, maskelenmiş tat, çoklu aktif bileşenlerin ardışık taşınması, uzun süreli organoleptik algı, azaltılmış toksik yan etki, hidrofobik bileşenlerin suda çözünürlüğünü artırma, etkinliğin ve biyoyararlanımın artırılması gibi pek çok fayda sağlanmaktadır (Maurer vd., 2001; Nedovic vd., 2011; Neethirajan ve Jayas., 2011; Sowasod vd., 2012). Nanoenkapsülasyon , istenilen biyolojik bölgeye ulaştıktan sonra aktif madde içeriğinin sürekli salımına olanak sağlayan

bir stratejidir (Raza vd., 2019; Barros ve Casey, 2020). Nanokapsüller ve mezo gözenekli nanomalzemeler, yalnızca belirli bir pH veya belirli bir enzimin varlığı gibi bulundukları biyolojik matris tarafından verilen belirli bir uyarıdan sonra aktif bileşiği serbest bırakmaktadır (Elbially vd., 2020; Avramović vd., 2020). Nanokapsüller lipitlerden, sentetik polimerlerden veya polisakkaritlerden üretilmektedir. Silika ve alüminosilikat gibi malzemeler de küçük molekülleri gözeneklerde veya nanotüplerin içlerinde kapsülleyebilmektedirler (Wang vd., 2017; Vallet-Regi vd., 2017; Al-Qattan vd., 2018). Enkapsülasyon yolu ile antimikrobiyal ajanlar fazla hasara neden olmadan kanda serbestçe dolaşmakta ve biyofilm yapısına daha iyi nüfuz etmektedirler (Malaekheh-Nikouei vd., 2020).

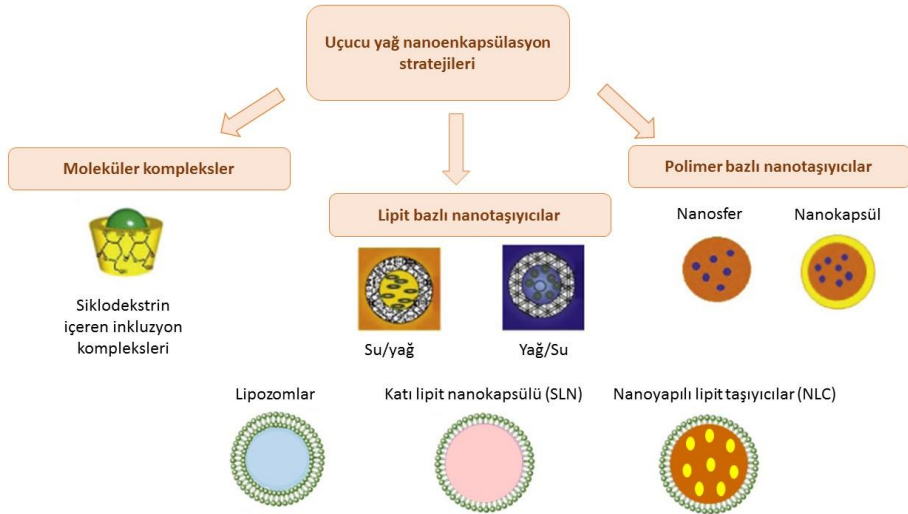
Uçucu yağlar, antibiyotik direnci üzerine etkinlik kapasiteleri ve sahip oldukları bileşenlerin sinerjistik etkisi ile önem kazanan antimikrobiyal ajanlardır. Bu doğal ürünler gıda, ilaç ve kozmetik gibi ticari arenalarda yerini almıştır. Ancak pek çok lipofilik ve aromatik aktif bileşende olduğu gibi uçucu yağlar da düşük suda çözünürlük, yüksek organoleptik karakteristikler (tat ve aroma) ve düşük stabilite gibi dezavantajlara sahiptir. Lipozomlarda nanoenkapsülasyon, katı lipit nanopartiküller, nanoemülsiyonlar ve polimerik nanopartiküller ise uçucu yağların antimikrobiyal olarak kullanımını kolaylaştıran umut verici uygulamalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nano yapılar farmasötik dozaj formları için potansiyel avantaj sağlamalarının yanı sıra, kozmetik ve gıda alanında uzun süreli koruyucu etkiyi sağlamak üzere uçucu yağların kontrollü salımında da başarı sağlamaktadır (São Pedro vd., 2013).

Sahip oldukları mükemmel boyutları ve hedefe özgü tasarlanabilen antimikrobiyal etkinlikleri ile nanopartiküller, günümüzde oral biyofilmlerin kontrolünde potansiyel bir seçenek olarak karşımızda durmaktadır. Nanopartiküller antibakteriyel kaplama, yara örtüsü, ilaç tasarımı, medikal görüntüleme ve biyofilm kontrolü gibi tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır (Allaker, 2010; Namiki vd., 2011; Kumar vd., 2012; Pablico-Lansigan vd., 2013; Li vd., 2016).

Nanopartiküllerin oral biyofilmler üzerine olan etkinliği, planktonik bakteriler üzerine olan etkinliğinden daha farklı ve karmaşık bir mekanizmaya dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar nanopartiküllerin ebatı, yükü, yüzey morfolojisi, zeta potansiyeli ve kristal yapısı gibi özelliklerinin biyofilm inhibisyonu aktiviteleri ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (Rivera-Gil vd., 2013; Xu vd., 2018; Zhao vd., 2019). Nanopartiküllerin bakteriyel direnç potansiyelini azalttığı ve biyofilm mikroortamında olabilecek pH ve enzim degradasyonuna karşı konvansiyonel ilaçları koruduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2016).

Son zamanlarda ilaç dağıtım teknolojileri üzerine araştırmalar, uygulamayı takiben ilaç salımını geciktiren ve sürdürülebilir hale getiren formülasyonların geliştirilmesine odaklanmıştır (Maderuelo vd., 2011). Modifiye edilmiş ilaç taşıyıcı sistemler olarak bilinen bu sistemler, geleneksel preparasyonlarla karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptir. Bu sistemlerin sahip olduğu uçucu yağ salımını kontrol etme yetenekleri, onlara güçlü etkinlik, azaltılmış toksisite, geliştirilmiş hasta refahı ve kullanımda kolaylık kazandırmaktadır (Kumar vd., 2000). Öte yandan, bu formülasyonların uzun kontrollü salıma yönelik optimizasyonu ile ilgili kontrollü salım sistemleri geniş çapta incelenmektedir. Kontrollü salım, belirli bir oranda ilaç salımının zamanını ve lokasyonunu kontrol etmeye olanak sağlayan sistemlerdir (Pothakamury vd., 1995). Kontrollü ilaç salım sistemleri arasında koloidal sistemler farmasötik araştırma alanında önemli bir yere sahiptir. Koloidal partiküller nanometrik ölçekte değişen boyuta sahip nanopartiküller olarak da bilinmektedir (Kamble vd., 2010). Kontrollü salım kavramı göz önünde bulundurulduğunda, nanopartikül dizaynında ana hedef partikül boyutunu, partikül morfolojisini ve biyoaktif kimyasal salımını kontrol ederek ilacın terapötik dozda ve doz rejimine uygun olarak bölgeye özgü etkinliğini sağlamaktır (Mohanraj ve Chen, 2006).

Nanotaşıyıcı sistemler; lipit bazlı partiküller, nanoemülsiyonlar ve biyoyumlu polimer bazlı partiküller gibi çok çeşitli materyallerden dizayn edilebilmektedir (Şekil 3) (São Pedro vd., 2013).



Şekil 3. Uçucu yağlar için nanosistem platformlarının şematik gösterimi (Pandit vd., 2016)

Lipit bazlı nanopartiküller lipozomlar, niozomlar, katı lipit nanopartiküller (SLN) ve nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLC) olarak sınıflandırılabilir. Bu nanopartiküller lipit ve/veya fosfolipitlerden oluştuğu için farklı hücre tipleri ile etkileşim kabiliyetine sahiptirler (São Pedro vd., 2013). Dolayısıyla enfekte hücreler ile etkileşim potansiyelleri sayesinde mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde alternatif olarak görülmektedir (Allahverdiyev vd., 2011; Huh vd., 2011). Uçucu yağların lipit nanopartiküller ile ilişkilendirilmesinde uçucu yağın sahip olduğu sulu ortamda stabilite ve çözünürlüğün artırılması, korunması, biyolojik aktivitelerinin zenginleştirilmesi ve ilaç hedeflenmesi gibi sonuçlar amaçlanmaktadır (Valenti vd., 2001; Liolios vd., 2009).

Nanopartiküller üzerine yapılan araştırmalar incelendiğinde, bu teknolojiyi kullanan formülasyonlarda sıklıkla mikro ve nano ölçekli emülsiyonlar karşımıza çıkmaktadır. Mikroemülsiyonlar, genellikle bir yardımcı yüzey aktif madde ile kombinasyon halinde olan iki sıvı fazın berrak, kararlı ve izotropik karışımlarıdır. Damla boyutları 500 nanometreden büyüktür (Lawrance ve Rees, 2000; São Pedro vd., 2013). Nanoemülsiyonlar ise iki karışmaz sıvının iki fazlı dağılımı olup, amfifilik yüzey aktif maddeler ile stabilize edilebilen su içinde yağ veya yağ içinde su şeklindeki damlacıklardır (Singh vd., 2017). Ortalama damla çapı ölçüleri 500 nanometrenin altındadır (Aboofazeli, 2010). Nanoemülsiyonlar bakteri, virüs ve mayalarda dış membran hasarı yaratarak geniş biyosidal etkinlik göstermektedir (Ramalingam vd., 2012). Bazı çalışmalarda nanoemülsifiye tarçın uçucu yağının farklı mikrobiyal türlere sahip oral biyofilmlerin olgunlaşmasını ve dış çürüğüne neden olan asidurik bakteriler de dahil olmak üzere biyofilm yapısındaki oral mikroorganizmaların gelişimini önlediği bildirilmiştir (Jeong vd., 2021). Propolis ve kurkumin ekstraktı içeren nanoemülsiyonun kullanıldığı ağız gargarasının oral biyofilmlere karşı etkinliği gösterilmiştir (Sahlan vd., 2018).

Nanokapsül veya nanoküre olarak da adlandırılan polimerik nanopartiküller ile antimikrobiyal özellikli uçucu yağların kombinasyonu sonucunda kontrollü salım (Keawchaoon ve Yoksan, 2011; Gomes vd., 2011; Li vd., 2012; Hosseini vd., 2013), suda çözünürlük (Wu vd., 2012), azaltılmış sitotoksikite (Chen vd., 2009) ve antimikrobiyal etkinliğin artırılması (Iannitelli vd., 2011) gibi avantajların elde edildiği bildirilmiştir. Antimikrobiyal uçucu yağlar ayrıca metal oksit bazlı partiküller ve nanokil gibi inorganik nanotaşıyıcılar ile birlikte tasarlanabilmektedirler (Chifiriuc vd., 2012; Abdollahi vd., 2012).

Ağız sağlığının korunması ve geliştirilmesinde dental plak kontrolünün önemi diş hekimlerince vurgulanmaktadır. Medikal yönden değerlendirildiğinde ağız sağlığı, genel sağlık ve yaşam kalitesinin bir göstergesi olduğundan, oral biyofilm ile ilişkili enfeksiyonlar hem ekonomik hem de sosyal perspektifler açısından

toplumsal problemlerdir. Zira biyofilm ile ilişkili enfeksiyonların tedavileri antimikrobiallere karşı direnç göstermeleri nedeniyle sorunludur. Bu nedenle yeni antibiyofilm ajan ve tedavi arayışlarında tıbbi ve aromatik bitkiler ve bunların uçucu yağlarının önemi son dönemde önemli ölçüde artmaktadır. Ancak bu yağların çok önemli biyolojik etkileri olmasına rağmen doğrudan kullanımları stabilite gibi bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Nanoteknolojinin antimikrobiyal aktiviteye sahip bu uçucu yağ bazlı formülasyonlar için bir yaklaşım olarak kullanımı, mevcut sorunları gidermekle birlikte çok önemli avantajları da beraberinde getirmiştir. Nanoenkapsülasyon ile uçucu yağları buharlaşma ve oksidasyon gibi aktivitelerini etkileyen reaksiyonlardan korumak mümkün hale gelebilmektedir. Daha kontrol edilebilir ve uzun süreli salım, uçucu yağ bazlı formülasyonların çözünürlüğünü, stabilitesini ve etkinliğini artırma, boyutlarından dolayı biyolojik membrandan geçebilme kabiliyeti, spesifik hedefleme ve yüksek yüzey-hacim oranı gibi pek çok avantaja sahip olan nanoenkapsüle uçucu yağların antibiyofilm amaçlı kullanımının daha yaygınlaşacağını ön görmek mümkündür.

Kaynakça

1. Abdollahi, M., Rezaei, M., & Farzi, G. (2012). A novel active bionanocomposite film incorporating rosemary essential oil and nanoclay into chitosan. *Journal of Food Engineering*, 111(2), 343-350.
2. Aboofazeli, R. (2010). Nanometric-scaled emulsions (nanoemulsions). *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 9(4), 325.
3. Aires, A., Barreto, A. S., & Semedo-Lemsaddek, T. (2020). Antimicrobial effects of essential oils on oral microbiota biofilms: the toothbrush in vitro model. *Antibiotics*, 10(1), 21.
4. Allahverdiyev, A. M., Kon, K. V., Abamor, E. S., Bagirova, M., & Rafailovich, M. (2011). Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents. *Expert review of anti-infective therapy*, 9(11), 1035-1052.
5. Allaker, R. P. (2010). The use of nanoparticles to control oral biofilm formation. *Journal of dental research*, 89(11), 1175-1186.
6. Al-Qattan, M. N., Deb, P. K., & Tekade, R. K. (2018). Molecular dynamics simulation strategies for designing carbon-nanotube-based targeted drug delivery. *Drug discovery today*, 23(2), 235-250.
7. Avramović, N., Mandić, B., Savić-Radojević, A., & Simić, T. (2020). Polymeric nanocarriers of drug delivery systems in cancer therapy. *Pharmaceutics*, 12(4), 298.
8. Barros, C. H., & Casey, E. (2020). A review of nanomaterials and technologies for enhancing the antibiofilm activity of natural products and phytochemicals. *ACS Applied Nano Materials*, 3(9), 8537-8556.
9. Boran, R., Sarac, N., Baygar, T., & Uğur, A. (2021). Anticariogenic Activity of Oregano against Streptococcus Mutans Biofilm for Investigating its Potential Use as an Oral Care Agent.
10. Brochot, A., Guilbot, A., Haddioui, L., & Roques, C. (2017). Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *Microbiologyopen*, 6(4), e00459.
11. Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International journal of food microbiology*, 94(3), 223-253.
12. Butnariu, M., & Sarac, I. (2018). Essential oils from plants. *Journal of Biotechnology and Biomedical Science*, 1(4), 35.

- 13.Chen, F., Shi, Z., Neoh, K. G., & Kang, E. T. (2009). Antioxidant and antibacterial activities of eugenol and carvacrol-grafted chitosan nanoparticles. *Biotechnology and bioengineering*, 104(1), 30-39.
- 14.Chifiriuc, C., Grumezescu, V., Grumezescu, A. M., Saviuc, C., Lazăr, V., & Andronesu, E. (2012). Hybrid magnetite nanoparticles/Rosmarinus officinalis essential oil nanobiosystem with antibiofilm activity. *Nanoscale research letters*, 7(1), 1-7.
- 15.Choi, M. J., Sootittantawat, A., Nuchuchua, O., Min, S. G., & Ruktanonchai, U. (2009). Physical and light oxidative properties of eugenol encapsulated by molecular inclusion and emulsion–diffusion method. *Food Research International*, 42(1), 148-156.
- 16.Cox, S. D., Mann, C. M., Markham, J. L., Bell, H. C., Gustafson, J. E., Warmington, J. R., & Wyllie, S. G. (2000). The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of applied microbiology*, 88(1), 170-175.
- 17.Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 481-490.
- 18.Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. *Medicines*, 3(4), 25.
- 19.Dobler, D., Runkel, F., & Schmidts, T. (2020). Effect of essential oils on oral halitosis treatment: a review. *European Journal of Oral Sciences*, 128(6), 476-486.
- 20.Dosdoğru, D. E. Y., Erdem, A. P., Sepet, E., & Aytepe, Z. Restoratif Materyallerin Dental Biyofilm Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(Supplement 8).
- 21.Dutt, Y., Dhiman, R., Singh, T., Vibhuti, A., Gupta, A., Pandey, R. P., ... & Priyadarshini, A. (2022). The Association between Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance with Possible Ingenious Bio-Remedial Approaches. *Antibiotics*, 11(7), 930.
- 22.Elbiały, N. S., Aboushoushah, S. F., Sofi, B. F., & Noorwali, A. (2020). Multifunctional curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for cancer chemoprevention and therapy. *Microporous and Mesoporous Materials*, 291, 109540.
- 23.El-Tarabily, K. A., El-Saadony, M. T., Alagawany, M., Arif, M., Batiha, G. E., Khafaga, A. F., ... & Abd El-Hack, M. E. (2021). Using essential

- oils to overcome bacterial biofilm formation and their antimicrobial resistance. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(9), 5145-5156.
24. Faleiro, M. L. (2011). The mode of antibacterial action of essential oils. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*, 2, 1143-1156.
 25. Filoche, S. K., Soma, K., & Sissons, C. H. (2005). Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate. *Oral microbiology and immunology*, 20(4), 221-225.
 26. Gao, M., Teplitski, M., Robinson, J. B., & Bauer, W. D. (2003). Production of substances by *Medicago truncatula* that affect bacterial quorum sensing. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 16(9), 827-834.
 27. Garg, A., & Singh, S. (2011). Enhancement in antifungal activity of eugenol in immunosuppressed rats through lipid nanocarriers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 87(2), 280-288.
 28. Gaysinsky, S., Davidson, P. M., Bruce, B. D., & Weiss, J. (2005). Stability and antimicrobial efficiency of eugenol encapsulated in surfactant micelles as affected by temperature and pH. *Journal of food protection*, 68(7), 1359-1366.
 29. Ghabraie, M., Vu, K. D., Tata, L., Salmieri, S., & Lacroix, M. (2016). Antimicrobial effect of essential oils in combinations against five bacteria and their effect on sensorial quality of ground meat. *LWT-Food Science and Technology*, 66, 332-339.
 30. Gomes, C., Moreira, R. G., & Castell-Perez, E. (2011). Poly (DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) nanoparticles with entrapped trans-cinnamaldehyde and eugenol for antimicrobial delivery applications. *Journal of Food Science*, 76(2), N16-N24.
 31. Hosseini, S. F., Zandi, M., Rezaei, M., & Farahmandghavi, F. (2013). Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: preparation, characterization and in vitro release study. *Carbohydrate polymers*, 95(1), 50-56.
 32. Huang, R., Li, M., & Gregory, R. L. (2011). Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*, 2(5), 435-444.
 33. Huh, A. J., & Kwon, Y. J. (2011). "Nanoantibiotics": a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of controlled release*, 156(2), 128-145.

34. Iannitelli, A., Grande, R., Di Stefano, A., Di Giulio, M., Sozio, P., Bessa, L. J., ... & Cellini, L. (2011). Potential antibacterial activity of carvacrol-loaded poly (DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) nanoparticles against microbial biofilm. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(8), 5039-5051.
35. Jakubovics, N. S., Goodman, S. D., Mashburn-Warren, L., Stafford, G. P., & Cieplik, F. (2021). The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology* 2000, 86(1), 32-56.
36. Jeong, Y. J., Kim, H. E., Han, S. J., & Choi, J. S. (2021). Antibacterial and antibiofilm activities of cinnamon essential oil nanoemulsion against multi-species oral biofilms. *Scientific Reports*, 11(1), 1-8.
37. Kamble, V. A., Jagdale, D. M., & Kadam, V. J. (2010). Solid lipid nanoparticles as drug delivery system. *Int J Pharm Biol Sci*, 1, 1-9.
38. Keawchaoon, L., & Yoksan, R. (2011). Preparation, characterization and in vitro release study of carvacrol-loaded chitosan nanoparticles. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 84(1), 163-171.
39. Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M. L., ... & Zaura, E. (2016). The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *British dental journal*, 221(10), 657-666.
40. Kumar, M. N. V. R. (2000). Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J. Pharm. Pharm. Sci*, 3(2), 234-258.
41. Kumar, P. T., Lakshmanan, V. K., Biswas, R., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2012). Synthesis and biological evaluation of chitin hydrogel/nano ZnO composite bandage as antibacterial wound dressing. *Journal of biomedical nanotechnology*, 8(6), 891-900.
42. Lawrence, M. J., & Rees, G. D. (2000). Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 45(1), 89-121.
43. Li, K. K., Yin, S. W., Yang, X. Q., Tang, C. H., & Wei, Z. H. (2012). Fabrication and characterization of novel antimicrobial films derived from thymol-loaded zein–sodium caseinate (SC) nanoparticles. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(46), 11592-11600.
44. Li, M., Ma, Z., Zhu, Y., Xia, H., Yao, M., Chu, X., ... & Mao, C. (2016). Antibacterial Mechanisms: Toward a Molecular Understanding of the Antibacterial Mechanism of Copper-Bearing Titanium Alloys against

- Staphylococcus aureus* (Adv. Healthcare Mater. 5/2016). *Advanced Healthcare Materials*, 5(5), 501-501.
45. Liolios, C. C., Gortzi, O., Lalas, S., Tsaknis, J., & Chinou, I. (2009). Liposomal incorporation of carvacrol and thymol isolated from the essential oil of *Origanum dictamnus* L. and in vitro antimicrobial activity. *Food chemistry*, 112(1), 77-83.
 46. Maderuelo, C., Zarzuelo, A., & Lanao, J. M. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of controlled release*, 154(1), 2-19.
 47. Mah, T. F. (2012). Biofilm-specific antibiotic resistance. *Future microbiology*, 7(9), 1061-1072.
 48. Malaekheh-Nikouei, B., Bazzaz, B. S. F., Mirhadi, E., Tajani, A. S., & Khameneh, B. (2020). The role of nanotechnology in combating biofilm-based antibiotic resistance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 101880.
 49. Marsh, P. D. (2003). Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. *Microbiology*, 149(2), 279-294.
 50. Marsh, P. D. (2004). Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries research*, 38(3), 204-211.
 51. Marsh, P. D. (2005). Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *Journal of clinical periodontology*, 32, 7-15.
 52. Marsh, PD, Martin, MV (2009). Oral microbiology. 5th ed. London, UK: Churchill-Livingstone.
 53. Maurer, N., Fenske, D. B., & Cullis, P. R. (2001). Developments in liposomal drug delivery systems. *Expert opinion on biological therapy*, 1(6), 923-947.
 54. Meyle, J., & Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7-17.
 55. Miladi, H., Zmantar, T., Kouidhi, B., Chaabouni, Y., Mahdouani, K., Bakhrouf, A., & Chaieb, K. (2017). Use of carvacrol, thymol, and eugenol for biofilm eradication and resistance modifying susceptibility of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains to nalidixic acid. *Microbial pathogenesis*, 104, 56-63.
 56. Milho, C., Silva, J., Guimarães, R., Ferreira, I. C., Barros, L., & Alves, M. J. (2021). Antimicrobials from medicinal plants: An emergent strategy to control oral biofilms. *Applied Sciences*, 11(9), 4020.

- 57.Mohanraj, V. J., & Chen, Y. (2006). Nanoparticles-a review. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 5(1), 561-573.
- 58.Mourtzinou, I., Kalogeropoulos, N., Papadakis, S. E., Konstantinou, K., & Karathanos, V. T. (2008). Encapsulation of nutraceutical monoterpenes in β -cyclodextrin and modified starch. *Journal of food science*, 73(1), S89-S94.
- 59.Namiki, Y., Fuchigami, T., Tada, N., Kawamura, R., Matsunuma, S., Kitamoto, Y., & Nakagawa, M. (2011). Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring. *Accounts of chemical research*, 44(10), 1080-1093.
- 60.Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., Levic, S., & Bugarski, B. (2011). An overview of encapsulation technologies for food applications. *Procedia Food Science*, 1, 1806-1815.
- 61.Neethirajan, S., & Jayas, D. S. (2011). Nanotechnology for the food and bioprocessing industries. *Food and bioprocess technology*, 4(1), 39-47.
- 62.Nikaido, H. (2009). Multidrug resistance in bacteria. *Annual review of biochemistry*, 78, 119.
- 63.Ouhayoun, J. P. (2003). Penetrating the plaque biofilm: impact of essential oil mouthwash. *Journal of clinical periodontology*, 30, 10-12.
- 64.Pablico-Lansigan, M. H., Situ, S. F., & Samia, A. C. S. (2013). Magnetic particle imaging: advancements and perspectives for real-time in vivo monitoring and image-guided therapy. *Nanoscale*, 5(10), 4040-4055.
- 65.Pandit, J., Aqil, M., & Sultana, Y. (2016). Nanoencapsulation technology to control release and enhance bioactivity of essential oils. In *Encapsulations* (pp. 597-640). Academic Press.
- 66.Pothakamury, U. R., & Barbosa-Cánovas, G. V. (1995). Fundamental aspects of controlled release in foods. *Trends in food science & technology*, 6(12), 397-406.
- 67.Ramalingam, K., Amaechi, B. T., Ralph, R. H., & Lee, V. A. (2012). Antimicrobial activity of nanoemulsion on cariogenic planktonic and biofilm organisms. *Archives of oral biology*, 57(1), 15-22.
- 68.Rath, S., Bal, S. C. B., & Dubey, D. (2021). Oral biofilm: development mechanism, multidrug resistance, and their effective management with novel techniques. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 12(1).

- 69.Raza, A., Sime, F. B., Cabot, P. J., Maqbool, F., Roberts, J. A., & Falconer, J. R. (2019). Solid nanoparticles for oral antimicrobial drug delivery: A review. *Drug Discovery Today*, 24(3), 858-866.
- 70.Reyes-Jurado, F., Franco-Vega, A., Ramírez-Corona, N., Palou, E., & López-Malo, A. (2015). Essential oils: antimicrobial activities, extraction methods, and their modeling. *Food Engineering Reviews*, 7(3), 275-297.
- 71.Rivera-Gil, P., Jimenez De Aberasturi, D., Wulf, V., Pelaz, B., Del Pino, P., Zhao, Y., ... & Parak, W. J. (2013). The challenge to relate the physicochemical properties of colloidal nanoparticles to their cytotoxicity. *Accounts of chemical research*, 46(3), 743-749.
- 72.Rosenthal, S., Spångberg, L., & Safavi, K. (2004). Chlorhexidine substantivity in root canal dentin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 98(4), 488-492.
- 73.Sahlan, M., Ardiellaputri, A. P., Hermasnyah, H., Wijanarko, A., & Darwita, R. R. (2018, November). Anti oral biofilm mouthwash nanoemulsion containing extract propolis and curcumin. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2024, No. 1, p. 020059). AIP Publishing LLC.
- 74.São Pedro, A., Santo, I., Silva, C., Detoni, C., & Albuquerque, E. (2013). The use of nanotechnology as an approach for essential oil-based formulations with antimicrobial activity. *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them* (Méndez-Vilas, A., ed.) Formatex Research Center Publisher, 2, 1364-1374.
- 75.Schillaci, D., Napoli, E. M., Cusimano, M. G., Vitale, M., & Ruberto, G. (2013). *Origanum vulgare* subsp. *hirtum* essential oil prevented biofilm formation and showed antibacterial activity against planktonic and sessile bacterial cells. *Journal of food protection*, 76(10), 1747-1752.
- 76.Serio, A., Chiarini, M., Tettamanti, E., & Paparella, A. (2010). Electronic paramagnetic resonance investigation of the activity of *Origanum vulgare* L. essential oil on the *Listeria monocytogenes* membrane. *Letters in applied microbiology*, 51(2), 149-157.
- 77.Singh, P. K., Schaefer, A. L., Parsek, M. R., Moninger, T. O., Welsh, M. J., & Greenberg, E. P. (2000). Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature*, 407(6805), 762-764.

78. Singh, S., Singh, S. K., Chowdhury, I., & Singh, R. (2017). Understanding the mechanism of bacterial biofilms resistance to antimicrobial agents. *The open microbiology journal*, 11, 53.
79. Singh, Y., Meher, J. G., Raval, K., Khan, F. A., Chaurasia, M., Jain, N. K., & Chourasia, M. K. (2017). Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of controlled release*, 252, 28-49.
80. Sowasod, N., Nakagawa, K., Tanthapanichakoon, W., & Charinpanitkul, T. (2012). Development of encapsulation technique for curcumin loaded O/W emulsion using chitosan based cryotropic gelation. *Materials Science and Engineering: C*, 32(4), 790-798.
81. Sutherland, I. W. (2001). Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology*, 147(1), 3-9.
82. Tüür, M., Tüür, E., Kõljalg, S., & Mikelsaar, M. (1997). Influence of aqueous extracts of medicinal plants on surface hydrophobicity of *Escherichia coli* strains of different origin. *Apmis*, 105(7-12), 956-962.
83. Utami, D. T., Pratiwi, S. U. T., Haniastuti, T., & Hertiani, T. (2021). Eugenol and thymol as potential inhibitors for polymicrobial oral biofilms: An in vitro study. *Journal of International Oral Health*, 13(1), 45.
84. Utchariyakiat, I., Surassmo, S., Jaturanpinyo, M., Khuntayaporn, P., & Chomnawang, M. T. (2016). Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on anti-multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-7.
85. Valenti, D., De Logu, A., Loy, G., Sinico, C., Bonsignore, L., Cottiglia, F., ... & Fadda, A. M. (2001). Liposome-incorporated *Santolina insularis* essential oil: preparation, characterization and in vitro antiviral activity. *Journal of liposome research*, 11(1), 73-90.
86. Vallet-Regí, M., Colilla, M., Izquierdo-Barba, I., & Manzano, M. (2017). Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Current insights. *Molecules*, 23(1), 47.
87. Wang, L. S., Gupta, A., & Rotello, V. M. (2016). Nanomaterials for the treatment of bacterial biofilms. *ACS infectious diseases*, 2(1), 3-4.
88. Wang, Q., Huang, J. Y., Li, H. Q., Zhao, A. Z. J., Wang, Y., Zhang, K. Q., ... & Lai, Y. K. (2017). Recent advances on smart TiO₂ nanotube

- platforms for sustainable drug delivery applications. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 151.
89. Wu, Y., Luo, Y., & Wang, Q. (2012). Antioxidant and antimicrobial properties of essential oils encapsulated in zein nanoparticles prepared by liquid-liquid dispersion method. *LWT-Food Science and Technology*, 48(2), 283-290.
 90. Xu, M., Soliman, M. G., Sun, X., Pelaz, B., Feliu, N., Parak, W. J., & Liu, S. (2018). How entanglement of different physicochemical properties complicates the prediction of in vitro and in vivo interactions of gold nanoparticles. *ACS nano*, 12(10), 10104-10113.
 91. Zhang, Y., Liu, X., Wang, Y., Jiang, P., & Quek, S. (2016). Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Control*, 59, 282-289.
 92. Zhao, Z., Ukidve, A., Krishnan, V., & Mitragotri, S. (2019). Effect of physicochemical and surface properties on in vivo fate of drug nanocarriers. *Advanced drug delivery reviews*, 143, 3-21.
 93. Zheng, C. Y., & Wang, Z. H. (2011). Effects of chlorhexidine, listerine and fluoride listerine mouthrinses on four putative root-caries pathogens in the biofilm. *The Chinese Journal of Dental Research: the Official Journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*, 14(2), 135-140.

12.Bölüm

Nükleer Tıpta Genel Kalite Kontrol İşlemleri

Turan ŞAHMARAN¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Kırıkhan Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, tsahmaran@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3708-6162.

Giriş

Nükleer tıpta çalışan radyasyon görevlileri radyoaktif kaynak ve radyoaktif ilaç alan hastalar ile çalıştığı için yüksek dozlara maruz kalabilmektedir (Croft ve Lefuare, 2003; Jabeen ve ark., 2010). Bu nedenle çalışanlar yıllık radyasyon doz sınırını aşmamak için radyasyondan korunma önlemlerine, radyofarmasötik ve doz kalibratörü gibi sıklıkla kullanılan kit ve cihazların kalite kontrol işlemlerine biraz daha dikkat etmesi gerekmektedir (Şahmaran ve ark., 2022). Radyofarmasötik deyimi 1960'lardan sonra kullanılmaya başlamıştır. Bunun bir nedeni olarak radyoizotopların ancak bu tarihte rutin olarak tıpta uygulanması gösterilebilir. Radyofarmasötikler iki yapıdan oluşmaktadır. Birinci yapı radyonüklid denilen ve radyasyon yayan kısım, ikinci yapı ise farmasötik denilen radyonüklidin bağlı olduğu kısımdır. Radyofarmasötikler, farmasötüğün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerine göre istenilen belli organlarda veya dokularda birikirler. Bağlı olduğu radyonüklidin yaymış olduğu radyasyon sayesinde görüntülenmek istenen organların yapı ve fonksiyonu incelenebilir veya bazı tümör ve enflematuar hastalıkların tedavisi gerçekleştirilebilir (Wadsak ve Mitterhauser, 2010). Her yıl 40 milyondan fazla nükleer tıp prosedürü gerçekleştirilmekte ve radyonüklidlere olan talep yıllık %5'e oranında artmaktadır (World Nuclear Association, 2021). Radyofarmasötüğün vücutta dağılımını, fizikokimyasal özellikleri, saflığı, işaretlemenin yeterliliği ve stabilitesi, hastanın patofizyolojik durumu ve etkileşen ilaçların varlığı ya da yokluğu belirler.

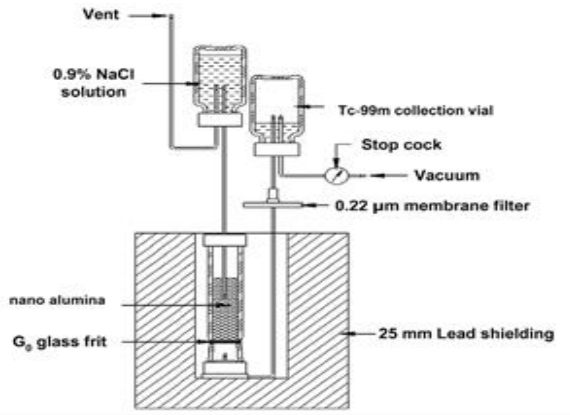
Radyofarmasötiklerin vücut içindeki dağılımlarının dinamik ya da statik görüntüleri bir gama kamera ya da görüntülenen radyofarmasötik için uygun cihazlarla elde edilir. Radyofarmasötik verilmesini takiben özgül dokularda ya da biyolojik örneklerde radyoaktivite ölçümüyle görüntüleme dışı prosedürler gerçekleştirilebilir. Radyofarmasötiklerin belli alanlarda tutulumu ve birikimiyle elde edilen yüksek dozda radyasyon tedavi amacıyla kullanılabilir. Fizyolojik ve farmakolojik girişimler organ fizyolojisinde değişiklik yaparak ve verilen radyofarmasötüğün dağılımını etkileyerek nükleer tıp incelemesinin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttıran işlemlerdir.

Radyofarmasötik üretiminin üç temel safhası vardır;

- a) Radyoizotop Üretimi
- b) Radyofarmasötik Hazırlanması
- c) Kalite Kontrolü

a) Radyoizotop Üretimi

Nükleer tıpta kullanılan tüm radyoizotoplar yapay olarak elde edilir ve üretim yöntemi olarak 4 grupta yer almaktadır. Bunlar fisyon ve nötron reaksiyonu ile reaktörde üretilen radyoizotoplar ile siklotronda ve jeneratörde üretilen radyoizotoplardır (Cherry ve ark., 2003). Bu çalışmada jeneratörde üretilen radyoizotoplar üzerinde durulacaktır. Üretilen radyoizotopların radyofarmasötiğin hazırlanmasında kullanılabilecek kimyasal ve fiziksel yapıda elde edilmesi gerekmektedir. Örneğin ^{99m}Tc Teknesyum (Tc^{99m}) sülfür koloidinin hazırlanması için Tc^{99m} radyoizotopunun sodyum perteknetat $\text{Na}^+ (^{99m}\text{TcO}_4^-)$ kimyasal yapısında ve sulu çözeltisi gereklidir. Şekil 1’de molibden jeneratörünün şematik şekli gösterilmiştir. $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratör sistemi içerisinde kolon bulunmaktadır ve bu kolonlar alüminyum oksit ile kaplıdır. Jeneratör üzerinde iki adet sağım alanı bulunmaktadır. %0.9 NaCl çözeltisini içeren solüsyonu ve ^{99m}Tc elde edilecek vakumlu vialı şekilde gösterildiği gibi yerleştirdikten sonra tuzlu su çözeltisi kolondan geçerek klorür iyonları TcO_4^- iyonları ile kolayca değişebilir ve sodyum perteknetatı $\text{Na}^+ (^{99m}\text{TcO}_4^-)$ oluşturur. Tüm %0.9 NaCl çözeltisi bittikten sonra vakumlu şişeyi çıkarmadan önce sağımın tamamlanması için en az 3 dakika beklenir. Böylece ^{99m}Tc perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) steril, pirojensiz formda radyofarmasötik preparatlar için yüksek bir spesifik aktivite ve ideal bir pH (~ 5.5) ile üretilir (Olğar, ders notları).



Şekil 1: $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Radyonüklid Jeneratör (Chakravarty et al., 2012)

b) Radyofarmasötik Hazırlanması

Basit bir radyofarmasötiğin hazırlanması dahi oldukça karışık kimyasal işlemleri gerektirmektedir. Kullanılacak her türlü bileşik ve maddenin tıpta uygulanabilir saflıkta, temizlikte olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca işlemlerin

hazırlandığı her türlü kabın steril ve apirojen olması şarttır (Karasu, 2004). Açığa çıkan radyasyonun tipi ve radyoaktif izotopların yarı ömrü, söz konusu önlemlerin alınmasında göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir. Radyofarmasötiklerin üretiminde, hazırlanmasında çapraz kontaminasyon hususuna, ortamda kontaminasyonun olup olmadığına ve radyoaktif atıklar konusuna özen gösterilmesi gerekmektedir.

c) Kalite Kontrol (KK)

Tüm ilaç sınıfları için kalite kontrol ve kalite güvencesi önemlidir, ancak radyofarmasötikler için bu önem biraz daha artmaktadır. Düşük kaliteli bir tanısal radyofarmasötik, kendi içinde güvensiz olmasa da, hastanın durumu hakkında yanlış bilgi vererek hekimi uygun olmayan bir tedavi seçimine yönlendirebilir. Düşük kaliteli bir terapötik radyofarmasötik ise zayıf etki ile birlikte hedef olmayan dokularda aşırı radyasyon maruziyetine yol açabilir. Radyofarmasötiklerin kısa fiziksel yarı ömürleri, kullanıma sunulmadan önce kalite kontrolünü gerçekleştirmek için lojistik zorluklar yaratır. Bu nedenle, radyofarmasötiklerin güvenli ve etkin kullanılabilmesi için, personelin düzenli kontrolü, yeterli dokümantasyonu ve sonuçların sürekli gözden geçirildiği bir kalite kontrol sisteminin hazırlanması gerekmektedir (IAEA, 2018). Temel olarak kalite kontrol, radyofarmasötiklerin saflığını, enerjisini, ürün kimliğini, biyolojik güvenliğini ve etkinliğini sağlayan birkaç spesifik test ve ölçümü içerir (Troy and Hauber, 2005; Theobald, 1994). Avrupa Farmakopesi (European Pharmacopoeia, EP) ve ABD Farmakopesi (US Pharmacopoeia, USP) uyarınca tüm enjeksiyonlar steril, apirojenik, yabancı partiküllerden arındırılmış ve uygun pH, iyonik güç ve ozmolalitede olmalıdır. Ayrıca, radyoaktif enjeksiyonlar, doğru radyokimyasal ve radyonüklidik saflığı içermeli ve belirtilen enjeksiyon doğru radyoaktiviteye sahip olmalıdır (Molavipordanjani and Hosseinimehr, 2018). Optimum radyofarmasötik ürünü sağlamak için kalite kontrol prosedürleri her zaman radyofarmasötik hazırlığı takiben ve hastaya uygulamadan önce gerçekleştirilmelidir. Bu kalite kontrol testlerinin bir kısmı üreticiler tarafından yapılırken, bir kısmı da radyofarmasist personeli tarafından gerçekleştirilmektedir (Theobald, 1994). Diğer tüm kimyasallar gibi radyofarmasötikler de kimyasal özelliklerine, fizyokimyasal formlarına veya etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir (Kowalsky and Falen 2004). Fizyokimyasal açıdan bakıldığında, radyofarmasötikler basit elementler (^{131}I), kimyasal kompleksler (radyoetiketli küçük moleküller, antikorlar ve peptitler gibi), kan hücresel elementleri ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ etiketli RBC gibi) ve partiküller ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ etiketli albümin agregası) gibi kategorilere ayrılır. Bu tür

kategoriler, KK süreçleri hakkında bazı bilgiler sağlayabilir (Saha, 2004). Tablo 1’de etki mekanizmasına göre sınıflandırılmış radyofarmasötikler gösterilmiştir. Bu radyofarmasötiklerden bazıları tabloda verilen mekanizmalardan biri veya birkaçı ile etki gösterebilmektedir (Saha, 2018).

Tablo 1: Radyofarmasötikler ve etki mekanizmaları (Molavipordanjani and Hosseinimehr, 2018).

Radyofarmasötik	Etki Mekanizması	Tanımlama
^{99m} Tc-DTPA	Pasif difüzyon	Beyin görüntüleme hasarlı BBB (blood–brain barrier) yoluyla pasif difüzyon.
^{99m} Tc-fosfonat	İyon değişimi	Fosfat iyonu ile iyon değişimi yoluyla kemik görüntüleme.
^{99m} Tc-MAA	Kılcal tıkanıklık	Parçacıklar, görüntüleme için akciğerdeki kılcal damarların düşük yüzdesini bloke eder.
^{99m} Tc-sülfür kolloid	Fagositoz	Karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler boyutlarına göre partikülleri uzaklaştırır.
²⁰¹ Tl	Aktif transport	Na ⁺ /K ⁺ ATPase pompası yoluyla miyokarda alım.
Isıdan zarar görmüş ^{99m} Tc-RBC	Hücre sekestrasyonu	Dalak hasarlı RBC’yi temizler
¹⁸ F-FDG	Metabolizma	Miyokardiyal, beyin ve kanserli dokularda alım
¹¹ C-dopamin	Reseptör bağlama	¹¹ C-dopamin beyindeki dopamin reseptörlerine bağlanır
^{99m} Tc-RBC	Bölümlü sınırlama	Kan havuzu çalışması, örneğin mide-bağırsak düzeninde iç kanama.
Radyoetiketli antikolar	Antijen-antikor kompleksi oluşumu	Kanser hastalığında tümör lokalizasyonu
¹¹¹ In- etiketli lökositler	Kemotaksi	Enfeksiyon görüntüleme

DTPA: Diethylenetriamine pentaacetate; MAA: macroaggregated albümin; FDG: Fluorodeoxyglucose; RBC: Red Blood Cell

Radyofarmasötiğin hastaya uygulanmasından önce farmasötik parametreler ve radyoaktif parametreler dahil olmak üzere kalite kontrolleri yapılmalıdır. Yapılan kalite kontrol işlemi hastayı gereksiz radyasyondan korurken, sorumlu hekiminde iyi bir görüntü elde etmesini sağlar. Nükleer tıp bölümlerinde en sık kullanılan radyoizotop teknesyum olduğundan dolayı ^{99m}Tc perteknetat için kalite kontrol yöntemlerinden bahsedilmiştir. Kalite kontrol programı

oluştururken aşağıda belirtilen parametreler mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu parametreler;

1. Radyonüklid saflık kontrolü
2. Kimyasal saflık kontrolü
3. Radyokimyasal saflık kontrolü

1. Radyonüklid saflık kontrolü

Radyonüklidik saflık, bir radyofarmasötikte bulunan toplam radyoaktivitenin istenen radyonüklid formundaki fraksiyonu olarak tanımlanır. Safsızlıklar, hedef materyaldeki izotopik safsızlıklar nedeniyle istenmeyen nükleer reaksiyonlardan kaynaklanır. Jeneratörde herhangi bir nedenle Molibden (^{99}Mo) kaçağı olabilir ancak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile hazırlanmış radyofarmasötiklerde ^{99}Mo bulunmamalıdır. Bulunmamasının iki önemli nedeni vardır. Bunlardan bir tanesi hastanın alacağı radyasyon dozunu artırır, ikincisi ise dedektörün ölü zamanını arttırarak görüntülerin hatalı olmasına yol açabilir. Ayrıca radyofarmasötiğin biyolojik dağılımı bozulacağından dolayı net bir görüntü elde edilememektedir (Taşçı ve ark., 2003; Karasu, 2004; Cherry ve ark., 2003). Radyonüklidik saflık, yarı ömürlere, yayılan radyasyonun tipine ve radyasyonun enerjisine göre belirlenir (Vucina ve ark., 1995). γ -ışınları yayan radyonüklidler, çok kanallı analizöre bağlı bir NaI(Tl) (Talyum katkılı sodyum iyodür), HPGe (Yüksek Saflıkta Germanyum) veya GeLi (Germanyum-Lityum) dedektörü ile elde edilen γ -spektrumlarına göre birbirinden ayırt edilir. Tablo 2’de bazı radyoizotopların özellikleri verilmiştir. ABD Farmakopesi (US Pharmacopoeia, USP)’ne göre 1 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radyofarmasötikleri içerisinde 0.15 mikroküri (μCi)’den fazla ^{99}Mo içermemelidir. Ayrıca aşağıdaki formülden de ^{99}Mo miktarı belirlenebilir (Jeon ve ark., 2020).

$$\frac{\text{Mo}(\mu\text{Ci})}{\text{Tc}(\text{mCi})} \leq \frac{0.15(\mu\text{Ci})}{\text{mCi}}$$

Tablo 2: Nükleer tıpta kullanılan bazı radyoizotopların özellikleri (Firestone, 1996; Karasu, 2004)

Radyoizotop	Yarılma ömrü ($t_{1/2}$)	Gama enerjisi (E_γ , KeV)	İzotop bolluğu (I_γ)
^{99m}Tc	6.02 saat	140.51	0.8907
^{99}Mo	66.02 saat	181.06/739.58	0.0623/0.1280
^{111}In	2.83 gün	171.28/245.31	0.90/0.94
^{111m}In	49.51 gün	558.43/725.24	0.04/0.04
^{131}I	8.04 gün	284.30/364.48/636.97/772.89	0.66/0.81/0.07/0.01
^{133}I	20.8 gün	558.43/725.24	0.86/0.04
^{135}I	6.55 saat	1260.40/1457.60/1678.00	0.28/0.08/0.09

2. Kimyasal saflık kontrolü

$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratörü sağıldığında ürün içinde ^{99m}Tc ile birlikte alüminyum iyonu (Al^{+3}) da bulunabilir. ABD Farmakopesi (US Pharmacopoeia, USP)’ne göre fisyon ile çalışan bir jeneratörden sağılan her bir mililitre ^{99m}Tc başına, 10 mikrogramdan fazla alüminyum bulunmamalıdır. Bundan daha fazla alüminyum varlığı jeneratörün kolon yapısının kararlılığını kaybettiğini gösterir. Kimyasal saflığı ölçmede kullanılabilecek en uygun yöntem “Kolorimetrik Test” dir. Al^{+3} iyonu kolorimetrik olarak ölçülür. Özel bir test kağıdının bir ucuna bir damla elüat; test şeridinin diğer ucuna 10 ppm konsantrasyonlu standart bir Al^{+3} çözeltisi damlatılır. Elüat damlasının merkezindeki renk standart çözeltininkinden daha az kırmızıysa, elüat Al^{+3} iyon geçiş testini geçmiştir. Şekil 2 de Al atılım kiti gösterilmiştir.



Şekil 2: Alüminyum atılım kiti (<https://capintec.com/product/tec-control-aluminum-breakthru-kit>)

3. Radyokimyasal saflık kontrolü

Kimyasal saflık, radyofarmasötikte istenen kimyasalın miktarını ifade eder. Radyonüklidin kimyasal saflığının belirlenmesi, elüattaki istenmeyen kimyasalların tanımlanmasına olanak tanır (Hamilton, 2004). Bir radyofarmasötüğün radyokimyasal saflığı (RKS), farmasötikte istenen kimyasal formda bulunan toplam radyoaktivitenin yüzdesi olarak tanımlanır. Jeneratörden elde edilen sağıım ürünü içinde radyokimyasal saflık açısından sadece serbest ^{99m}Tc bulunması beklenir. Radyokimyasal safsızlıkların çeşitli nedenleri arasında çözücünün etkisine bağlı ayrışma, sıcaklık değişimi veya pH, ışık, oksitleyici veya indirgeyici maddelerin varlığı, tamamlanmamış reaksiyon ve radyoliz bulunmaktadır. Örneğin, ^{99m}Tc -etiketli komplekslerde serbest $^{99m}\text{TcO}_4$ ve hidrolize ^{99m}Tc , ^{99m}Tc bazlı radyofarmasötikler için ana radyokimyasal safsızlıklardır (Saha, 2004). Bir radyofarmasötikte radyokimyasal safsızlıkların varlığı, çevre dokulardan ve kandan gelen yüksek background radyasyonu nedeniyle görüntüleme kalitesini düşürür ve hastanın gereksiz radyasyon almasına sebep olur. Radyoaktif malzemenin spesifik aktivitesi, radyasyonun türü, enerjisi ve radyonüklidin yarı ömrü, radyokimyasal safsızlığa etki eder (Molavipordanjani ve Hosseinimehr, 2018). Radyofarmasötikteki radyokimyasal safsızlıkları saptamak ve belirlemek için birçok yöntem kullanılır. Bu yöntemlerden bazıları çöktürme, ince tabaka ve jel kromatografisi, kağıt ve jel elektroforezi, iyon değişimi, çözücü ekstraksiyonu, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve damıtmadır. Bu yöntemler arasında nükleer tıp bölümlerinde kromatografi yöntemi daha fazla kullanılmaktadır.

Sıklıkla kullanılan radyofarmasötikler için radyokimyasal saflık örnekleri tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Radyokimyasal saflık örnekleri (Molavipordanjani ve Hosseinimehr, 2018).

Radyofarmasötik	Kabul edilebilir RKS (%)	Referans
^{99m}Tc -gluseptat (^{99m}Tc -GH)	90	Saha, 1992
^{99m}Tc -medronat (^{99m}Tc -MDP)	90	Millar ve ark., 2010
^{99m}Tc -sodyum perteknetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$)	95	Theobald, 1994
^{99m}Tc -succimer (^{99m}Tc -DMSA)	85	Garnuszek ve ark., 2012
^{99m}Tc -arcitumomab	95	Graham ve Metter, 2012
^{32}P -sodyum fosfat	100	Vimalnath ve ark., 2013
^{67}Ga -galyum sitrat	97	Green ve Welch, 1989

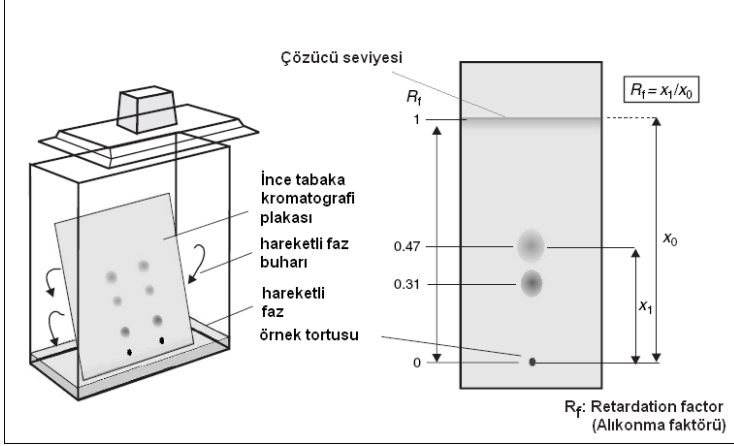
3.1 Kromatografi

Kromatografi, bir karışımın veya çözeltinin bileşenlerini ayırmak için kullanılan bir prosedürdür. Bu yöntem istenen bileşiğin ve safsızlıkların miktarının belirlenmesine izin verir. İnce tabaka kromatografisi (ITK), nükleer tıpta radyokimyasal saflığın belirlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. ITK, 1962 gibi erken bir tarihte radyofarmasötiklerin test edilmesi için tanımlanmıştır (Hoye 1962). Bu analitik yöntemin prensibi bir çözücünün, kılcal kuvvetler nedeniyle bir adsorban tabakası boyunca hareket etmesidir. Yani çözücü, çözünen maddeyi önce veya sonra ayrıştırılan diğer çözünenlerden ayırarak sabit ortam boyunca hareket ettirir. Radyokimyasal türler, sabit fazın (Bu faz daima bir katı veya bir katı destek üzerine emdirilmiş bir sıvı tabakasından oluşur) elektrostatik kuvvetlerinin yanı sıra hareketli fazın (Bu faz daima bir sıvı veya gazdan oluşur) çözünürlüğündeki değişiklikler nedeniyle farklı hızlarda ilerler (Robbins, 1984). Sabit ve hareketli faz arasındaki bileşenlerin dağılımına bağlı olarak, adsorban üzerine lekelenen radyoaktif bir numune, farklı hızlarda göç edecek ve böylece safsızlıklar ayrılacaktır. Bir numunenin her bir bileşeninin göç ettiği mesafe, R_f değeri olarak ifade edilir. R_f , bir bileşenin solvent tarafına (SF) göre nispi hareketidir:

$$R_f = \text{Bileşenin orijine uzaklığı} / \text{SF'in mesafesi}$$

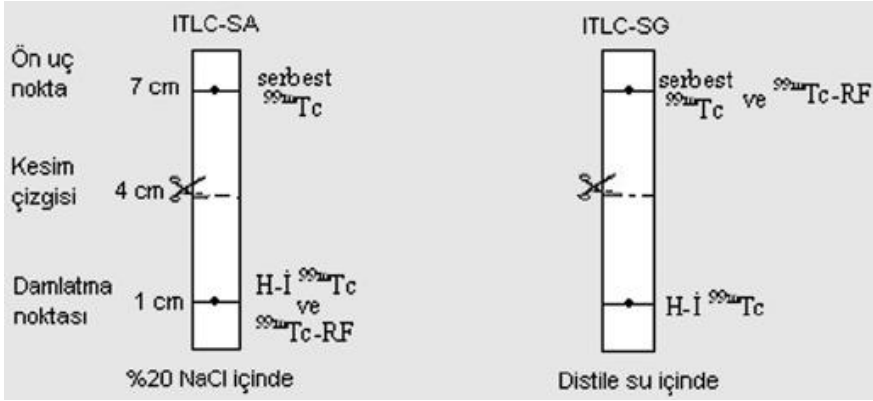
R_f değerleri 0-1 arasında değişir. Bir bileşen SF ile göç ederse, R_f 1'dir. Bir bileşen başlangıç noktasında kalırsa, R_f 0'dır. Hareketli ve sabit fazlar tarafından tanımlanan belirli bir ITK sistemi için, saf bir kimyasal bileşiğin R_f değeri spesifik ve tekrarlanabilir. Ayırmanın ana ilkeleri adsorpsiyon (elektrostatik kuvvetler), bölme (çözünürlük) ve iyon değişimidir. Hareketli fazın hareketine bağlı olarak ITK yükselen veya azalan olabilir; nükleer tıp laboratuvarında yükselen ITK tercih edilen yöntemdir (Robbins 1984). Radyofarmasötiklerin analizi için kullanılan teknikler hızlı ve güvenli olmalıdır. ITK, kolay ve hızlı performansla güvenilir ayırma özellikleri sunar. Uygulanan numune kantitatif olarak plaka üzerinde kalır ve bu nedenle analiz sırasında radyoaktivite kaybı olmaz. Ticari olarak temin edilebilen kullanıma hazır sabit fazlar, adsorbanı iyonik veya hidrofobik özelliklerle birleştirir ve polar veya polar olmayan çözücüler kullanılarak çeşitli moleküllerin ayrılması için uygundur. Anlık İnce tabaka kromatografisi (AITK) malzemeleri nükleer tıpta en sık kullanılan sabit fazlardır. AITK yöntemleri, radyofarmasötiklerin radyokimyasal saflığının hızlı ve doğru analizi ihtiyacını karşılar ve bu nedenle Avrupa Farmakopesi tarafından kabul edilmiştir. AITK plakaları, bir adsorban,

genellikle silika jel ince ağ malzemesi nedeniyle, migrasyon özellikleri ITK malzemeleri tarafından artırılmıştır. Herhangi bir kromatogramın geliştirme süresi, radyokimyasal safsızlıkların ayrılmasını etkilemeden <5 dakikaya düşürülebilir. AITK malzemeleri daha pahalı olmasına rağmen, fiberglas levhalar esnek malzeme ve her boyutta kesilebildiği için daha ekonomiktir.

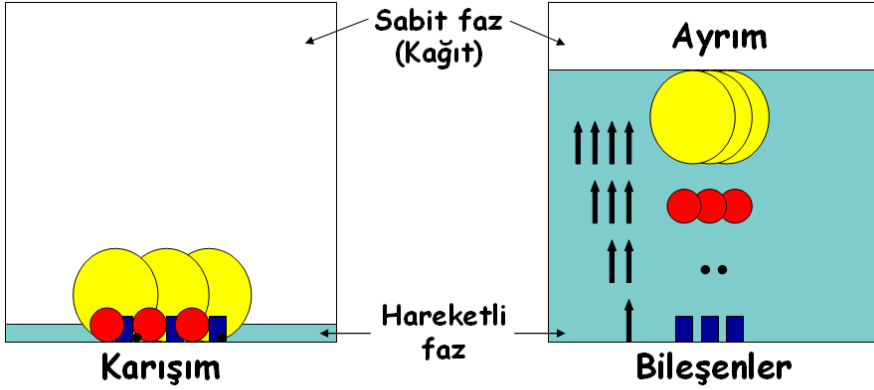


Şekil 3: ITK’da madde ayrımı

(<https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/aaksoy/73029/02Kağıt,KolonveİnceTabakaKromatografisi.pdf>)



Şekil 4: Disofenin, Mefrofenin ve HİDA ile hazırlanan RF’lerin radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemleri (Taşçı ve ark., 2003)



Şekil 5: Kağıt kromatografisinde bileşiklerin ayrımı

(<https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/aaksoy/73029/02Kağıt,KolonveİnceTabakaKromatografisi.pdf>)

Doz Kalibratörü Kalite Kontrol

Nükleer tıp bölümlerinde en çok kullanılan ölçüm sistemlerinden biri doz kalibratörüdür. Doz kalibratörleri iyonizasyon odası prensibine göre çalışır. Nuclear Regulatory Commission (NRC), nükleer tıp bölümleri için, radyofarmasötiklerin uygulanmadan önce radyoaktivite miktarını ölçme kapasitesine sahip sistemlerin kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Doz kalibratörlerinin çoğunda, çıkışta DC akımı ölçen ve mikrocurie (μCi), milicurie (mCi) veya Mega Becquerel (MBq) cinsinden sayısal olarak okuyabilen elektronik devrelerle desteklenmiş, dış basınç ve ısıya karşı korunaklı gama ışıını iyonizasyon odaları kullanılır. Kuyu, 2,5 inç çapında ve 11 inç derinliğinde olabilir (1 inç=2,54cm). Doz kalibratörlerinin düşük radyoaktiviteleri ölçme güvenilirliği $\pm\%10$ aralığında değişir. Aktivite miktarı yükseldikçe doz kalibratöründeki ölçüm doğruluğu artmaktadır. Doz kalibratörünün belirlenen aralıklarla kalite kontrol testlerinin yapılması ve kayıtlarının tutulması gerekmektedir (Demir, 2008). Doz Kalibratörü Kalite Kontrol Testleri;

1. Doğruluk Testi

Bu test, doz kalibratörünün karşılaştırılması muhtemel tüm enerji aralığı boyunca doğru okumalar yapıp yapmadığını kontrol etmek için yapılır. Düşük, orta ve yüksek enerjili izotoplar günlük olarak (^{57}Co , ^{133}Ba veya ^{137}Cs ve ^{60}Co), uygun ayarlar kullanılarak doz kalibratöründe ölçülür. Belirli bir kalibrasyon saatinde ve tarihinde aktiviteyi gösteren değer ile standart ölçülen değerler karşılaştırılır. Tüm değerler kaydedilir. Ölçülen değer ile standart değer

arasındaki fark $\pm \%10$ 'u geçmemelidir. Doğruluk testi için örnek çizelge gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Doğruluk testi için örnek çizelge

İzotop	Enerji	Ölçülen Aktivite (mCi)	Beklenen Aktivite (mCi)
⁵⁷ Co	122	Ölçülen aktivite	Hesaplanan aktivite
¹³⁷ Cs	662	Ölçülen aktivite	Hesaplanan aktivite
⁶⁰ Co	1,33	Ölçülen aktivite	Hesaplanan aktivite

2. Değişmezlik Testi

Kurulumda ve günlük olarak gerçekleştirilen bu test, cihaz hassasiyetini ölçer ve kullanılması muhtemel tüm çeşitli izotop ayarlarında her gün tekrarlanabilir okumaların elde edilebildiğini göstermek için tasarlanmıştır. Uzun ömürlü bir kaynak kullanılması tavsiye edilir. Genellikle Cs-137 (yarı ömrü 30 yıl), kullanılarak doz kalibratöründe ölçülür. Aktivite daha sonra Cs-137 ve günlük olarak kullanılan diğer tüm butonlarda ölçülür. Değerler kaydedilir ve cihazın her gün tutarlı bir şekilde performans gösterip göstermediği takip edilir. Ölçülen değerler, standart değer $\pm \%10$ 'u dahilinde olmalıdır. ^{99m}Tc99, ²⁰¹Tl201, ¹³¹I123 ve diğer izotoplar butonlarında Cs137 kaynağının aktivitesini okuduğumuzdan, yanlış okumaların elde edileceğini bilmemiz gerekir. Ancak beklenen her gün aynı yanlış okumayı elde etmektir. Bu da sonuçların değişmezliği hakkında bize bilgi vermektedir (Demir, 2008; Robbins, 1984). Değişmezlik testi için örnek çizelge tablo gösterilmiştir.

Tablo 5: Değişmezlik testi için örnek çizelge

İzotop/Doz (mCi)	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma
^{99m} Tc	Doz	Doz	Doz	Doz	Doz
¹³¹ I	Doz	Doz	Doz	Doz	Doz
⁶⁷ Ga	Doz	Doz	Doz	Doz	Doz
²⁰¹ Tl	Doz	Doz	Doz	Doz	Doz

3. Lineerite Testi

Bu test, doz kalibratörü okumasının μCi aralığından mCi aralığına kadar değişen kaynaklar için doğrusal olduğunu kanıtlamak için yapılmaktadır. Yüksek aktiviteli bir $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kaynağı (50-300 mCi), t_0 'da ve aktivite yaklaşık 30 uCi 'ye ulaşana kadar (her 30 dakikada bir ölçüm) önceden belirlenmiş zaman aralıklarında ölçülür. Bu 96 saate kadar sürebilir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ için bozunma faktörleri kullanılarak, t_0 'daki aktivite ve önceden belirlenmiş zamanlarda aktivitenin ne olması gerektiğini tahmin etmek için teorik hesaplama yapılarak beklenen aktivite hesaplanır. Beklenen ve ölçülen değerler kaydedilir. Cihazın doz kalibratörünün kullanılabilir aktivite aralığı boyunca doğrusal olup olmadığı grafik yardımıyla tespit edilir. Lineerite testi için örnek çizelge tablo gösterilmiştir.

Tablo 6: Lineerite testi için örnek çizelge

Zaman (saat)	Beklenen değer (mCi)	Ölçülen değer (mCi)
0	Hesaplanan	Ölçülen
1	Hesaplanan	Ölçülen
2	Hesaplanan	Ölçülen
3	Hesaplanan	Ölçülen

4. Geometri Testi

Kullanılan iyonizasyon odasının hacmine bağlı olarak, örnek hacmi veya ölçülen aktivitedeki değişimlerin saptanması amaç edinmiştir. Geometrik test cihazın kuruluşunda yapılır. Bu test, numune boyutu veya geometriden bağımsız olarak doğru okumaların elde edilebileceğini göstermek için yapılır. Bu nedenle, bu testi kullanılan her farklı flakonda (örn. 5 ml, 20 ml) ve kullanılan her farklı şırıngada (örn. 1 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml) gerçekleştirmek gereklidir. Örneğin, 10 ml'lik bir şırıngayı doğrusallık açısından test etmek için, önce 10 ml'lik bir şırıngaya 1.0 ml $^{99\text{m}}\text{Tc}$ konulur (aktivite 25 mCi). Aktivite daha sonra doz kalibratöründe ölçülür ve elde edilen değer kaydedilir. Aktivite daha sonra su ile 2.0 ml, 3.0 ml, 4.0 ml, 5.0 ml, vb. 10 ml'ye kadar seyreltilir. Bu noktaların her birinde bir okuma alınır ve değer kaydedilir. Daha sonra, numune geometrisinin doz kalibratör okuması üzerindeki etkisini belirlemek için veriler değerlendirilir. Şayet ölçüm miktarı hacmin belli bir değerinden sonraki artışlarda azalmaya başlarsa yani cihaz geometriye bağlıysa, üreticiye kalibratörün kabul testinde başarısız olduğu bildirilmeli ve yeni bir kalibratör istenmelidir (Demir, 2008; Robbins, 1984). Geometri testi için örnek çizelge tablo 7 gösterilmiştir.

Tablo 7: Geometri testi için örnek çizelge

Örnek Hacim (ml)	Aktivite (mCi)
0.5	Ölçülen
1	Ölçülen
1.5	Ölçülen
2	Ölçülen

Geiger-Muller (Gm) Cihazı Kalite Kontrol İşlemi

Nükleer tıpta en çok kullanılan radyasyon ölçüm cihazı Geiger-Müller cihazıdır. GM radyasyonun varlığını ve doz değerini veren bir ölçüm aletidir (Demir, 2008). İyonizasyon odası prensibine göre çalışan bu sistemin kalibrasyonu zaman içerisinde bozulabilir. Bu nedenle yılda bir kez kalibrasyonlarının yapılması gereklidir. Şekil 6'da radyasyon ölçüm cihazı gösterilmiştir.



Şekil 6: Radyasyon ölçüm cihazı

referans (<https://nuclearsupplies.co.nz/products/survey-meter-with-pancake-gm-probe-model-14c>)

GM sayaçlarının kalite kontrolü için en az 1 mCi'lik nokta kaynak kullanılır. Radyoaktif ilaç almış hastanın veya herhangi bir radyasyon kaynağının olmadığı alanda bir uca kaynak, diğer uca da GM cihazı yerleştirilir. 1 m'den başlamak kaydıyla uzaklık belli oranlarda azaltılarak tüm uzaklıklarda ölçüm alınır. Radyasyon şiddeti teorik hesaplama yöntemi ile bulunur. Teorik olarak hesaplanan ve GM cihazında ölçülen değerler logaritmik grafik kağıdına çizilir. Ölçülen değerler Y-eksenine hesaplanan değerler ise X-eksenine yerleştirilir. Noktalar birleştirilerek lineer eğri çizilir. Bu eğri cihazın kalibrasyon eğrisidir. Ölçülen değerler $\pm\%20$ aralığında olmalıdır. Gama ışını yayan nokta kaynak için 0.5 metrede doz hızı 1 metredekinin 4 katı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chakravarty, R., Ram, R., Dash, A., and Pillai, M.R. (2012). Preparation of clinical-scale $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ column generator using neutron activated low specific activity ^{99}Mo and nanocrystalline $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ as column matrix. *Nuclear medicine and biology*, 39(7), 916–922.
2. Cherry, S.R., Sorenson, J.A. and Phelps, M.E. (2003). *Physics in Nuclear Medicine*, Saunders, Pennsylvania.
3. Croft, J. and Lefuare, C. (2003). Overview of medical occupational exposure issues in the European countries. In: EAN. CIEMAT, Ed. *The 6th European Alara Workshop Proceedings*, Madrid.
4. Demir M, Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları, 2008.
5. Firestone, R.B. (1996). *Table of Isotopes CD-ROM*. John Wiley&Sons, New York.
6. Garnuszek, P., Pawlak, D., Maurin, M., Jankovic, D., Karczmarczyk, U. and Mikołajczak, R. (2012). Comparison of chromatographic methods for quality control of DMSA complexes with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{188}Re at (III) and (V) oxidation states. *Nuc Med Review*.15:2:95-100.
7. Graham, M.M. and Metter D.F. (2007). Evolution of nuclear medicine training: past, present, and future. *J Nuc Med*.48:2:257.
8. Hamilton, D. (2004). *Diagnostic Nuclear Medicine: A Physics Perspective*. Springer, Berlin.
9. Hoyer, A (1962). Determination of radiochemical purity of some radiochemicals and pharmaceuticals by paper chromatography, thin-layer chromatography and high voltage electrophoresis. *J Chromatography* 28:329.
10. International Atomic Energy Agency, IAEA. (2018). *Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals*. Vienna, Austria.
11. Jeon, Y.H., Cho, Y.H., Jung, J.H. and Choi, J.H. (2020). Quality control of radiochemical purity and safety of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate radiopharmaceuticals labeling. Volume 18, No 1 *International Journal of Radiation Research*. 18(1), 180-3.
12. Jabeen, A., Munir, M., Khalil, A., Masood, M. and Akhter, P. (2010). Occupational exposure from external radiation used in medical practices in Pakistan by film badge dosimetry. *Radiat. Prot. Dosim.* 140(4), 396–401.
13. Karasu, A. (2004). Radyofarmasötiklerin radyonüklidik kalite kontrolü. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

- 14.Kowalsky, R.J. and Falen, S.W. (2004). Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine. APhA, American Pharmacists Association.
- 15.Millar, A.M., O'Brien, L.M., Beattie, L.A. and Craig, F. (2010). An evaluation of paper chromatography for measuring the levels of radiochemical impurities in ^{99m}Tc medronate injection. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals: The Official J of the Int Iso Soc. 53:1:11-14.
- 16.Molavipordanjani, S. and Hosseinimehr, S.J. (2018). Fundamental concepts of radiopharmaceuticals quality controls. Pharm Biomed Res. 4(3): 1-8.
- 17.Olğar, T. Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü Ders Notları. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/202396/mod_resource/content/1/Ders_8_Radyoizotop%20%C3%9Cretimi.pdf.
- 18.Robbins, P.J. (1984). Chromatography of Technetium-99m Radiopharmaceuticals: A Practical Guide. New York: Society of Nuclear Medicine.
- 19.Robert, Y.L., William, C. and Simon, E. (1996). Quality Control Testing of Dose Calibrators. J Nuc/ Med Techno. 24:124-128.
- 20.Saha, G.B. (2004). Fundamentals of nuclear pharmacy. Springer.
- 21.Saha, G.B. (2018) Nuclear Pharmacy. In Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Springer. 185-202.
- 22.Saha, G.B. (1992). Quality control of radiopharmaceuticals. In Fundamentals of nuclear pharmacy, Springer.143-67.
- 23.Şahmaran, T., Atılğan, H.I., Nur, S., Şahutoğlu, G. ve Yalçın, H. (2022). An Evaluation of the Occupational External Radiation Exposure of Personnel in Nuclear Medicine Practices (2010–2020). Radiation Protection Dosimetry. 198(5), 274–280.
- 24.Troy, D.B, Hauber, M. (2005). Remington: The science and practice of pharmacy. 21st. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- 25.Theobald, A. (1994). Quality control of radiopharmaceuticals. Textbook of radiopharmacy: theory and practice, 2nd enlarged edn. Gordon and Breach, Philadelphia. 103-25.
- 26.Taşçı, C., Ülker, Ö., Ertay, T., Taner, M.S., Soylu, A., Berk, F., Erdoğan, S., Yürekli, Y., Aday, S. ve Ünak, P. (2003). Radyofarmasötikler için kalite kontrol yöntemleri kılavuzu. Turk J Nucl Med. 12:137-148.

27. Theobald, A. (1994). Quality control of radiopharmaceuticals. Textbook of radiopharmacy: theory and practice, 2nd enlarged edn. Gordon and Breach, Philadelphia. 103-25.
28. Vucina, J., Vuga, D. and Vukicevic-Nikolic N. (1995). Radiochemical purity of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. J Radl Nuc Chem. 199(2), 135-42.
29. Vimalnath, K, Shetty, P, Chakraborty, S, Das, T, Chirayil, V, Sarma H, et al., (2013). Practicality of production of ^{32}P by direct neutron activation for its utilization in bone pain palliation as $\text{Na}_3 [^{32}\text{P}] \text{PO}_4$. Can Bio and Radiopharmaceuticals. 28:5:423-28.
30. Wadsak, W and Mitterhauser, M. (2010). Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. Eur J Radiol. 73:461-9.
31. World Nuclear Association (2021). <https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>.
32. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/aaksoy/73029/02Kağıt,KolonveİnceTabakaKromatografisi.pdf>
33. <https://capintec.com/product/tec-control-aluminum-breakthru-kit>.
34. <https://nuclearsupplies.co.nz/products/survey-meter-with-pancake-gm-probe-model-14c>

13. Bölüm

Covid -19 Pandemi Döneminde Okul Çağı Çocuklarında Artan Ekran Kullanımı ve Ekrana Bakma Sendromu

Umut DAĞ¹

¹ *Dr. Öğr. Üyesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Göz Hastalıkları Kliniği

Aralık 2019'da Wuhan'da (Çin) ortaya çıkan ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 virüsü, sadece sağlık alanında değil, eğitim ekonomisi, tüketim alışkanlıkları gibi birçok noktada zorunlu değişikliklere neden olmuştur (1,2). Bu süreçten en çok etkilenen alanlardan biri de kuşkusuz eğitim ve öğretim olmuştur. Birçok ülkede eğitime ara verilmiş ve bu süreçte öğrencilerin eğitim hakkından mahrum kalmaması için uzaktan eğitime geçilmiştir. Uzaktan eğitim, diğer adıyla evden güvenli eğitim, öğrenciler için teknolojinin daha faydalı ve verimli kullanılması, eğitime zaman ve mekan gözetmeksizin erişim gibi avantajlara sahip olsa da eğitimde fırsat ve fırsat eşitsizliğine, öğretmen-öğrenci iletişiminin eksikliğine ve sürekli ekran maruziyetine neden olmaktadır. Uzaktan eğitim dışında evde daha fazla zaman geçirmek zorunda kalan ergenlerde pandemi döneminde sosyal medya ve video streaming servislerinin kullanımının da arttığı gösterilmiştir (3).

Semptom ve Bulgular

Günümüz teknolojisi birçok alanda hayatımızı kolaylaştırır da özellikle uzun süreli ve yanlış ekran kullanımı ile sağlığımızı tehdit etmeye başlamıştır. Başlıcaları artan obezite riski, uyku sorunları ve göz rahatsızlığıdır (4,5,6). Ekran bakma sendromu (EBS), Amerikan Optometrik Derneği tarafından yakın görüşü zorlayan faaliyetlerle ilgili, ekran (bilgisayar, tablet, telefon, vb) kullanımı sırasında yaşanan göz ve görme sorunları kompleksi olarak tanımlanmaktadır (7). Ekran bakma sendromu yanma, gözlerde sulanma, kızarıklık, yorgunluk, kuruluk, bulanık görme gibi etkilerin yanı sıra boyun, omuz ve sırt ağrısı gibi diğer ilişkili semptomlara neden olabilir (8). Ekran sabitlenmiş gözlerde siliyer cisim uzun süre kasılır, bu da bir süre sonra baş ağrısına ve göz ağrısına neden olur (9,10). Ancak ekran önünde göz kırpmaya refleksi azalır, bu da yaşların daha hızlı buharlaşmasına neden olur ve bir süre sonra yanma, batma, gözlerde kızarıklık ve göz yorgunluğu gibi kuru göz belirtileri ortaya çıkar (11).

Prevalans

Araştırmacılar, pandemi döneminde evlerin kapanmasıyla artan dijital ekran kullanımının göz sağlığına yönelik tehdidiyle de yakından ilgilendi. Mohan A ve arkadaşları, COVID - 19 salgını sırasında çevrimiçi eğitime katılan çocuklar arasında EBS prevalansını %50,23 olarak bildirdiler (12). Bahkir FA ve Grandee SS ise, COVID-19 pandemi döneminde 18 yaş üstü genel popülasyonda EBS prevalansını %90,42 (368/407) buldu (13). Pandemi öncesinde kuşkusuz ekran kullanımı yaygındı. Ancak COVID-19 salgını döneminde başta çocuklar olmak üzere hemen hemen tüm yaş gruplarında dijital alışkanlıklar değişmeye başladı.

Global Web Index tarafından Mart-Nisan aylarında 17 ülkede 16-64 yaş arası internet kullanıcıları arasında yapılan bir araştırmaya göre, insanların televizyon, dizüstü bilgisayar ve sosyal medya faaliyetleri başta olmak üzere dijital medya kullanımlarında önemli bir artış oldu (14). Salgın öncesi dönemde yapılan çalışmalarda EBS prevalansının %65 ile %95 arasında değiştiği bildirilmiştir (15,16-20). Bu çalışmaların genel olarak 18 yaş üstü öğrenci veya ofis çalışanı popülasyonu vardı. Ekran kullanımının 18 yaş altı bireylerde göz üzerindeki olumsuz etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıydı (21-23). Straker LM et al. yaptıkları çalışmada 5 yaşındaki Batı Avustralyalı çocuklarda bilgisayar kullanım oranının yüksek olduğunu ancak kas-iskelet sistemi ve görme sorunlarının yaygın olmadığını bildirmişlerdir (22). Ancak Kozeis N, çocuklarda akıllı telefon tabanlı video oyunlarının uzun süreli ve sürekli kullanımının görme sistemlerini olumsuz etkilediğini ve kuru göz sendromuna neden olabileceğini bildirmiştir (21). De - Hita - Cantalejo ve ark. 10-12 yaş arası 309 katılımcının 226'sının (%73,1) salgın öncesi dönemde hafif veya şiddetli EBS semptomları olduğunu bildirmiştir (23).

Risk Faktörleri

Zayıf aydınlatma, ekran parlaklığı, ekranın göz seviyesine göre konumu, görüş mesafesi gibi çevresel faktörler ile düzeltilmemiş kırma kusuru, okulomotor bozukluklar ve gözyaşı filmi anormallikleri gibi kullanıcıya ait bazı görme yetileri ile kadın cinsiyet risk faktörleri olarak belirtilmektedir (21,24). Kadın cinsiyeti; adet döngüsü ve hormonal değişikliklere dayalı birçok çalışmada kuru göz ve EBS için olası bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (9,20,25). Ayrıca uzun süreli ekran kullanımının astenopik şikayetlere neden olduğu bilinmektedir (9,25,26). Ancak EBS için en önemli risk faktörlerinden biri göz-ekran mesafesi olarak tanımlanmıştır (27,28). American Optometric Association tarafından önerilen göz-ekran mesafesi 20-28 inç arasındadır (29). Dijital ekranların yüksek enerjili mavi ışık yaydığı ve bu yüksek enerjili ışığın gözdeki siliyer kası gererek göz yorgunluğuna ve sirkadiyen ritim bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir (17). Dijital cihazın kendisine takılan mavi ışık filtrelerinin veya "mavi ışık filtreli gözlüklerin" EBS ile ilişkili sirkadiyen ritim bozukluklarının semptomlarını bir dereceye kadar kontrol edebildiği bildirilmiştir (30).

Tanı ve Tedavi

EBS tanı ve tedavi yöntemleri subjektif semptomlara bağlı olduğundan; farklı popülasyonlarda yapılan birçok çalışmada, öz-yönetim anketleri kullanılarak EBS prevalansı ve olası risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır (9,15,31). Günümüzde toplum temelli birçok çalışmada, özellikle tanı ve tedavide subjektif

semptomların önemli olduğu birçok hastalıkta prevalansı ve olası risk faktörlerini belirlemek için kendi kendine uygulanan anketler kullanılmaktadır (32-35). Bunun yanı sıra biyomikroskopik muayene ile kuru göz semptomları saptanabilir. Semptom ve bulguları gidermek için suni göz yaşları ve mavi ışık filtreli gözlük ya da ekran koruyucular önerilebilir.

REFERANSLAR

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Mar;2020];<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> 2020
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation summary. [Mar;2020];<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html> 2020
3. Fernandes B, Biswas UN, Tan-Mansukhani R , Alma Vallejo A , Essau CA. The impact of COVID-19 lockdown on internet use and escapism in adolescents. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes* 2020; 7: 59-65.
4. Kenney EL, Gortmaker SL. United States Adolescents' Television, Computer, Videogame, Smartphone, and Tablet Use: Associations with Sugary Drinks, Sleep, Physical Activity, and Obesity. *J Pediatr*. 2017;182:144-149.
5. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association Between Portable Screen-Based Media Device Access or Use and Sleep Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1202-1208.
6. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(3):253-62.
7. American Optometric Association, *Guide to the Clinical Aspects of Computer Vision Syndrome*, Association AO, St. Louis, MO, USA, 1995.
8. Gangamma MP, Poonam, Rajagopala M. A clinical study on “computer vision syndrome” and its management with Triphala eye drops and Saptamrita Lauha. *AYU* 2010; 31(2): 236–239.
9. Ranasinghe P, Wathurapatha W, Perera Y. Computer vision syndrome among computer office workers in a developing country: an evaluation of prevalence and risk factors. *BMC Research Notes*. 2016; 9: 150-158.
10. Munshi S, Varghese A, Dhar-Munshi S. Computer vision syndrome - A common cause of unexplained visual symptoms in the modern era. *Int J Clin Pract*. 2017;71(7), e12962.
11. Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G, Schlote T. Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241:914-20.
12. Mohan A, Sen P, Shah C, Jain E, Jain S. Prevalence and risk factor assessment of digital eye strain among children using online e-learning during the COVID-19 pandemic: Digital eye strain among kids (DESK study-1). *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 140-144.

13. Bahkir FA, Grandee SS. Impact of the COVID-19 lockdown on digital device-related ocular health. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(11):2378-2383.
14. Global Web Index's flagship report on the latest trends in social media. [May;2020].
<http://amai.org/covid19/descargas/SocialGlobalWebIndex.pdf>
15. Noreen K, Batool Z, Fatima T, Zamir T. Prevalence of computer vision syndrome and its associated risk factors among under graduate medical students. *Pakistan Journal of Ophthalmology*. 2016;32: 140–146.
16. Agbonlahor O. Prevalence and knowledge of Computer Vision Syndrome (CVS) among the Working Class Adults in F.C.T. Nigeria. *JNOA*. 2019; 21(1): 49 – 60.
17. Dessie A, Adane F, Nega A, Wami SD, Chercos DH. Computer Vision Syndrome and Associated Factors among Computer Users in Debre Tabor Town, Northwest Ethiopia. *J Environ Public Health*. 2018; 2018: 4107590.
18. Ahmed MM, Saad NE, Almelhelmy EM, Yousef FF. Computer Vision Syndrome and Associated Factors among Students of Faculty of Medicine, Cairo University. *Med. J. Cairo Univ* 2019; 87: 4877-4881.
19. Gondol BN, Areba AS, Kanno GG, Mamo TT. Prevalence of Visual and Posture Related Symptoms of Computer Vision Syndrome among Computer User Workers of Ethiopian Roads Authority. *J Environ Occup Health*. 2020; 10: 79-90.
20. Abudawood GA, Ashi HM, Almarzouki NK. Computer Vision Syndrome among Undergraduate Medical Students in King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 2789376.
21. Kozeis N. Impact of computer use on children's vision. *Hippokratia*. 2009;13: 230-31.
22. Straker LM, Pollock CM, Zubrick SR, Kurinczuk JJ. The Association Between Information and Communication Technology Exposure and Physical Activity, Musculoskeletal and Visual Symptoms and Socio-Economic Status in 5-Year-Olds. *Child Care Health Dev*. 2006; 32: 343-51.
23. De-Hita-Cantalejo C, García-Pérez A, Sánchez-González JM, Capote-Puente R, Sánchez-González MC. Accommodative and binocular disorders in preteens with computer vision syndrome: a cross-sectional study. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec 30. doi: 10.1111/nyas.14553.
24. Sowjanya Gowrisankaran A, Sheedy JE. Computer vision syndrome: A review. *Work* 2015; 52: 303-14.

25. Logaraj M, Madhupriya V, Hegde S. Computer vision syndrome and associated factors among medical and engineering students in Chennai. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4: 179-85.
26. Parihar JKS, Jain VK, Chaturvedi P, Kaushik J, Jain G, Parihar KS. Computer and visual display terminals (VDT) vision syndrome (CVDTS). *Med J Armed Forces India.* 2016; 72: 270-632.
27. Shantakumari N, Eldeeb R, Sreedharan J, Gopal K. Computer use and vision-related problems among university students in Ajman, United Arab Emirate. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4: 258-63.
28. Jaschinski-Kruza W. Eyestrain in VDU users: Viewing distance and the resting position of ocular muscles. *Hum Factors.* 1991;33: 69-83.
29. American Optometric Association, *Effects of Computer Use on Eye Health and Vision*, American Optometric Association, St. Louis, MO, USA, 1997, <https://www.aoa.org/Documents/optometrists/effects-of-computer-use.pdf>
30. Sheppard AL, Wolffsohn JS. Digital eye strain: Prevalence, measurement and amelioration. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018;3:e000146
31. 8. Assefa NL, Weldemichael DZ, Alemu HW, Anbesse DH. Prevalence and associated factors of Computer vision syndrome among bank workers in Gondar City, northwest Ethiopia. *Clinical Optometry.* 2017; 9: 67–76.
32. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea.* 1999;18: 408–411.
33. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med.* 1999;159:1359–1363.
34. Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Kazakbaeva GM, Zainullin RM, Salavatova VF, Gilmanshin TR, et al. Self-reported hearing loss in Russians: the population-based Ural Eye and Medical Study. *BMJ Open.* 2019; 9: e024644.
35. Keel S, Foreman J, Xie J, van Wijngaarden P, Taylor HR, Dirani M. The Prevalence of Self-Reported Diabetes in the Australian National Eye Health Survey. *PLoS One.* 2017; 12: e0169211.

14. Bölüm

Diş Hekimliğinde Sık Kullanılan Lokal Anestezik Maddeler

Volkan KAPLAN¹

¹ 1 Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D.,
vkaplan@nku.edu.tr Orcid: 0000-0002-7605-1125

Giriş

Lokal anestezi maddeleri; vazokonstriktörlü veya vazokonstriktörsüz olarak diş çekimi gibi dental işlemler yapılmadan önce vücudun küçük bir bölümünü geçici olarak uyuşturarak ve intraoperatif ve postoperatif ağrıyı önlemek amacıyla kullanılan bir ilaçlardır. Hasta ve diş hekimleri için konfor sağlar. Lokal anestezi maddeleri, genel anesteziden farklı olarak insanların uykuya dalmasına neden olmaz (Becker and Reed, 2012a; Senes ve ark., 2015; Laskin ve Carrico, 2019).

Malamed lokal anestezi maddeleri, çoğu işlemde kullanıldıkları için diş hekimliğinde en önemli ilaçlar olarak nitelendirmiştir (Malamed, 2006). Lokal anestezi ile intraoperatif ağrı kontrolü diş hekimliğinde klinik uygulamanın ayrılmaz bir parçası olduğundan tüm diş hekimleri lokal anestezi maddeleri konusunda uzmanlığa sahip olmalıdır (Haas ve Lennon, 1995; Haas, 2002).

Tıpta ve diş hekimliğinde kullanılan lokal anestezi maddelerin yapısal olarak belirli temel ortak özellikleri vardır. Bunlar, bir karbon zincirine bir amid veya ester bağı ile birleştirilen bir lipofilik grubu içerir ve bu da bir hidrofilik gruba birleştirilir. Bu bağlara göre de amidler ve esterler olarak 2 sınıfa ayrılırlar (Haas, 2002; Halling ve ark., 2021). Lokal anesteziklerden ester tipi olanların aksine amid tipinin daha düşük alerjik reaksiyon insidansı vardır (Malamed, 1973). Diş hekimliğinde düzenli olarak kullanılan lokal anesteziklerin büyük çoğunluğu lidokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, prilokain ve artikain gibi amidlerdir (Mehra ve ark., 1998; Decloux ve Ouanounou, 2021).

Sinir yoluyla ağrı iletimi sodyum (Na⁺) ve potasyum (K⁺) iyonlarının sinir hücresi zarı boyunca hareketi sonucu oluşan depolarizasyon sayesinde oluşur (Fonseca, 2018). Lokal anestezi maddeleri, sinir uçlarında uyarımın baskılanması ve periferik sinirlerde iletim sürecinin inhibisyonu ile vücut bölgesinde duyu kaybı sağlamaktadır. LA, iyon kanallarının sodyuma geçirgenliğini azaltarak ve dolayısıyla depolarizasyon oranını azaltarak etkisini gösterir (Walker ve ark., 2015; Mundiya ve Woodbine, 2021).

Lokal anesteziklerin en önemli özellikleri tahriş edici olmaması ve sinir yapılarında kalıcı değişikliklere yol açabilecek nörotoksik etkilerinin olmamasıdır. Ayrıca, sistemik toksisiteyi düşük olmalıdır. Başlangıç süreleri kısa, anestezi süreleri uzun olmalıdır. Lokal anestezi süresi, prosedürün uzunluğuna bağlı olarak seçilen ilaca ve uygulamanın doğruluğuna bağlıdır. Uygulanan anestezi solüsyon hedeflenen sinire yakın ise anestezi derinliği ve süresi artar (Mehra ve ark., 1998; Decloux ve Ouanounou, 2021). Lokal anesteziklerin etki sürelerine genel olarak bakıldığında blok anesteziler infiltrasyonlardan daha uzun sürer ve yumuşak doku anestezisi pulpal

anesteziden daha uzun sürer. (Yagiela, 1998; Haas, 2002; Yagiela, 2002; Malamed, 2013; Walker ve ark., 2015; Mundiya ve Woodbine, 2021).

Santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem, lokal anesteziklerin artan plazma seviyelerine en duyarlı sistemlerdir. Lokal anesteziklerin SSS etkileri, SSS depresyonu olarak görülebilir. Lokal anestezikler kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve bifazik reaksiyonlar ile nöbetlere neden olabilir. SSS depresyonu da solunum durmasına neden olabilir. Kardiyovasküler sistemde, lokal anestezikler miyokardın elektriksel uyarılabilirliğini azaltabilir, bu da iletim hızında azalmaya ve dolayısıyla kasılma kuvvetinde bir azalmaya neden olabilir. Lokal anesteziklerin kan seviyeleri biyotransformasyona, dağılıma ve alım hızına bağlıdır (Hersh ve Condouris, 1987). Başlangıçta lokal anestezik plazma seviyesi arttıkça vazodilatasyon görülür; bunu miyokard depresyonu ve kan basıncında düşme izler. SSS depresyonu, kardiyovasküler sistem depresyonundan önce görülür (Boyce ve ark., 2017).

Amid tipi lokal anesteziklerin önerilen maksimum dozları; hastanın cinsiyetine, yaşına, kilosuna ve tıbbi durumuna göre değişebilir. Amid tipi lokal anestezik ajanların uygulanması genellikle güvenlidir; bununla birlikte, kasıtsız aşırı dozlar ölümcül olabilen toksik etkilere neden olabilir. Bu, doğru dozların sağlanmasındaki hatalar, hasta ağırlığının tahmin edilmesindeki hatalar ve belirli hesaplamaların doğru yapılmasındaki zorluklar nedeniyle ortaya çıkabilir. Lokal anestezik doz aşımının klinik belirtileri ve semptomları: bulanık görme, baş dönmesi, baş ağrısı, kulaklarda çınlama, oryantasyon bozukluğu, kızarma, dilde ve perioral bölgede uyuşma ve muhtemelen bilinç kaybıdır. Tablo 1 vazokonstriktörlü ve vazokonstriktörsüz LA'nın kabul edilebilir maksimum dozlarını göstermektedir (Mehra ve ark., 1998; Becker ve Reed, 2012a; American Academy of Pediatric Dentistry, 2015; Walker ve ark., 2015; Boyce ve ark., 2016; Decloux ve Ouanounou, 2021).

Tablo 1. Sık kullanılan lokal anesteziklerin kabul edilebilir maksimum dozları

Lokal anestezikler	Mevcut konsantrasyon (%)	Tavsiye edilen maksimum toplam doz (mg/kg)				Tavsiye edilen maksimum toplam doz (mg)	
		Vazokonstriktörsüz		Vazokonstriktörlü		Yetişkin	Çocuk
		Yetişkin	Çocuk	Yetişkin	Çocuk		
Lidokain	2,0	-	4,4	7,0	4,4	500	300
Mepivakain	2,0	-	4,4	6,6	4,4	400	300
	3,0	6,6	4,4	-	4,4		
Bupivakain	0,5	-	-	2,0	1,3	175	90
Etidokain	1,5	4,5	-	6,5	-	400	300
Prilokain	4,0	8,8	6,0	8,8	6,0	600	400
Artikain	4,0	-	-	7,0	7,0	500	500

‰: yüzde, mg: miligram, kg: kilogram, -: kullanılmamaktadır

Amid lokal anestezikler karaciğerde metabolize olur ve para-aminobenzoik asit (PABA) oluşmaz. Karaciğer fonksiyonu normal sınırlarda değilse, amidlerin yarı ömrü artar. Amidlerin birincil boşaltım organı böbreklerdir. Böbrek patolojisi olan hastalarda hesaplanan maksimum ilaç dozu azaltılmalıdır (Malamed, 2013; Walker ve ark., 2015; Mundiya ve Woodbine, 2021).

Lokal anesteziklerde vazokonstriktörlerin rolü, enjeksiyon bölgesindeki kan damarlarını daraltmaktır. Bu sayede, kan dolaşımında lokal anesteziklerin emilim oranını azalır. Böylece de LA daha uzun süre etki gösterir ve daha düşük toksisite riski olur (Sisk, 1992).

Epinefrin, lokal anestezikler ile kullanılan yaygın bir vazokonstriktördür. Epinefrinin avantajları, uygulanan lokal anesteziğin kan seviyesini düşürmesi, lokal anestezi süresini uzatması ve kan kaybını azaltmasıdır (American Academy of Pediatric Dentistry, 2015). Genellikle, kan damarı genişlemesini dengelemek

için lokal anestezi solüsyonlara 1: 100.000 veya 1: 200.000 oranında epinefrin eklenir (Saatchi, 2016; Malamed, 2019). Sağlıklı hastalar için maksimum epinefrin dozu 0,2 mg iken kalp hastaları için 0,04 mg'dır. Epinefrinli lokal anestezi; maksimum dozdan fazla uygulanırsa sistolik kan basıncında yükselme, kalp hızında artış, anormal ritim ve iletim görülebilir. Bu, ritim bozukluklarına ve kalp durmasına neden olabilir. Epinefrin içeren lokal anesteziye bisüfit koruyucular eklenir. Hastalarda alerjik reaksiyon varsa bisüfitlerden oluşabilir. Lokal anestezi alerjisi öyküsü olan hastalarda epinefrinsiz lokal anestezi uygulanması düşünülmelidir (American Academy of Pediatric Dentistry, 2015).

Levonordefrin, epinefrin yerine kullanılan bir izomerdir ve tamamen sentetiktir. Hemostazın yoğunluğu epinefrinden daha düşüktür. Levonordefrinin; epinefrine kıyasla kardiyak yan etkiler üretme olasılığı daha düşüktür (Turk, 2013; Boyce ve ark., 2016).

Lokal anesteziklerin etki başlangıcı ve süresi, Tablo 2'de özetlendiği gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Hass, 2002).

Tablo 2: Lokal anesteziklerin başlangıç ve etki süresini etkileyen faktörler

Doku pH'sı
İlacın pKa'sı
İğne ucundan sinire difüzyon zamanı
Sinirden difüzyon zamanı
Sinir morfolojisi
İlaç konsantrasyonu
İlacın lipid çözünürlüğü

Başlangıcı etkileyen en önemli faktörler dokunun pH'ı ve ilacın pKa'sıdır. Enfeksiyon bölgelerinde pH düşebilir, bu da başlangıcın gecikmesine ve hatta önlenmesine neden olur. Klinik olarak, biraz daha yüksek bir pKa'ya sahip olan ve dolayısıyla daha yavaş bir etki başlangıcına sahip olan bupivakain dışında, amidler arasında pKa'da önemli bir fark yoktur. Lokal anestezi birikiminin sinire yakınlığı da bir faktör olabilir. Sinir morfolojisi, nispeten ince ağrı liflerinin genellikle kolayca uyuşturulması açısından bir faktördür. Sınırlar dahilinde, daha

yüksek konsantrasyon ve daha yüksek lipid çözünürlüğü, başlangıcı küçük bir dereceye kadar hızlandırır (Hass, 2002).

Etki süresi, ilacın sodyum kanallarını bloke etmek için sinirde kalabileceği süreye bağlıdır. Lokal anestezikler vazodilatasyona neden olarak etki bölgesinden hızlı difüzyona neden olur ve bu ilaçlar tek başına verildiğinde intraoral olarak çok kısa etki süresi ile sonuçlanır. Bu difüzyon, genellikle epinefrin olan bir vazokonstriktör ilavesiyle azaltılabilir. Bupivakain, mandibular dişlerin hem arklarında hem de pulpasındaki yumuşak doku için uzun süreli anestezi sağlaması bakımından benzersizdir (Hass, 2002).

Anestezide etkinlik (reanestezi ihtiyacının azalması), başlangıç süresi ve anestezi etkisinin süresi; lokal anestezikler ile ilgili (örneğin, lipo-çözünürlük, LA konsantrasyonu ve vazokonstriktör miktarı), hastayla ilgili (örneğin doku pH'sı, kan akışı ve anatomik varyasyonlar) ve anesteziyi yapan hekimin deneyimine ve anestezi tekniği seçimi gibi faktörlere bağlı olabilir (Hass, 2002; George ve ark., 2018).

Lidokain, antidisritmik ve lokal amino amid bazlı bir anesteziktir ve yaklaşık %90'ı karaciğerde metabolize olurken %10'u orijinal formunda atılır (Calatayud ve Gonzalez, 2003; Klinitz, 2009; Rahimi ve ark., 2018). Diğer LA ajanlarına kıyasla üstün güvenlik profili nedeniyle çok sık kullanılır ve diğer anestezik ajanların güvenilirliğini ve etkinliği karşılaştırmak için altın standart olarak kabul edilir. Adjuvan analjezik olarak akut ve kronik ağrıyı tedavi etmek için de kullanılabilir (Taverna ve ark., 2002; Klinitz, 2009; Alam ve ark., 2016; Oliver ve ark., 2016). Küçük bir ameliyat veya biyopsiler, küçük eksizyonlar veya diş ameliyatı gibi invaziv prosedürlerden sonra ağrıyı hafifletmek için yaygın olarak kullanılır. Lidokain farklı şekillerde, yani enjeksiyon, inhalasyon veya aynı hastalara anestezi sağlamak için topikal bir ajan olarak kullanılabilir. Lidokain, amid bazlı LA'ya karşı doğrulanmış alerjik aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (To ve ark., 2014; Fonseca, 2018). Lidokain vazodilatördür ve vücut tarafından kısa sürede emilir. Bu nedenle, ilaç emilimini geciktirmek için yerel bir daraltıcı eklenir. Lidokain diş hekimliğinde en sık kullanılan lokal anesteziktir ve akut miyokard enfarktüsünde ve çeşitli hızlı ventriküler aritmilerde yaygın olarak kullanılır (Wang ve ark., 2021). Bölgesel anestezi sırasında, lidokainin yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu (öncelikle boyuna), hipotansiyon, atriyoventriküler kalp bloğu, idioventriküler ritimler ve genellikle LA'nın toksisitesinin ilk belirtileri olan ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden aritmiler gibi ciddi kardiyotoksititeye neden olabilir (Bahar ve Yoon, 2021). Diyabet veya tiroid hastalıkları olan hastalarda çeşitli advers ilaç reaksiyonları da meydana gelebilir (Braun ve ark., 1995; Chew ve ark., 2001). Çoğu kadın doğum uzmanı, B kategorisi ilaç olarak sınıflandırıldığı için

hastalarında lidokain uygulamalarını tercih etmektedir. Pediyatrik popülasyonda klinisyen, lidokain için dikkate alınması gereken maksimum doz olan 4 mg/kg epinefrinsiz olduğundan haberdar olmalıdır (Boyce ve ark., 2016).

Artikain, diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan orta etkili bir aminoamid tipi LA'dır (Kämmerer ve ark., 2017). Kimyasal yapısı, lipo-çözünürlüğünü artıran ve dolayısıyla hücre zarlarına nüfuz etme kapasitesini artıran bir tiyofen halkası içerdiği için diğer aminoamid tipi LA'lerden farklıdır. Artikainin (%4) anestezi başlama süresi; %2 lidokain, %0,5 bupivakain ve %4 lidokaine göre yaklaşık 30 sn-2 dk arasında kısadır (Malamed ve ark., 2005; Becker ve Reed, 2012a; Kämmerer ve ark., 2017; Santos-Sanz ve ark., 2020). Artikain karaciğerde metabolize edilir ve kanda toksik olmayan ve inaktif metabolit olan artikainik aside parçalanır (Walker ve ark., 2015; Wang ve ark., 2021).

Prilokain de bir amid lokal anesteziktir. Prilokain, lidokaine benzer bir benzen halkası içerir (Boyce ve ark., 2016). Prilokain, diğer amid lokal anestezikler arasında en zayıf vazodilatördür. Adrenaline karşı kontrendikasyonları olan hastalarda prilokain kullanılabilir (Gazal, 2020). Prilokainin pKa'sı 7.7'dir ve anestezi sürecini hızlandırmak için vücutta daha fazla yüksüz baz molekülü olduğunu gösterir. Prilokain karaciğer, böbrek ve akciğerlerde metabolize edilir. Metabolizmanın ilk aşaması böbrek ve akciğerlerde gerçekleşir. Birinci aşamadaki metabolitler karaciğerde parçalanabilir (Torres-Lagares ve ark., 2012). Bu nedenle prilokain daha hızlı metabolize olur ve toksik seviyelere ulaşma olasılığı daha düşüktür. Prilokain kullanırken duyarlı hastalarda methemoglobin geliştirme riski vardır (genellikle 8 mg/kg gerektirir). Gerekirse intravenöz metilen mavisi (1 ila 2 mg/kg) verilerek tedavi edilir (Kreutz ve Kinni, 1983; Fonseca, 2018). 1:200.000 epinefrin ile %4 prilokain ve yalnızca %4 prilokain seçenekleri mevcuttur. Epinefrin içeren formülasyon, 1:100.000 epinefrinli %2 lidokaine benzer anestezik özelliklere sahiptir. %4 prilokain düz formülasyonu biraz daha kısa bir cerrahi anestezi süresi sağlar (Wahl ve ark., 2001).

Mepivakain 1957'de piyasaya sürülen, orta süreli bir amino amid lokal anesteziktir. Farmakolojik özellikleri lidokaininkine benzer. Mepivakainin yanı sıra prilokain de lidokainden daha az vazodilatör aktiviteye sahiptir. Mepivakainin pKa'sı lidokainden daha düşüktür, bu nedenle mepivakainin hızlı etkisi ve uzun süreli etkisi vardır (Malamed, 2014; Saatchi ve ark., 2016). Vazokonstriktör yokluğunda %3 mepivakain solüsyonları, 20 ila 55 dakika aralığında pulpal anestezik süreler üretebilir, bu da mepivakaini epinefrini tolere edemeyen hastalar için ideal kılar. Mepivakain karaciğerde tamamen metabolize olur. Mepivakain, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda tercih edilen bir lokal anestezik olarak kabul edilmiştir (Visconti ve ark., 2016; Fonseca, 2018).

Bupivakain, son yıllarda daha sık kullanılan ve uzun etkili olan amid grubu lokal anesteziiktir. 1983 yılında tanıtılmıştır. Karaciğerde metabolize olur ve böbreklerden atılır. Anesteziik etkisi 6-10 dakikada başlar. Lidokain ve mepivakain ile karşılaştırıldığında daha uzun sürede etkisi başlar. Lidokainden daha fazla, prokainden ise daha az vazodilatasyon yapar (Moore ve ark., 2006; Boyce ve ark, 2016). Bupivakain, epinefrin ilavesiyle daha da uzatılabilen uzun süreli anestezi ve analjezi oluşturur. Lidokainden önemli ölçüde daha fazla kardiyotoksiktir. Bupivakain, enjeksiyon sırasında daha ağırlı ajanlardan biri olarak görölmektedir Morris ve ark., 1987; Wahl ve ark., 2001; Wahl ve ark., 2002).

Etidokain amid grubu lokal anesteziiktir. Karaciğerde metabolize olur ve böbreklerden atılır. Anesteziik etkisi 3 dakika içerisinde başlar. Lidokain ve mepivakain ile karşılaştırıldığında daha uzun sürede etkisi başlar. Lidokainden daha fazla, prokainden ise daha az vazodilatasyon yapar (Boyce ve ark, 2016).

Ropivakain, diğerlerine göre yeni bir lokal amid anesteziiktir ve 1996'da klinik kullanıma girmiştir. Markham ve Faulds, 1996). Ropivakain yapı olarak bupivakaine benzer. Bupivakain yerine Ropivakain'in kullanılması, aynı anesteziik etkinlikle daha geniş bir güvenlik marjı sağlar (Moller ve Covino, 1990; Alahuhta ve ark., 1995; Polley ve ark., 1999). Düşük toksisite, uzun etki süresi ve motor fonksiyondan çok ağrı iletiminden sorumlu sinir lifleri için seçicilik gibi olumlu nitelikleri nedeniyle, Ropivakain şimdiye kadar cerrahi, jinekoloji ve obstetrikte başarılı bir şekilde kullanılmıştır, ancak şu anda diş hekimleri için mevcut değildir (Marsh ve Hardy, 1991; Alahuhta ve ark., 1995; Doss ve ark., 1999).

Özel Hasta Popölasyonları

Hamile ve emziren hastalar

Diş hekimliğinde kullanılan lokal anesteziikler ve vazokonstriktörler gebe veya emziren hastaya güvenle uygulanabilir (Tablo 3) (Haas ve ark., 1991; Haas ve ark., 2000). Ancak intravasküler enjeksiyon olasılığını en aza indirmek için her zaman aspirasyon yapılmalıdır. Bu ajanların kullanımı kesin tedaviyi mümkün kılar ve bu da sistemik analjeziklerin ve antibiyotiklerin uzun süreli kullanımından kaçınmayı sağlayabilir. Lidokain ve prilokain, en iyi Gıda ve İlaç İdaresi sıralamasına sahiptir (Tablo 3). Lidokain, toplam dozu en aza indirmeyi kolaylaştıran düşük konsantrasyonlu bir formölasyona sahip olduğu için tercih edilebilir. Topikal preparatlar için lidokain ayrıca en güvenli dereceye sahiptir. Belirgin hipotansiyonu yönetmek için kullanılan yüksek doz vazokonstriktörler hamile hastalar için bir endişe olsa da diş hekimliği için lokal anesteziik formölasyonlarında kullanılan epinefrin dozları o kadar düşüktür ki uterus kan

akışını önemli ölçüde etkilemeleri olası değildir. Dental anestezi kartuşlarda bulunan konsantrasyonlarda epinefrin veya levonordefrin'in faydaları, kullanımlarını haklı çıkarmaktadır (Haas, 2002).

Tablo 3. Hamilelikte kullanılan lokal anestezi

İlaç	FDA sınıflaması
<i>Lokal anestezi</i>	
<i>(enjekte edilebilir)</i>	
Lidokain	B
Prilocain	B
Artikain	C
Mepivakain	C
Bupivakain	C
<i>Vazokonstriktörler</i>	
Epinefrin (1:200000 veya 1:100000)	C (yüksek dozlarda)
Levonordefrin (1:20000)	Derecelendirilmemiş

FDA: Amerika Birleşik Devletleri yemek ve ilaç idaresi

Çocuk hastalar

Çocuk hastalarda ana endişe, aşırı doz verilebilmesinin kolaylığıdır. Bir çocuğa lokal anestezi uygulamadan önce, diş hekimi çocuğun kilosunu belirlemeli ve yanlışlıkla aşırı dozun önlenmesine yardımcı olmak için maksimum dozu hesaplamalıdır. Tablo 4'te gösterilen hesaplamalar, küçük bir çocuğun doz aşımının ne kadar kolay olduğunu göstermektedir. Toksikite ile ilgili endişeler göz önüne alındığında, düşük konsantrasyonlu bir çözeltinin seçilmesi ihtiyatlı görünmektedir. Çocuk diş hekimliğinde rutin kullanılan başlıca lokal anestezi lidokain ve artikaindir (Malamed, 2004a; Malamed, 2004b). Son yıllarda artikain kullanımı daha popüler hale gelmiştir (Malamed ve ark., 2000). Yapılan bir incelemede; irreversible pulpitisli molar dişlerin kanal tedavisinde 1:100.000 adrenalinli %4 artikainin, anestezi sağlamada 1:100.000 adrenalinli %2 lidokainden üstün olduğu gösterilmiştir (George ve ark., 2018). Tablo 4, pediatrik diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan lokal anestezi listesi, sırasıyla 20 kg ve 30 kg ağırlığındaki beş yaşında ve on yaşında bir çocuk için önerilen maksimum dozlarıyla birlikte göstermektedir (Sahar ve ark., 2020).

Bupivakain de uzun süreli yumuşak doku anestezi nedeniyle çocuklarda kullanılabilir (Hersh ve ark., 1995).

Tablo 4. Çocuklarda yaş ve kiloya göre maksimum doz hesaplamaları

Anestezik	mg/ml	mg/1,8 ml ampul	Maksimum doz (mg/kg)	5 yaşında (ortalama 20 kg) çocuk için maksimum doz	10yaşında (ortalama 20 kg) çocuk için maksimum doz
Lidokain (%2) ile 1:80000 adrenalin	20	36	4,4	2	3
Artikain (%4) ile 1:100000 adrenalin	40	72	7	1,6	2,4

Genç ve yaşlı hastalar

Genç ve yaşlı yetişkinler arasında lokal anesteziyelere verilen yanıtta önemli bir fark yoktur. Bu nedenle her blok için gereken dozlar hastanın yaşı ne olursa olsun aynıdır. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda sıklıkla karaciğer fonksiyonunda bir miktar bozulma olabileceği için, önerilen maksimum dozlara yaklaşmamak daha tedbirli bir davranış olabilir. Vazokonstriktörlere verilen yanıtlar yaşlı hastalarda önemli ölçüde farklı olarak düşünülmemelidir, ancak açık kalp hastalığı öyküsü olmasa bile bir dereceye kadar kardiyovasküler semptom beklenebilir. Bu nedenle epinefrin dozunun azaltılması daha uygun olabilir (Haas, 2002).

Yukarıdaki bilgilere ek olarak astım öyküsü veya sülfite alerjisi olan hastalarda artikainin bronkospazma yol açtığına dair raporlar vardır (Kamchaisatian ve ark., 2014).

Amid Grubu Lokal Anesteziklerle Yapılan Bazı Çalışmalar ve Sonuçları

Diş hekimliği pratiğinde en sık kullanılan ve klinik güvenliği test edilmiş ve kanıtlanmış olan anestezikler amid grubu anesteziklerdir (Colombini ve ark., 2006; Brockmann, 2014; Allegretti ve ark., 2016; Aggarwal ve ark., 2019; Nagendrababu ve ark., 2019). Kullanılan ilaç hacminin ve anestezik etkinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ağrı yönetiminde daha fazla ilaç kullanımı ile daha fazla anestezik etkinlik arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Abazarpour ve ark., 2015). Anestezik kullanarak hemodinamik parametrelerdeki değişiklikleri değerlendiren yazarlar, daha düşük hacim ve vazokonstriktör konsantrasyonu

kullanıldığında anesteziğin daha fazla güvenli olduğunu tespit etmişlerdir (Karm ve ark., 2017).

Dental lokal anestezide kullanılan amidler arasında artikain yoğun bir şekilde araştırılmıştır (Brandt ve ark., 2011; Meechan, 2011; Leith ve ark., 2012; Badr ve Nps; 2018). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, %4 artikainin %2 lidokain ve %2 mepivakainden daha uzun; ancak %0,5 bupivakainden daha kısa anestezi süresine sahip olduğu ortaya koyulmuştur (Santos-Sanz ve ark., 2020).

Yapılan başka bir meta analiz çalışmasında araştırmacılar, %4'lük articainin en etkili lokal anestezi; lidokainin ise en güvenli lokal anestezi olduğunu (araştırmadaki diğer lokal anesteziğin olan bupivakain, artikain, etidokain, prilokain, ropivakain, mepivakainin de güvenli kullanılabileceğini belirterek) tespit etmişlerdir Camps-Font ve ark., 2020).

Diş hekimliğinde farklı lokal anesteziğin farklı ülkelerde kullanımına ilişkin yüzde oranlarını içeren çok fazla çalışma yoktur. Bu çalışmaların bazıları, diş hekimlerinin kendi bildirdikleri retrospektif anketlere göre yapılmıştır (Corbett ve ark., 2005; Kirova ve ark., 2005; Van der Auwera ve ark., 2007; Gaffen ve Haas, 2009a; Sambrook ve Goss, 2011; Yapp ve ark., 2012). Artikain ve lidokain uluslararası diş hekimliğinde çok popülerken, prilokain ve mepivakain az popüler lokal anesteziğin ajanlarıdır (Becker ve Reed, 2012b).

Lidokain ve artikainin aksine, mepivakainin vazodilatör özelliği çok azdır veya hiç yoktur (Becker ve Reed, 2012b). Bu nedenle, mepivakain vazokonstriktör kullanılmaması gereken hastalar için hala tercih edilen bir lokal anesteziğdir (Daublander ve ark., 1997). Prilokain ise klinik olarak semptomatik methemoglobinemiye neden olabilir ve 6 aylıktan küçük çocuklarda, hamile kadınlarda veya diğer oksitleyici ilaçları alan hastalarda kullanılmamalıdır (Becker ve Reed, 2012b).

Bazı araştırmacılar, lidokain veya prilokaine kıyasla artikainin daha yüksek potansiyel nörotoksitesiye neden olduğunu belirtmektedirler (Pogrel, 2007; Gaffen ve Haas, 2009b; Hillerup ve ark., 2011; Stirrup ve Crean, 2019). Yapılan bir sistematik derlemeye dahil edilen makaleler, daha yüksek konsantrasyonlu %4 artikainin %2'den daha fazla sinir hasarına neden olduğuna dair kesin bir kanıt sunmamaktadır (Stirrup ve Crean, 2019). İlginç bir şekilde, randomize çift kör bir çalışmada, artikain konsantrasyonunu %4'ten %2'ye düşürmek, anesteziğin etkinin başlangıcını etkilemezken yumuşak doku anestezisinin süresi yaklaşık yarım saat kısaldığı bulunmuştur (Hintze ve Paessler, 2006).

Cerrahi olmayan parestezilerin retrospektif bir incelemesinde, prilokain ve artikain için gözlenen parestezi sıklıkları beklenenden önemli ölçüde daha yüksektir (Gaffen ve Haas, 2009a). Lingual sinir, inferior alveolar sinirden daha sık etkilenmiştir. Pogrel, satış oranı ile parestezi oranı karşılaştırıldığında

prilokainin neden olduğu sinir hasarı insidansının daha yüksek olduğunu bulmuştur; diğer bir çalışmada ise artikain ile daha fazla sinir yaralanması ilişkilendirilmiştir (Pogrel, 2007; Hillerup ve ark., 2011).

Daha az tahriş edici anestezi ajan (lidokain veya prilokain) ve ardından anestezi uygulanmış dokuya bupivakain uygulamak postoperatif dönemde iyi bir analjezi sağlayabilir. Böyle bir strateji en çok sinir blokajlarını takiben etkilidir; infiltrasyon sonrasında pulpal anestezi için daha kısa süre beklenmelidir (Becker ve Reed, 2012a).

Inferior alveolar blok için artikainin lidokain üzerindeki üstünlüğüne ilişkin anekdotal iddialara rağmen, yayınlanmış çalışmalar: özellikle dişler semptomatik olduğunda, çok az fark bulunmuştur. Bununla birlikte, mandibula infiltrasyonu için, artikain açıkça üstündür ve mental sinirin yakınına enjekte edilmediği sürece nöral toksisite riski taşımaz. (Robertson ve ark., 2007; Abdulwahab ve ark., 2009; Brandt ve ark., 2011).

Sonuç olarak, bütün diş hekimleri kullandıkları anestezi maddelerin tümü hakkında ayrıntılı bilgilere sahip olmalı ve kullandıkları anestezi maddeler hakkındaki güncellemeleri de takip etmelidirler.

Kaynaklar:

1. Abazarpour R, Parirokh M, Nakhaee N, Abbott PV. A Comparison of Different Volumes of Articaine for Inferior Alveolar Nerve Block for Molar Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis. *J Endod.* 2015;41:1408-11.
2. Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, et al. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:1018-1024.
3. Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S. Efficacy of Articaine Versus Lidocaine Administered as Supplementary Intraligamentary Injection after a Failed Inferior Alveolar Nerve Block: A Randomized Double-blind Study. *J Endod.* 2019;45:1-5.
4. Alahuhta S et al. *Anesthesiology.* 1995 83:23. [PMID: 7605013].
5. Alam M, Schaeffer MR, Geisler A, Poon E, Fosko SW, Srivastava D. Safety of Local Intracutaneous Lidocaine Anesthesia Used by Dermatologic Surgeons for Skin Cancer Excision and Postcancer Reconstruction: Quantification of Standard Injection Volumes and Adverse Event Rates. *Dermatol. Surg.* 2016, 42, 1320–1324.
6. Allegretti CE, Sampaio RM, Horliana AC, Armonia PL, Rocha RG, Tortamano IP. Anesthetic Efficacy in Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. *Braz Dent J.* 2016;27:381-6.
7. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Use of Local Anesthesia for Pediatric Dental Patients. 2015. Available online: <http://medi-guide.meditool.cn/ympdf/CD7A58CE-236E-48EE-90E6-D7AA882DDC0A.pdf>. (accessed on 22 January 2022).
8. Badr N, Aps J. Efficacy of dental local anesthetics: a review. *J Dent Anesth Pain Med.* 2018;18:319–332.
9. Bahar E, Yoon H. *Medicina* 2021, 57, 782. <https://doi.org/10.3390/medicina57080782>.
- 10.^aBecker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59:90–101.
- 11.^bBecker DE, Reed KL. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. *Anesth. Prog.* 2006, 53, 98–109.
12. Boyce RA, Kirpalani T, Mohan N. Updates of topical and local anesthesia agents. *Dent Clin North Am.* 2016 Apr;60(2):445-71.
13. Brandt RG, Anderson PF, McDonald NJ, Sohn W, Peters MC. The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142:493–504.

14. Brockmann WG. Mepivacaine: a closer look at its properties and current utility. *Gen Dent*. 2014;62:70-5.
15. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003, 98, 1503–1508.
16. Camps-Font O, Figueiredo R, Sánchez-Torres A , Clé-Ovejero A, Coulthard P, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Which is the most suitable local anaesthetic when inferior nerve blocks are used for impacted mandibular third molar extraction? A network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Nov;49(11):1497-1507.
17. Chew J, Zamudio-Hernandez S, Chambert G. “Thyroid hormones modify susceptibility to lidocaine-kindling in rats,” *Life Sciences*, vol. 69, no. 22, pp. 2575–2582, 2001.
18. Colombini BL, Modena KC, Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, Dionísio TJ, et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:169-74.
19. Corbett IP, Ramacciato JC, Groppo FC, Meechan JG. A survey of local anaesthetic use among general dental practitioners in the UK attending postgraduate courses on pain control. *Br Dent J*. 2005;199:784–787.
20. Daublander M, Müller R, Lipp MD. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth Prog*. 1997;44:132–141.
21. Decloux D, Ouanounou A. Local anaesthesia in dentistry: A review. *Int. Dent. J*. 2021, 71, 87–95.
22. Doss NW et al. *Proc West Pharmacol Soc*. 1999 42:99. [PMID: 10697704]. <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/articleabstract/92/1/102/37472>.
23. Fonseca R. *Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 1*, 3rd Edition, Elsevier, 2018, p176-p190.
- 24.^aGaffen AS, Haas DA. Survey of local anesthetic use by Ontario dentists. *J Can Dent Assoc*. 2009;75:649.
- 25.^bGaffen AS, Haas DA. Retrospective review of voluntary reports of nonsurgical paresthesia in dentistry. *J Can Dent Assoc*. 2009;75:579.
26. Gazal G. Does articaine, rather than prilocaine, increase the success rate of anaesthesia for the extraction of maxillary teeth Saudi. *J Anaesth* 2020; 14:297–301.
27. George G, Morgan A, Meechan J, Moles DR, Needleman I, Ng YL, Petrie A. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 10;7(7):CD006487. doi: 10.1002/14651858.CD006487.pub2

28. Haas DA, Pynn BR, Sands TD. Drug use for the pregnant or lactating patient. *Gen Dent* 2000; 48(1):54-60.
29. Haas DA, Harper DG, Saso MA, Young ER. Lack of differential effect by Ultracaine (articaine) and Citanest (prilocaine) in infiltration anesthesia. *J Can Dent Assoc* 1991; 57(3):217-23.
30. Haas DA. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(9):546-51.
31. Haas DA, Lennon D. Local anesthetic use by dentists in Ontario. *J Can Dent Assoc* 1995; 61(4):297-304.
32. Halling F, Neff A, Ziebart T. Local Anesthetic Usage Among Dentists: German and International Data. *Anesth Prog* 2021; 68:19–25.
33. Hersh EV, Hermann DG, Lamp CJ, Johnson PD, MacAfee KA. Assessing the duration of mandibular soft tissue anesthesia. *J Am Dent Assoc* 1995; 126(11):1531-6.
34. Hersh EV, Condouris GA. Local anesthetics: a review of their pharmacology and clinical use, *Compendium* 8(5):378–381, 1987. 374, 376.
35. Hillerup S, Jensen RH, Ersboll BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc*. 2011;142:531–539.
36. Hintze A, Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry-a randomised double-blind study. *Clin Oral Investig*. 2006;10:145–150.
37. Kämmerer PW, Schneider D, Palarie V, Schiegnitz E, Daubländer M (2017) Comparison of anesthetic efficacy of 2 and 4% articaine in inferior alveolar nerve block for tooth extraction-a doubleblinded randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 21:397–403.
38. Karm MH, Park FD, Kang M, Kim HJ, Kang JW, Kim S, et al. Comparison of the efficacy and safety of 2% lidocaine HCl with different epinephrine concentration for local anesthesia in participants undergoing surgical extraction of impacted mandibular third molars: A multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase IV trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6753.
39. Kirova D, Lalabonova H, Dobрева D. A survey of local anaesthetic agents used by Bulgarian dental practitioners. *J IMAB*. 2005;11:7–8.
40. Klinitz JMI, editor. *Handbook of LA*, vol. 102, 5th edition. Maryland Heights: Alpha Omegan; 2009. p. 161–2.

41. Kreutz RW, Kinni ME. Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;56:480–2.
42. Laskin DM, Carrico CK. What do patients fear most about having oral surgery? *Quintessence Int.* 2019;50:204–207.
- Leith R, Lynch K, O’Connell AC. Articaine use in children. A review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012;13:293–296.
- Malamed SF. Local anesthetics: dentistry’s most important drugs, clinical update 2006. *J Calif Dent Assoc.* 2006;34: 971–976.
- Malamed SF. *Handbook of local anesthesia* by Malamed. 6th edition. St. Louis (MO): Elsevier; 2013. p. 52–75.
- Malamed SF. “Diphenhydramine hydrochloride,” *Anesthesia Progress*, vol. 20, pp. 76–82, 1973.
- Malamed S (2019) *Handbook of local anesthesia*, 7th edn. Elsevier/Mosby, St. Louis, Missouri.
- Malamed SF. Clinical action of specific agents. In *Handbook of Local Anaesthesia*. pp 57–75. St Louis: Elsevier/Mosby, 2004a.
- Malamed SF. Local Complications. In *Handbook of Local Anaesthesia*. pp 285–287. St Louis: Elsevier/Mosby, 2004b.
- Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. A comparison between articaine HCl and lidocaine HCl in paediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2000; 22: 307–311.
- Markham A, Faulds D. Ropivacaine. *Drugs.* 1996 52:429.
- Marsh CR, Hardy PA. *Br J Hosp Med.* 1991 45:94. [PMID: 2018891].
- Meechan JG. The use of the mandibular infiltration anesthetic technique in adults. *J Am Dent Assoc.* 2011(142 suppl 3):19S–24S.
- Mehra P, Caiazzo A, Maloney P. Lidocaine toxicity. *Anesth. Prog.* 1998, 45, 38–41.
- Moller R, Covino BG. *Anesthesiology.* 1990 72:322. [PMID: 2301764].
- Moore PA, Nahouraii HS, Zovko J, et al. Dental therapeutic practice patterns in the U.S. I: anesthesia and sedation. *Gen Dent* 2006;54(2):92–8.
- Morris R, McKay W, Mushlin P. Comparison of pain associated with intradermal and subcutaneous infiltration with various local anesthetic solutions. *Anesth Analg.* 1987;66:1180–1182.
- Mundiya J, Woodbine E. Updates on Topical and Local Anesthesia Agents. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.08.003>.
- Nagendrababu V, Pulikkotil SJ, Suresh A, Veettil SK, Bhatia S, Setzer FC. Efficacy of local anaesthetic solutions on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Endod J.* 2019;52:779–89.

Oliver G, David DA, Bell C, Robb N. An Investigation into Dental Local Anaesthesia Teaching in United Kingdom Dental Schools. *SAAD Dig.* 2016, 32, 7–13.

Pogrel MA. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks-an update to include articaine. *J Calif Dent Assoc.* 2007;35:271–273.

Polley LS et al. *Anesthesiology.* 1999 90:944. [PMID: 10201661]. Marret E et al. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 55:670. [PMID: 21615341]. Reddy KV et al. *Oral Maxillofac Surg.* 2019 23:225. [PMID: 31089895].

Rahimi M, Elmi M, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Soltaninejad K, Forouzanfar R, Shadnia S. Acute Lidocaine Toxicity; a Case Series. *Emergency* 2018, 6, e38.

Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc.* 2007;138:1104-1112.

Saatchi M, Farhad AR, Shenasa N, Haghighi SK (2016) Effect of sodium bicarbonate buccal infiltration on the success of inferior alveolar nerve block in mandibular first molars with symptomatic irreversible pulpitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Endod* 42:1458–1461.

Sahar T. Aghababaie, Joana Monteiro, Eirini Stratigaki and Paul F. Ashley. Techniques for effective local anaesthetic administration for the paediatric patient. *British Dental Journal* 2020; 229(12): 779-785.

Sambrook PJ, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: prolonged mandibular and lingual nerve anaesthesia. *Aust Dent J.* 2011;56:154–159.

Santos-Sanz L, Toledano-Serrabona J, Gay-Escoda C. Safety and efficacy of 4% articaine in mandibular third-molar extraction A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JADA* 2020;151(12):912-923.

Senes AM, Calvo AM, Colombini-Ishikiriama BL, Gonçalves PZ, Dionísio TJ, Sant’ana E, et al. Efficacy and safety of 2% and 4% articaine for lower third molar surgery. *J Dent Res* 2015;94 9 Suppl: 166S-73S.

Sisk AL. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesth Prog.* 1992; 39(6): 187–193.

Stirrup P, Crean S. Does articaine, rather than lidocaine, increase the risk of nerve damage when administered for inferior alveolar nerve blocks in patients undergoing local anaesthesia for dental treatment? A mini systematic review of the literature. *Br Dent J.* 2019;226:213–223.

Taverna G, Maffezzini M, Benetti A, Seveso M, Giusti G, Graziotti P. A single injection of lidocaine as local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J. Urol.* 2002, 167, 222–223.

To D, Kossintseva I, de Gannes G. Lidocaine contact allergy is becoming more prevalent. *Dermatol. Surg.* 2014, 40, 1367–1372.

Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA', Machuca-Portillo G, et al. Cardiovascular effect of dental anesthesia with articaine (40 mg with epinephrine 0,5 mg % and 40 mg with epinephrine 1 mg%) versus mepivacaine (30 mg and 20 mg with epinephrine 1 mg%) in medically compromised cardiac patients: a cross-over, randomized, single blinded study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17:e655–60.

Turk DC. Assess the person, not just the pain. *Pain* 2013;1:1–4.

Van der Auwera A, Abdessamad B, Meyer N, Bahi S, Ahmed, F. Enquete sur l'utilisation des anesth ^ etiques locaux ' par les chirurgiens dentists exerçant en Alsace. , *Med Buccale Chir Buccale*. 2007;13:187–198.

Visconti RP, Tortamano IP, Buscariolo IA. Comparison of the anesthetic efficacy of mepivacaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis: a double-blind randomized clinical trial. *J Endod* 2016;42:1314–9.

Wahl MJ, Overton D, Howell J, Siegel E, Schmitt MM, Muldoon M. Pain on injection of prilocaine plain vs. lidocaine with epinephrine. A prospective double-blind study. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1396-1401.

Wahl MJ, Schmitt MM, Overton DA, Gordon MK. Injection pain of bupivacaine with epinephrine vs. prilocaine plain. *J Am Dent Assoc.* 2002;133:1652-1656.

Walker J D, Summers A, Williams D J. A nomogram to calculate the maximum dose of local anaesthetic in a paediatric dental setting. *Br Dent J* 2015; 218: 469.

Wang YH, Wang DR, Liu JY, et al. Local anesthesia in oral and maxillofacial surgery: a review of current opinion. *J Dental Sci* 2021;16(4):1055–65.

Yagiela JA. Local anesthetics. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ, editors. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 217-34.

Yagiela JA. Local anesthetics. In: Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. *Pain and anxiety control in dentistry*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 78-96.

Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Dentists' perceptions of a new local anaesthetic drug-articaine. *Aust Dent J.* 2012;57:18–22.

15. Bölüm

Metabolik Sendrom

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL¹

¹ Yasemin Aydoğan Ünsal, Uzman doktor, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Giriş

Tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için metabolik risk faktörlerinin (hiperglisemi, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon) bir arada olduğu metabolik bozukluk durumu metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır (1-4). Diğer adlandırmaları arasında Sendrom X, Ölümcül Dörtlü, Obezite Dislipidemi Sendromu, İnsülin Direnci Sendromu yer almaktadır.

Epidemiyolojisi

Dünya genelinde obezite artışına paralel olarak metabolik sendrom prevalansında da artış izlenmektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES III) verileri metabolik sendrom kriterlerini karşılayan bireylerin prevalansının yaklaşık %34 olduğunu belirtmektedir (5,6).

Tanımı ve Tanısı

Metabolik sendrom tanımı için en sık kullanılan uzlaşı kriterleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'tür (NCEP-ATP III) (7) (Tablo 1). Bu kriterlere göre abdominal obezite tanımlama için ön koşul olmamakla birlikte 5 kriterden herhangi 3 kriterin varlığı durumunda metabolik sendrom tanımlaması yapılabilmektedir. Kriterler arasında; bel çevresinde artış, hipertansiyon tedavisi almak veya kan basıncı yüksekliği varlığı, açlık kan şekeri ve trigliserid yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düşüklüğü yer almaktadır (Tablo 1) (8).

Metabolik sendrom, proinflamatuvar, protrombotik bir durum olarak tanımlanmıştır ve artmış C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 ve plasminojen aktivatör inhibitör (PAI) düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (9-11). İnflamatuvar ve protrombotik belirteçler, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabetes mellitusla ilişkili bulunmasına rağmen metabolik sendrom tespit edilen olgularda bu belirteçlerin ölçümlerinin yapılması veya belirteçlerin tedavisinin önemi bilinmemektedir (12-14). Klinikte bu belirteçlerden yalnızca kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve risk azaltılması amacıyla yararlanılması önerilmektedir (14).

Patofizyolojisi

Metabolik sendromun patofizyolojisi tam olarak netleştirilmemiş olmakla birlikte, insülin direnci, yağ doku disfonksiyonu, kronik inflamasyon, oksidatif stres, mikrobiyota, genetik faktörler öne sürülen mekanizmalar arasında yer almaktadır (4).

İnsülin direnci, metabolik sendrom gelişiminde önemli role sahip olduğundan metabolik sendrom sıklıkla insülin direnci olarak da isimlendirilmektedir (15, 16). Klinik pratikte insülin

direncinin değerlendirilmesi güç olması nedeniyle, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabetes mellitus gibi faktörler, eşlik eden insülin direncinin kanıtı olarak varsayılmaktadır (4). Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırmaya yönelik diyet ve fiziksel aktivite metabolik sendrom tedavisinde temel stratejiler arasında yer almaktadır.

Tablo 1: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri (8)

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması*
Trigliserid	≥ 150 mg/dl ya da trigliserid yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadında < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

*Tanı için bu parametrelerden en az üç tanesinin varlığı gerekir. (*Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2006 Metabolik sendrom kriterleri ile ilgili güncellemesinde, net bir bilimsel veriye dayanmamakla birlikte, bel çevresi değerleri için etnik sınırlar tanımlanmıştır. Buna göre Avrupalı bireyler için bel çevresi sınırları erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm olarak verilmiştir)*

Pankreas beta hücresi disfonksiyonunun da metabolik sendrom patofizyolojisinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Cleveland kliniğinin bir çalışmasında beta hücre disfonksiyonunun cinsiyet, vücut yağ oranı, kan lipidleri, kan basıncı, insülin direnci ve glukoz metabolizmasından bağımsız olarak metabolik sendrom ciddiyeti ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin gibi hormonlar, glukoz dengesi, pankreas beta hücre fonksiyonları, insülin direnci üzerine önemli etkiye sahiptirler. Ayrıca obezite gelişimi sırasında artış gösteren yüksek miktarda esterleşmemiş yağ asitlerinin insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4, 18, 19).

Reaktif oksijen türlerinin yapım ve yıkımı arasındaki dengesizlik olarak ifade edilen oksidatif stres, metabolik sendromla yakından ilişkilidir (20). Oksidatif stresin, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı

bilinmektedir. Ayrıca beta hücre disfonksiyonu, defektif proliferasyonu ve büyümesi ile de ilişkilendirilmiştir (4).

Metabolik disfonksiyonda, yağ dokusu, karaciğer, pankreas gibi dokularda immün hücrelerde aktivasyon görülmekte ve sonuç olarak plazmada inflamatuvar belirteçlerde artış meydana gelmektedir. Son yıllarda metabolik sendrom patogeneğinde özellikle makrofajların lokal ve sistemik inflamasyonda önemli role sahip olduğu görülmüştür (21, 22). Ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler, insülin direncinde artışa yol açarak metabolik disfonksiyona yol açmaktadır.

Obez bireylerde ayrıca, bağırsak mikrobiyotasında dengesizlik olduğu izlenmiştir. Remley ve arkadaşları, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin metabolik ve inflamatuvar homeostazda değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir (23). Dolayısı ile metabolik sendrom tedavisinde probiyotik desteği efektif tercih olarak vurgulanmaktadır (4).

Risk Faktörleri

Artmış vücut ağırlığı, metabolik sendrom için ana risk faktörüdür. NHANES III verilerine göre normal vücut ağırlığına sahip bireylerde metabolik sendrom %5 oranında görülürken, fazla kilolu bireylerin %22'sinde ve obez bireylerin ise %60'ında görülmektedir (24). İlginç olarak, bazı normal kilolu bireyler, artmış hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabetes mellitus riskine sahiptirler. Net olarak bilinmemekle birlikte bu bireylerin metabolik sendromun bir alt fenotipine sahip oldukları düşünülmektedir (Normal kilolu, metabolik olarak obez). Yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) 11 genetik varyant, artmış metabolik risklerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu genetik varyantların karaciğerle ilgili belirteçler, tip 2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığıyla bağlantılı oldukları görülmüştür (25).

Yaş, ırk, postmenapozal durum, düşük gelir düzeyi durumu, sigara kullanımı, yüksek karbonhidrat tüketimi, fiziksel inaktivite metabolik sendrom için diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır (Tablo 2) (8, 24, 26). Ayrıca, atipik antipsikotiklerden özellikle klozapin kullanımı metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (27). Metabolik sendromun aile öyküsünün varlığı ve genetik faktörler, metabolik sendrom için önemli risk faktörleri olarak belirtilmektedir (28, 29).

Tablo 2: Metabolik sendrom risk faktörleri (8)

Obezite
İleri yaş
Genetik
Menapozal dönem
Sigara kullanımı
Düşük gelir düzeyine sahip olmak
Yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı
Fiziksel inaktivite

Klinik

Metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve/veya kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğundan, erken tanısı ve sonrasında agresif yaşam tarzı değişikliklerinin ivedilikle uygulanması önem arz etmektedir (30). Sağlık çalışanları, rutin kontrollerine başvuran bireylerde metabolik sendrom açısından risk değerlendirmesi yapmalıdır. Endokrin Topluluğu kılavuzu, metabolik sendrom açısından bir veya daha fazla risk faktörü olan bireylerin 3 yılda bir değerlendirilmesini önermektedir (31).

Prospektif gözlemsel çalışmalar, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (1-4, 32). Yapılan birçok çalışmada ise metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümleri arttırdığı gözlenmiştir (33, 34).

Metabolik sendrom ayrıca obezite ile ilişkili pek çok bozuklukla yakından ilişkilidir. Yağlı karaciğer, karaciğer fibrozu ve sirozu, hepatoselüler karsinom ve intrahepatik kolanjiyokarsinom, kronik böbrek hastalığı, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi, hiperürisemi ve gut bu bozukluklar arasında yer almaktadır (35-42).

Tedavisi

Metabolik sendrom tanısı alan bireylerin tedavisinde 2 ana tedavi stratejisi yer almaktadır.

- Kilo kontrolü ve fiziksel aktivitenin artırılması ile altta yatan ana nedenlerin (obezite ve fiziksel inaktivite) tedavisi
- Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen devam eden kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi

Yaşam tarzı değişiklikleri: Kilo kaybı ve artmış fiziksel aktivite ile agresif yaşam tarzı değişiklikleri metabolik sendromun tedavisinde primer rolü oynamaktadır (43-45). Kilo kaybı, diyet, egzersiz ve farmakolojik tedavileri

içeren çok yönlü stratejilerle optimal olarak sağlanabilmektedir. Minimal (%3) kilo kaybının bile metabolik sendrom bileşenlerinde iyileşme sağladığı bilinmektedir. %10 ve daha fazla oranda kilo kaybı ise glukoz intoleransı, arteriyel hipertansiyon ve çok sayıda lipoprotein anomalileri üzerine olumlu etkiye sahiptir (45). Kilo kaybını sağlamak için, Akdeniz diyeti, Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti, düşük glisemik indeksli ve yüksek lif içeriği olan besinleri içeren diyetler, önerilebilir (46-49). Standart egzersiz önerileri günlük minimum 30 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktiviteleri içermektedir. Artmış fiziksel aktivite yoğunluğu kilo kaybı açısından daha fazla avantaj sağlamaktadır (50).

Tip 2 diyabetes mellitusun önlenmesi: Klinik çalışmalarda yaşam tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin önlenmesinde de etkili olduğu görülmüştür. Metformin ve tiazolidindionlar, insülin duyarlılığını artırarak glukoz toleransını iyileştirebilir, ancak rutin olarak primer tedavide farmakolojik ajan önerilmemektedir (14).

Kardiyovasküler riskin azaltılması: Hipertansiyonun kontrol altına alınması, diyabetik olgularda glisemik kontrolün sağlanması ve kan lipid düzeylerinin optimize edilmesi önerilmektedir (51, 52). NCEP-ATP III kılavuzu, tip 2 diyabetes mellitus tanılı olgularda statin tedavisi ile sekonder tedavide düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) düzeylerinin <100 mg/dL olmasını önerirken, sonraki çalışmalarda hedef değer olarak <80 mg/dL olması önerilmiştir (53). Diyabetes mellitus tanılı olgularda hipertansiyonun kontrolü de önemlidir. Ön planda anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE) veya anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalık veya diyabetes mellitus tanısı olmayan hipertansif metabolik sendromlu olgularda, ACE veya ARB kullanımının değeri ise net olarak bilinmemektedir (14).

Sonuç

Metabolik sendrom, birçok disiplini ilgilendiren ve son yıllarda artış trendinde olan metabolik bir disfonksiyondur. Metabolik sendromun önemli bileşenleri olan kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabetes mellitus önemli mortalite nedenleri arasında yer aldığından, etkin önlem stratejilerinin geliştirilmesi ve altta yatan mekanizmalara yönelik çalışmalara ağırlık verilmesi önem taşımaktadır.

Referanslar

- 1-Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991 Jun; 34(6): 416-22. doi: 10.1007/BF00403180.
- 2-Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
- 3-Balkan F. Metabolik Sendrom. *Ankara Med J*. 2014; 13(2): 85-90.
- 4-Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 31;20(1):128. doi: 10.3390/ijms20010128.
- 5-Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9. doi: 10.1001/jama.287.3.356.
- 6-Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526-2528. doi:10.1001/jama.2020.4501.
- 7-Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- 8-Temd Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019; (3): 27-51.
- 9-Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1978-85. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.082
- 10-Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):391-7. doi: 10.1161/01.cir.0000055014.62083.05.
- 11-Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes:

- the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1131-7. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1131.
- 12-Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003 Jan 28; 107(3): 363-9. doi: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
- 13-Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004 Mar;53(3):693-700. doi: 10.2337/diabetes.53.3.693.
- 14-Meigs JB, Metabolic Syndrome (Insulin Resistance Syndrome or Syndrome X) [Internet]. Uptodate 2022 [Erişim 25 Ağustos 2022]. https://www.uptodate.com/contents/metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x?search=metabolic%20syndrome&usage_type=default&source=search_result&selectedTitle=1~150&display_rank=1.
- 15-Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—A new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
- 16-Guo SD. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol*. 2014;220:T1–T23. doi: 10.1530/JOE-13-0584.
- 17-Malin S, Finnegan S, Fealy CE, Filion J, Rocco MB, Kirwan JP. Beta-Cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2014;12:79–85. doi: 10.1089/met.2013.0083.
- 18-Morris D, Rui LY. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009;297:E1247–E1259. doi: 10.1152/ajpendo.00274.2009.
- 19-Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annu. Rev. Physiol*. 2008;70:537–556. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707.
- 20-Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016;148:183–193. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
- 21-Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv. Nutr*. 2016;7:66–75. doi: 10.3945/an.115.010207.
- 22-Winer S, Chan Y., Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, Dorfman R, Wang Y, Zielenski J, Mastronardi F, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med*. 2009;15:921–929. doi: 10.1038/nm.2001.

- 23-Remely M, Haslberger AG. The microbial epigenome in metabolic syndrome. *Mol. Asp. Med.* 2017;54:71–77. doi: 10.1016/j.mam.2016.09.003.
- 24-Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003 Feb 24;163(4):427-36. doi: 10.1001/archinte.163.4.427.
- 25-Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, Ehret GB, Bis JC, Fox CS, Walker M, Borecki IB, Knowles JW, Yerges-Armstrong L, Ohlsson C, Perry JR, Chambers JC, Kooner JS, Franceschini N, Langenberg C, Hivert MF, Dastani Z, Richards JB, Semple RK, Frayling TM. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014 Dec;63(12):4369-77. doi: 10.2337/db14-0318.
- 26-Ferreira I, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG, Stehouwer CDA. Development of Fatness, Fitness, and Lifestyle From Adolescence to the Age of 36 Years: Determinants of the Metabolic Syndrome in Young Adults: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):42–48. doi:10.1001/archinte.165.1.42.
- 27-Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Avasthi A, Kulhara P. Metabolic syndrome among patients receiving clozapine: A preliminary estimate. *Indian J Pharmacol.* 2011 Sep;43(5):591-5. doi: 10.4103/0253-7613.84979.
- 28-Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA, Sampson M, Walker M. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004 Apr;47(4):732-8. doi: 10.1007/s00125-004-1338-2.
- 29-Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia.* 2003 Apr;46(4):579-87. doi: 10.1007/s00125-003-1066-z.
- 30-Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004 Feb 3;109(4):551-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000112379.88385.67.

- 31-Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R; Endocrine Society. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3671-89. doi: 10.1210/jc.2008-0222.
- 32-Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, Ford I, Forouhi NG, Freeman DJ, Jukema JW, Lennon L, Macfarlane PW, Murphy MB, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Whincup PH, Shepherd J, Wannamethee SG. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet.* 2008 Jun 7;371(9628):1927-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60602-9.
- 33-Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005 Jul;28(7):1769-78. doi: 10.2337/diacare.28.7.1769.
- 34-Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006 Oct;119(10):812-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031.
- 35-Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):722-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009.
- 36-Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2021; 32(7): 500-14. doi: 10.1016/j.tem.2021.04.008.
- 37-Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2005 Nov;54(11):3140-7. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3140.
- 38-Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S, Liu L, Wang H. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):822-7. doi: 10.4065/82.7.822.
- 39-Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, Casimirri F, Morselli-Labate AM. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Apr;50(4):517-27. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00701.x.

- 40-Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):670-6. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2103001.
- 41-Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007 May;120(5):442-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.040.
- 42-Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466.
- 43-Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, Massaro E, Stone NJ. Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1242.e1-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.035.
- 44-Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e535.
- 45-Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Res*. 2019 Apr 3;8:F1000 Faculty Rev-370. doi: 10.12688/f1000research.17122.1
- 46-Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*. 2007 Nov;30(11):2957-9. doi: 10.2337/dc07-1231.
- 47-Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2823-31. doi: 10.2337/diacare.28.12.2823.
- 48-Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2261-7. doi: 10.2337/diacare.26.8.2261.
- 49-Ma Y, Olendzki BC, Wang J, Persuitte GM, Li W, Fang H, Merriam PA, Wedick NM, Ockene IS, Culver AL, Schneider KL, Olendzki GF, Carmody J, Ge T, Zhang Z, Pagoto SL. Single-component versus multicomponent dietary goals for the metabolic syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 17;162(4):248-57. doi: 10.7326/M14-0611.
- 50-Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation,

and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3109-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77.

51-Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):388-91. doi: 10.1161/01.cir.0000020190.45892.75.

52-Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, Kuller LH; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):123-30. doi: 10.2337/diacare.29.1.123.

53-Rosenson RS, Hayward RA, Sendon JL, Management of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the secondary prevention of cardiovascular disease. [Internet]. Uptodate 2022 [Erişim 27 Ağustos 2022]. https://www.uptodate.com/contents/management-of-low-density-lipoprotein-cholesterol-ldl-c-in-the-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease?sectionName=SUMMARY%20AND%20RECOMMENDATIONS&search=metabolic%20syndrome&topicRef=1784&anchor=H3499445902&source=see_link#H3499445902.

16. Bölüm

Matriks Metalloproteinazlar ve İnsan Hastalıklarındaki Roller

Sacide PEHLİVAN¹
Yasemin OYACI²

¹ Prof. Dr. Department of Medical Biology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

² M.Sc. Bio. Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Hücre dışı matris (ECM), hücre/dokuya özgü bir şekilde organize edilmiş bir dizi çok alanlı makromolekülden oluşan karmaşık bir ağıdır. ECM'nin bileşenleri, dokuların mekanik özelliklerine katkıda bulunan, yapısal olarak stabil bir kompozit oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Hücre dışı matris (ECM) sadece organlar ve dokular için destekleyici bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda hücre döngüsü ve hücre hareketliliği, hayatta kalma, apoptoz ve ayrıca büyüme faktörlerinin dağılımı ve sinyallerin hücrelere entegrasyonu gibi diğer işlevlere aktif olarak katılır. ECM, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar; kolajen ve elastin gibi yapısal proteinler, fibronektin ve laminin gibi yapışma proteinleri ve matris metalloproteinazlar (MMP'ler) olarak adlandırılan proteazlar dahil yüzlerce molekülden oluşur (1,2).

MMP'ler, hücre dışı matristeki (ECM) çeşitli proteinlerin doku yeniden şekillenmesinde ve bozulmasında çoklu rollere sahip çinko bağımlı endoproteazların bir ailesidir. Başlangıçta ana işlevlerinin hücre dışı matrisin (ECM) çeşitli bileşenlerini bozmak olduğu düşünülüyordu, ancak son çalışmalar hücre dışı doku sinyal ağlarının düzenleyicileri olarak önemlerinin anlaşılmasına yol açtı. MMP'ler hücre çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını teşvik eder ve hücre apoptozunda, anjiyogeneizde, doku onarımında ve bağışıklık tepkisinde rol oynayabilir. MMP'ler ayrıca hücre yüzeyindeki biyoaktif molekülleri etkileyebilir ve çeşitli hücresel ve sinyal yollarını modüle edebilir.

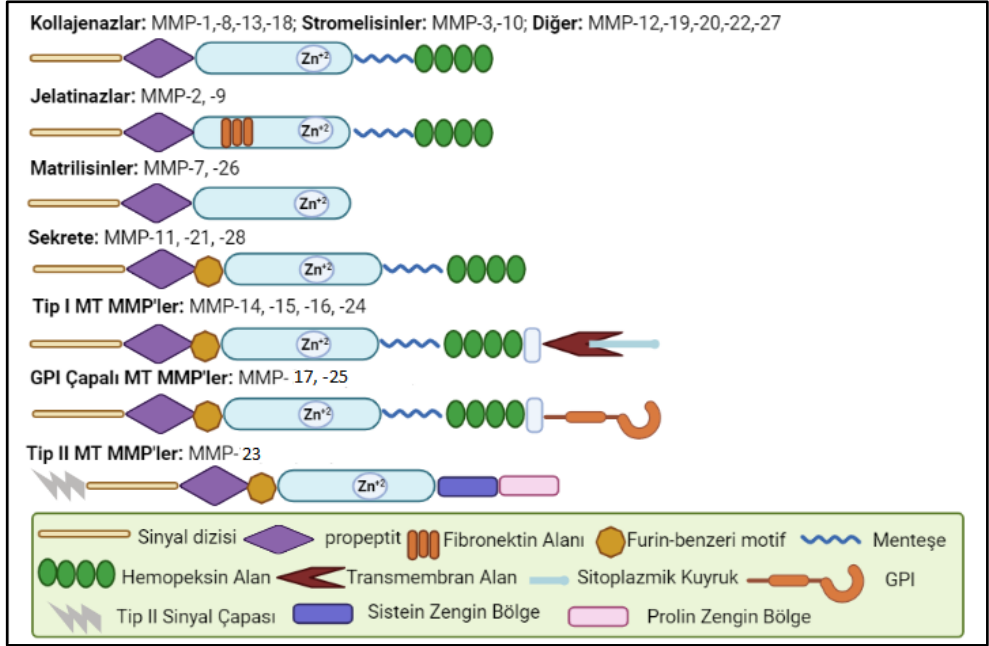
MMP'ler birden fazla doku ve hücre tarafından üretilir. MMP'ler bağ dokusundan, fibroblastlar, osteoblastlar, endotelyal hücreler, vasküler düz kas (VSM), makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve sitotrofoblastlar dahil proinflatuar ve uteroplasental hücreler tarafından salgılanır. MMP'ler ECM'nin yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynadığından, çoğu bağ dokusunda yüksek oranda dağılırlar.

1. MMP'LERİN YAPISI VE SINIFLANDIRILMASI

1960 yılların başında, MMP'ler ilk olarak iribaş kuyruğunun rezorpsiyonu sırasında ECM protein bozulmasına neden olan bir kolajen proteolitik aktivite olarak tanımlandı (3). MMP ailesi, omurgalılarda 28 üyeden oluşur, en az 23'ü insan dokularında ifade edilir. Tipik olarak MMP'ler, yaklaşık 80 amino asitlik bir propeptid, yaklaşık 170 amino asitlik bir katalitik metaloproteinaz alanı, değişken uzunlukta bir bağlayıcı peptid (menteşe bölgesi) ve yaklaşık 200 amino asitlik bir hemopeksin alanından oluşur (4-7). Bazı MMP'ler yapılarında istisnalar gösterir. Jelatinazlar, katalitik alanda 3 tip II fibronektin tekrarına sahiptir. Matrilisinler ise menteşe bölgesine de hemopeksin alana da sahip değildir. MMP-11, 21 ve 28 gibi furin içeren MMP'ler, propeptid C-terminalinde furin benzeri bir pro-protein dönüştürücü tanıma dizisine sahiptir. Membran tipi

MMP'ler (MT-MMP'ler) tipik olarak bir transmembran alanına ve bir sitozolik alana sahiptir (Şekil 1).

MMP'ler genellikle substratlarına ve yapısal alanlarının organizasyonuna göre; kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, membran tipi (MT)-MMP'ler ve diğer MMP'ler olarak sınıflandırılır.



Şekil 1: MMP alttipleri ve yapıları.

1.1. KOLLAJENAZLAR

Kollajenazlar, MMP-1 (interstisyel kollajenaz), -8 (nötrofil kollajenaz), -13 ve -18'i içerir. Bu MMP'ler, fibriler kollajen tip I, II ve III'ün karakteristik 3/4 ve 1/4 fragmanlarına bölünmesinde önemli bir rol oynar. Önce üçlü sarmal kolajeni çözerler, sonra peptit bağlarını hidrolize ederler. MMP'lerin hemopeksin alanları, doğal fibriler kollajeni parçalamak için esastır, katalitik alanlar ise kollajen olmayan substratları parçalamak için gereklidir (8,9).

Kollajenaz-1 veya interstisyel kollajenaz olarak da adlandırılan MMP-1, kromozom 11q22.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. Kollajen ve jelatini bozar. MMP-1 ayrıca proMMP-9'u aktif formuna ayırır. Diğer birçok MMP'de olduğu gibi, fizyolojik koşullar altında çoğu hücrede MMP-1 seviyeleri çok düşüktür, ancak enflamatuar koşullar ve otoimmün hastalıklarda ekspresyonu artar (10). MMP-1 ekspresyonu, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve interlökin-1 (IL-1) gibi inflammatuar sitokinler tarafından artırılır (11).

Kollajenaz-2 veya nötrofil kollajenaz olarak da adlandırılan MMP-8, kromozom 11q22.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-8, dermal yara iyileşmesi sırasında ortaya çıkan ilk kolajenazdır ve seviyeleri MMP-1'den daha erken zirveye ulaşır ve yara iyileşmesi sırasında farklı MMP'lerin zamana bağlı ekspresyonunu destekler (12)

Kollajenaz-3 olarak da adlandırılan MMP-13, kromozom 11q22.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-13, tip II kolajeni parçalamada çok etkilidir. MMP-13'ün ilk olarak bağ dokusunda, özellikle kırıkta ve gelişen kemikte eksprese edildiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, epitelyal ve nöronal hücrelerde de MMP-13 tespit edilmiştir.

Tablo 1: Kollajenazların Doku dağılımları ve substratları

MMP	Doku Dağılımı	Kollajen Substratları	Kollajen Olmayan ECM Substratları	Diğer Hedefler ve Substratlar
MMP-1 (Kolajenaz-1)	Endotel, intima, düz kas hücreleri, fibroblastlar, trombositler,	I, II, III, VII, VIII, X, jelatin	Aggrekan, nidojen, perlekan, proteoglikan bağlantı proteini, serpinler, tenascin-C, versikan	Kazein, α 1-antikimotripsin, α 1-antitripsin, α 1-proteinaz inhibitörü, IL-1 β , L-selektin, pro-TNF- α
MMP-8 (Kolajenaz-2)	Makrofajlar, nötrofiller	I, II, III, V, VII, VIII, X, jelatin	Aggrekan, elastin, fibronektin, laminin, nidojen	α 2-anti-plazmin, proMMP-8
MMP-13 (Kolajenaz-3)	Düz kas hücreleri, makrofajlar, preeklampsi, meme kanseri	I, II, III, IV, jelatin	Aggrekan, fibronektin, laminin, perlekan, tenaskin	Kazein, plazminojen aktivatörü 2, proMMP-9 ve -13, SDF-1
MMP-18 (Kolajenaz-4)	Kalp, akciğer, kolon	I, II, III, jelatin		α 1-antitripsin

Kollajenaz-4 olarak da adlandırılan MMP-18, 12q14 kromozomu üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-18, amino asit dizisinin aktivasyon için iki bölünme bölgesi içermesi bakımından diğer MMP'lerden yapısal olarak farklıdır. MMP-18 mRNA, birkaç normal insan dokusunda eksprese edilir, ancak beyin, iskelet kası, böbrek, karaciğer veya lökositlerde saptanmaz. MMP-18, göç eden makrofajlarda ifade edilir. (13,14).

1.2. JELATİNAZLAR

Jelatinazlar, jelatinaz A (MMP-2) ve jelatinaz B'yi (MMP-9) içerir. MMP-2 ve -9, MMP ailesindeki diğer proteinazlara yapısal olarak benzerdir, ancak katalitik alanın N-terminalinde jelatin bağlama için gerekli olan üç fibronektin tip II tandem tekrarından oluşan ayrı bir kollajen bağlama alanına sahip olmaları bakımından farklılık gösterir (15,16).

MMP-2 ve -9, uzun süredir ECM'nin proteolitik bozunmasına ana katkıda bulunanlar olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, jelatinaz substratları olarak çok sayıda matris olmayan protein tanımlandı, böylece bu enzimlerin embriyonik büyüme ve gelişme, anjiyogenez, vasküler hastalıklar, inflamasyon, enfektif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda proteolitik yürütücüler ve düzenleyiciler olarak görev yaptığı anlaşıldı.

Jelatinaz-A veya tip IV kollajenaz olarak da adlandırılan MMP-2, kromozom 16q13-q21 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-2, kolajeni, ilki interstisyel kolajenazınkine benzeyen, ardından fibronektin benzeri alan tarafından desteklenen jelatinolizi takip eden iki aşamada ayırır (17,18). MMP-2'nin kolajenolitik aktivitesi, kolajenazlardan çok daha zayıftır. MMP-2, birçok hücre ve dokuda her yerde bulunur ve anjiyogenez, doku onarımı ve iltihaplanma dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alır.

Tablo 2: Jelatinazların doku dağılımları ve substratları

MMP	Doku Dağılımı	Kollajen Substratları	Kollajen Olmayan ECM Substratları	Diğer Hedefler ve Substratlar
MMP-2 (Jelatinaz-A, Tip IV Kollajenaz)	Endotel, VSM, trombositler, lökositler, aort anevrizması, varisli damarlar	I, II, III, IV, V, VII, X, XI, jelatin	Aggrekan, elastin, fibronektin, laminin, nidojen, proteoglikan bağlantı proteinini, versikan	Aktif MMP-9 ve -13, FGF-R1, IGF-BP-3 ve -5, IL-1 β , pro-TNF- α , TGF- β
MMP-9 (Jelatinaz-B, Tip IV Kollajenaz)	Endotel, VSM, adventisya, mikrodamarlar, makrofajlar, aort anevrizması, varisli damarlar	IV, V, VII, X, XIV, jelatin	Aggrekan, elastin, fibronektin, laminin, nidojen, proteoglikan bağlantı proteinini, versican	CXCL5, IL-1 β , IL2-R, plazminojen, pro-TNF- α , SDF-1, TGF- β

Jelatinaz-B veya tip IV kollajenaz olarak da adlandırılan MMP-9, kromozom 20q11.2-q13.1 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-9, epitel hücreleri,

fibroblastlar, keratinositler, osteoblastlar, dendritik hücreler, makrofajlar, granülositler ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir.

1.3. STROMELİSİNLER

Sırasıyla MMP-3, -10 ve -11 olarak da bilinen Stromelisin 1, 2 ve 3, kollajenazlarla aynı alan düzenlemesine sahiptir, ancak interstisyel kollajeni parçalamaz. MMP-3 ve -10, yapı ve substrat spesifikliği bakımından benzerdir, MMP-11 ise uzaktan ilişkilidir. MMP-3 ve MMP-10, bir dizi ECM molekülünü sindirir ve proMMP aktivasyonuna katılır, ancak MMP-11, ECM moleküllerine karşı çok zayıf aktiviteye sahiptir. Ayrıca, MMP-3 ve -10, hücrelerden inaktif proMMP olarak salgılanır, ancak MMP-11, hücre içinde furin tarafından aktive edilir ve hücrelerden aktif bir enzim olarak salgılanır (19).

Stromelisin-1 olarak da bilinen MMP-3, kromozom 11q22.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. Yapısal olarak, MMP-3 bazı benzersiz özelliklere sahiptir. İlk olarak, çinko parçası kobalt, manganez, kadmiyum veya nikel iyonları ile değiştirilse bile MMP-3 proteaz kapasitesini korur, ancak parçaya bağlı olarak proteaz aktivitesi farklı substratlara duyarlı hale gelir. İkincisi, MMP-3, enzimin uzunluğunu çaprazlayan benzersiz bir derin aktif bölgeye sahiptir. MMP-3, ECM'yi bozan bir salgı endopeptidazı olarak iyi bilinir. MMP-3, MMP-1, -7 ve -9 dahil olmak üzere doku yeniden şekillenmesi için gerekli olan diğer MMP'leri aktive edebilir (20,21). MMP-3 çekirdekte tespit edilmiştir ve insan nükleer MMP-3 bağ dokusu büyüme faktörünün trans-regülatörü olarak işlev görebilir. MMP-3, hepatositlerin çekirdeklerinde de tespit edilmiştir ve apoptoza dahil olabilir (22).

MMP-10 veya stromelisin-2, kromozom 11q22.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-10, yaralanmaya yanıt olarak makrofajlar ve epitel tarafından eksprese edilir ve yara onarımındaki rolü incelenmiştir. MMP-10'un makrofajların doku yeniden şekillenme aktivitesini kontrol etmede ve yara onarımı sırasında skar oluşumunu hafifletmede görev aldığı düşünülmektedir (23).

Tablo 3: Stromelisinlerin doku dağılımları ve substratları

MMP	Doku Dağılımı	Kollajen Substratları	Kollajen Olmayan ECM Substratları	Diğer Hedefler ve Substratlar
MMP-3 (Stromelisin-1)	Endotel, intima, VSM, trombositler, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, varisli damarlar, sinovyal fibroblastlar, tümör invazyonu	II, III, IV, IX, X, XI, jelatin	Aggrekan, dekorin, elastin, fibronektin, laminin, nidojen, perlekan, proteoglikan, proteoglikan bağlantı proteini, versican	Kazein, α 1-antikimotripsin, E-kadherin, fibrinojen, IGF-BP-3, L-selektin, proMMP-1, -8 ve -9
MMP-10 (Stromelisin-2)	Ateroskleroz, rahim, preeklampsi, artrit, karsinom hücreleri	III, IV, V, jelatin	Aggrekan, elastin, fibronektin, laminin, nidojen	Kazein, proMMP-1, -8 ve -10
MMP-11 (Stromelisin-3)	Beyin, rahim, anjiyogenez	Parçalamaz	Agrekan, fibronektin, laminin	α 1-antitripsin, α 1-proteinaz inhibitörü, IGF-BP-1

MMP-11 veya stromelisin-3, kromozom 22q11.23 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MP gen ailesinin diğer tüm üyeleri gibi, stromelisin-3, enzimatik aktiviteyi ifade etmek için olgun formuna işlenmesi gereken aktif olmayan bir öncü olarak sentezlenir. Ancak hücre dışı aktivasyon gerektiren diğer MMP'lere kıyasla MMP-11 aktif formunda salgılanır. MMP-11, yapıcı salgı yolu içinde meydana gelen zorunlu bir hücre içi proteolitik olay ile doğrudan enzimatik olarak aktif formuna işlenebilir. MMP-11, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi ve tümör invazyonu ile bağlantılı aktif yeniden şekillenmeden geçen dokularda eksprese edilir (19).

1.4. MATRİLİSİNLER

Matrilisinler, MMP-7 ve -26'yı içerir ve her ikisi de hemopeksin alanı ve menteşe bölgesinden yoksundur.

Tablo 4: Matrilisinlerin doku dağılımları ve substratları

MMP	Doku Dağılımı	Kollajen Substratları	Kollajen Olmayan ECM Substratları	Diğer Hedefler ve Substratlar
MMP-7 (Matrilysin-1)	ndotel, intima, VSM, rahim, varisli damarlar	IV, X, jelatin	Aggrekan, elastin, fibronektin, laminin, proteoglikan bağlantı proteini	Kazein, β 4 integrin, E-kadherin, Fas-ligand, plazminojen, proMMP-2, -7 ve -8
MMP-26 (Matrilisin-2, Endometaz)	Meme kanseri, endometriyal tümörler	IV, jelatin	Fibrinojen, fibronektin, vitronektin	Kazein, β 1-proteinaz inhibitörü, fibrin, fibronektin, proMMP-2

MMP-7 veya matrilisin-1, kromozom 11q21-q22 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. Yapısal olarak, MMP-7 en küçük MMP'lerden biridir. MMP-7, *Xenopus* embriyonik makrofajları tarafından eksprese edilir (24). MMP-7'nin yaygın substratları arasında proteoglikanlar, fibronektin, kazein ve tip I, II, IV ve V jelatin bulunur. MMP-7, rahim gibi gelişim ve üreme ile ilgili dokuların yeniden şekillenmesinde rol oynar ve doku yaralanmasını takiben yeniden şekillenmede rol oynar (20). MMP-7, ECM bileşenlerini bozar ve Fas-ligand, pro-TNF- α , syndecan-1 ve E-cadherin gibi hücre yüzeyi moleküllerini parçalayarak çözünür formlar oluşturur (25). MMP-7, apoptoz üzerinde ikili etkiye sahip olabilir, bu sayede Fas-ligandı salarak apoptozu indükleyebilir veya heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü üreterek apoptozu inhibe edebilir (20). MMP-7, prokriptidinleri bakterisidal formlara işlemek için bağırsakta hücre içi olarak hareket eder.

Matrilisin-2 veya endometaz olarak da bilinen MMP-26, kromozom 11p15 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-26 mRNA, plasenta ve uterusu spesifik olarak eksprese edilir. Rekombinant MMP-26, tip IV kollajen, p-kazein, fibrinojen, fibronektin, jelatin ve vitronektin dahil olmak üzere çeşitli substratlara karşı proteolitik aktivite gösterir. MMP-26 ayrıca proMMP-9'u (jelatinaz B) aktive eder (26,27).

1.5. MEMBRAN TİPİ MMP'LER

Membran Tipi MMP'ler (MT-MMP'ler), dört transmembran MMP'yi, MMP-14, -15, -16 ve -24'ü ve iki glikosil-fosfatidilinositol (GPI) bağlantılı MMP'yi, MMP-17 ve -25'i içerir (4,7). MT-MMP'ler, propeptidin C-terminalinde furin benzeri bir pro-protein dönüştürücü tanıma dizisine sahiptir. Hücre içinde aktive edilirler ve aktif enzimler hücre yüzeyinde eksprese edilir. MT-MMP'ler, membran sabitleme alanlarına sahiptir ve hücre yüzeyinde proteaz aktivitesi gösterir ve bu nedenle bunlar optimal hücre içi proteolitik makinelerdir (28). MT4-MMP (MMP-17) dışındaki tüm MT-MMP'ler proMMP-2'yi etkinleştirebilir (29). MT1-MMP (MMP-14), hücre yüzeyinde proMMP-13'ü aktive eder (30). Tip I MT-MMP'ler, MT1-, MT2-, MT3- ve MT5-MMP'ler, transmembran alanını takip eden yaklaşık 20 amino asitlik bir sitoplazmik kuyruğa sahiptir (31).

Tablo 5: Membran Tipi MMP'lerin doku dağılımları ve substratları

MMP	Doku Dağılımı	Kollajen Substratları	Kollajen Olmayan ECM Substratları	Diğer Hedefler ve Substratlar
MMP-14 (MT1-MMP)	VSM, fibroblastlar, trombositler, beyin, rahim, anjiyogenez	I, II, III, jelatin	Aggrekan, elastin, fibrin, fibronektin, laminin, nidojen, perlekan, proteoglikan, tenasin, vitronektin	$\alpha \vee \beta 3$ integrin, CD44, proMMP-2 ve -13, pro-TNF- α , SDF-1
MMP-15 (MT2-MMP)	Fibroblastlar, lökositler, preeklampsi	I, jelatin	Aggrekan, fibronektin, laminin, nidojen, perlekan, tenasin, vitronektin	ProMMP-2 ve -13, doku transglutaminaz
MMP-16 (MT3-MMP)	Lökositler, anjiyogenez	I	Aggrekan, fibronektin, laminin, perlekan, vitronektin	Kazein, proMMP-2 ve -13
MMP-17 (MT4-MMP)	Beyin, meme kanseri	Jelatin	Fibrin	
MMP-24 (MT5-MMP)	Lökositler, akciğer, pankreas, böbrek, beyin, astrositom, glioblastoma	Jelatin	Kondroitin sülfat, dermatin sülfat, fibrin, fibronektin, N-kadherin	ProMMP-2 ve -13
MMP-25 (MT6-MMP)	Lökositler, anaplastik astrositomlar, glioblastomlar	IV, jelatin		Fibrin, fibronektin, proMMP-2, $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü

MMP-14 veya MT1-MMP, kromozom 14q11-q12 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MT1-MMP her yerde eksprese edilir, TIMP-2'yi bağlar, MMP-2'yi aktive eder ve çeşitli hücre tiplerinde hücre göçünü uyarır (32). MMP-14, en iyi kolajenolitik aktivitesiyle bilinir, tip I (kobay), II (sığır) ve III (insan) kolajenlerini karakteristik 3/4 ve 1/4 fragmanlara sindirir. MT1-MMP ayrıca kıkırdak proteoglikanını, fibronektin, laminin-1, vitronektin, a1-proteinaz inhibitörü ve a2-makroglobulini de bozabilir. MT1-MMP'nin tip I kollajen üzerindeki aktivitesi, MMP-2 ile birlikte inkübasyon ile sinerjik olarak artar (7).

MMP-15 veya MT2-MMP, kromozom 16q13 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-15, MMP ailesinin az çalışılmış bir üyesidir. MT1-MMP gibi, MT2-MMP de hücre yüzeyinde lokalize olur ve tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkili olan MMP-2'nin aktivasyonuna aracılık eder (33).

MMP-16 veya MT3-MMP, kromozom 8q21.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-16, sitoplazmik kuyruğu olan zara bağlı bir proteindir. Bir tip I MT-MMP olarak MMP-16, proMMP-2'yi aktif MMP-2'ye dönüştürebilir ve böylece tümör istilasını kolaylaştırabilir. İnsan kardiyomiyosit progenitör hücrelerinde MMP-16, MMP-2 ve -9'u aktive edebilir, bu da hedeflenen hücre transplantasyonundan sonra istenmeyen hücre göçünü kolaylaştırabilir ve potansiyel olarak kardiyak rejenerasyonun faydalı etkilerini sınırlayabilir (34).

MMP-17 veya MT4-MMP, 12q24.3 kromozomunda bir gen lokusuna sahiptir. MMP-17, tip I MT-MMP'lerin aksine GPI çapa MT-MMP'lerinden biridir ve proMMP-2'yi (pro-jelatinaz A) pozitif olarak düzenlemez. Yaklaşık 20 amino asitlik bir sitoplazmik kuyruğa sahip olan MT1-, MT2-, MT3- ve MT5-MMP'lerin aksine ve MMP-17'nin sitoplazmik kuyruğu yoktur ve bunun yerine bir GPI'ye sahiptir. MMP-17 geni, başta lökositler, kolon, yumurtalık, testis ve beyin olmak üzere çeşitli insan dokularında eksprese edilir. Lökositlerde MMP-17'nin membran lokalizasyonu ile birlikte ekspresyonu, büyüme faktörlerinin membrana bağlı öncüllerinin veya TNF-a gibi inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

MMP-24 veya MT5-MMP, kromozom 20q11.2'de bir gen lokusuna sahiptir. Yapılan çalışmalar, MT5-MMP'nin ağırlıklı olarak beyin, böbrek, pankreas ve akciğerde eksprese edildiğini göstermiştir. Ek olarak, MT5-MMP transkriptleri, astrositler ve glioblastomlar dahil olmak üzere bir dizi beyin tümöründe normal beyin dokusuna kıyasla yüksek seviyelerde tespit edildi. MMP-24, proMMP-2'yi (projelatinaz A) aktif MMP-2 formuna bölebilir (35). MMP-24, nörona özgüdür ve nöronal devre oluşumuna ve plastisiteye katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. MT5-MMP, sinaps stabilizasyonu için kritik bir protein olan N-cadherini parçalar ve çalışmalar, nöral hasarı takiben reaktif sinaptogenez

sırasında MT5-MMP ve N-kadherinin zamana ve yaralanmaya bağılı ekspresyonunu göstermiştir (36).

MMP-25 veya MT6-MMP, kromozom 16p13.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-25, MMP ailesinin en az çalışılan üyelerinden biridir. MMP25, lökositlerde ve bazı kanser dokularında yüksek oranda eksprese edilen GPI bağlantılı bir MMP'dir. Polimorfonükleer lökositler (PMN) yüksek düzeyde MT6-MMP ifade eder. MT6-MMP, PMN'lerin membran, granüller ve nükleer/endoplazmik retikulum/Golgi fraksiyonlarında bulunur. PMN'lerin uyarılması, aktif MT6-MMP'nin süpernatantlara salgılanmasıyla sonuçlanır. PMN'ler hücre yüzeyinde MT6-MMP eksprese etmez. Bununla birlikte, apoptozun indüklenmesi, PMN'lerin hücre yüzeyinde MT6-MMP'nin yer değiştirmesini indükler (37).

1.6. DİĞER MMP'LER

Diğer MMP'ler arasında MMP-12, -19, -20, -21, -22, -23, -27 ve -28 bulunur.

MMP-12 veya makrofaj metalloelastaz, kromozom 11q22.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. Adından da anlaşılacağı gibi, MMP-12 elastini bozar ve makrofajlar ve diğer stromal hücreler tarafından yüksek oranda eksprese edilir. MMP-12, makrofaj göçü için gereklidir, ¹⁶⁷ ve ayrıca hipertrofik kondrositlerde ve osteoklastlarda bulunur.

Tablo 6: Diğer MMP'lerin doku dağılımları ve substratları

MMP	Doku Dağılımı	Kollajen Substratları	Kollajen Olmayan ECM Substratları	Diğer Hedefler ve Substratlar
MMP-12 (Metalloelastaz)	SMC'ler, fibroblastlar, makrofajlar, büyük safen damarı	IV, jelatin	Elastin, fibronektin, laminin	kazein, plazminojen
MMP-19 (RASI-1)	Karaciğer	I, IV, jelatin	Aggrekan, fibronektin, laminin, nidogen, tenascin	Kazein
MMP-20 (Enamelisin)	diş minesi	V	Agrekan, kıkırdak oligomerik protein, amelogenin	
MMP-21 (Xenopus-MMP)	Fibroblastlar, makrofajlar, plasenta			α 1-antitripsin
MMP-22 (Tavuk-MMP)	Tavuk fibroblastları	Jelatin		
MMP-23 (CA-MMP)	Yumurtalık, testis, prostat Diğer (tip II) MT-MMP	Jelatin		
MMP-27	Kalp, lökositler, makrofajlar, böbrek, endometrium, menstrüasyon, kemik, osteoartrit, meme kanseri			
MMP-28 (Epilisin)	Deri, keratinositler			Kazein

MMP-19 veya RASI-1 veya stromelisin-4, 12q14 kromozomu üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-19'un katalitik alanı, bazal membran tip IV kollajen, laminin ve nidojenin yanı sıra büyük tenascin-C izoformu, fibronektin ve tip I jelatini *in vitro* olarak hidrolize edebilir, bu da MMP-19'un, çok çeşitli ECM bileşenlerinin hidrolize edebilen güçlü bir proteinaz yeteneğine sahip olduğunu düşündürür. MMP-19 katalitik alanı, proMMP-9'u aktif formuna işleyebilir, ancak MMP-1, -2, -3, -13 ve -14 gibi diğer gizli MMP formlarını *in vitro* olarak aktive etmeyebilir (38).

MMP-20, enamelinin olarak da bilinir. İnsan enamelinin geni, MMP gen ailesinin en az yedi diğer üyesine kümelenmiş olan kromozom 11q22 ile eşleşir. Enamelin, yeni oluşan diş minesinde ifade edilen diş özgü bir MMP'dir (39). MMP-20, dental papillanın ameloblastları ve odontoblastları tarafından, spesifik olarak mine gelişiminin erken ve orta evreleri sırasında ifade edilir. Mine matriks proteinleri amelogenin, ameloblastin ve enamelin de bu gelişim periyodu sırasında eksprese edilir, bu da enamelinin hidrolizlerinde rol oynayabileceğini düşündürür.

Xenopus-MMP olarak da bilinen MMP-21, diğer MMP'lerin normal 11q konumunun aksine kromozom 1 üzerinde genetik bir koda sahiptir. MMP-21, çeşitli fetal ve yetişkin dokularda, granümatöz cilt lezyonlarının makrofajlarında, dermatofibromlardaki fibroblastlarda ve bazal ve skuamöz hücreli karsinomlarda ifade edilen ölçülebilir jelatinolitik aktiviteye sahip bir MMP'dir (40,41). Hem insanlarda hem de farelerde, gelişmekte olan böbrek, bağırsak, nöroektoderm ve cildin epitel hücrelerinde MMP-21 saptanmış, ancak normal yetişkin derisinde saptanmamıştır.

Tavuk-MMP olarak da bilinen MMP-22, kromozom 1p36.3 üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. İnsan kromozomu 1'in kısa kolunun terminal ucu, 1p36.3, bir dizi tümörde sıklıkla silinir ve çoklu tümör baskılayıcı genlerin yeri olduğuna inanılır. MMP-21 ve MMP-22 genleri, 1p36.3'te yaklaşık 120 kb yayılan Cdc2L1-2 lokusunda tanımlanmıştır. Bu genler, prepro, katalitik, sistein açısından zengin, IL-1 reseptörü ile ilgili ve prolin açısından zengin alanlar içeren MMP'leri kodlar. MMP21/22 genleri, bazıları dokuya özgü bir şekilde alternatif ekleme ile türetilen çoklu mRNA'ları ifade eder (42).

MMP-23 veya sistein dizisi (CA)-MMP, 1p36.3 kromozomu üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-23, bir N-terminal sinyal çapasına sahip bir integral membran zimojeni olarak ifade edilir ve tamamen işlenmiş olgun bir enzim olarak salgılanır. MMP-23, hem aktivasyonu hem de salgılanması için tek bir proteolitik bölünme ile düzenlenen bir tip II membran proteindir (43). MMP-23 ağırlıklı olarak yumurtalık, testis ve prostatta eksprese edilir, bu da üreme süreçlerinde özel bir rolü olabileceğini düşündürür (44).

MMP-27, kromozom 11q24 üzerinde bir gen lokusu olan bir insan MMP-22 homologudur ve bir stromelinin olarak sınıflandırılır. MMP-27, B-lenfositlerinde eksprese edilir ve anti-(IgG/IgM) ile tedavi edilen kültürlenmiş insan lenfositlerinde aşırı eksprese edilir. MMP-27, döngüsel insan endometriyumunda ve yüzeyel endometriotik lezyonlarda CD163+/CD206+ M2 makrofajlarında eksprese edilir. MMP-27 mRNA adet döngüsü boyunca tespit edilir. MMP-27 mRNA seviyeleri, proliferatif fazdan sekretuar faza, menstrüel faz sırasında zirveye yükselir (45).

MMP-28 veya epilisin, 17q21.1 kromozomu üzerinde bir gen lokusuna sahiptir. MMP-28, epidermiste yüksek ekspresyon gösterir. Epilizin testiste yüksek seviyelerde ve akciğerlerde, kalpte, bağırsakta, kolonda, plasentada ve beyinde daha düşük seviyelerde eksprese edilir. MMP-28, hem doku homeostazında hem de onarımda birçok dokuda işlev görebilir. Normal yetişkin ve fetal dokularda ve karsinomlarda geniş ekspresyon aralığı, MMP-28 için önemli roller önerir. Epilizin, doku homeostazındaki fonksiyonları düşündüren bir dizi normal dokuda eksprese edilir (46-48).

2. MMP AKTİVASYONU

MMP'ler, mRNA ekspresyonu, proenzimin aktif forma aktivasyonu ve endojen TIMP'lerin (MMP İnhibitörleri) karşı koyma eylemleri dahil olmak üzere birçok seviyede düzenlenir. MMP'ler, proMMP'leri oluşturmak için translasyon sırasında sinyal peptidinin çıkarıldığı pre-proMMP'ler olarak sentezlenir. Bu zimojenlerde veya proMMP'lerde, PRCGXPD 'sistein anahtarı' motifinden gelen sistein , proMMP'leri hareketsiz tutmak için katalitik Zn^{2+} ile koordine olur. Bu zimojenleri veya proMMP'leri işlemek ve aktive etmek için, sistein anahtarı bölünür ve prodomain, aktif MMP formlarını üretmek için sıklıkla serin proteazlar, endopeptidaz furin, plazmin veya diğer MMP'ler gibi diğer proteolitik enzimler tarafından ayrılır (6). MMP-11, -21 ve -28 gibi furin içeren MMP'ler ve MT-MMP'ler, propeptidin C-terminalinde furin benzeri bir pro-protein dönüştürücü tanıma dizisine sahiptir ve furin tarafından hücre içinde aktive edilir (49). MT-MMP'ler önce furin tarafından hücre içi aktivasyona uğrarlar, daha sonra diğer proMMP'leri parçalayıp aktive edebilecekleri hücre yüzeyine ilerlerler (50). MMP'ler ayrıca ısı, düşük pH, 4-aminofenilmerkürük asetat, cıva klorür, N-etilmaleimid, oksitlenmiş glutatyon, sodyum dodesil sülfat ve kaotropik maddeler gibi tiyol değiştirici maddeler dahil olmak üzere çeşitli fizikokimyasal maddeler tarafından da aktive edilebilir. Bu aktivatörlerin çoğu, MMP molekülünün sistein değiştirme motifindeki sistein- Zn^{2+} koordinasyonunu bozar. Diğer MMP aktivatörleri, MMP-9'u aktive eden plazmin içerir. Ayrıca, hem MMP-3 hem de hipokloröz asit, MMP-7'yi aktive eder ve MMP-7, MMP-1'i aktive edebilir (51).

MMP ekspresyonu/aktivitesi hormonlardan, büyüme faktörlerinden ve sitokinlerden de etkilenebilir. Örneğin, yumurtalık cinsiyet hormonları çeşitli MMP'lerin ekspresyonunu/aktivitesini etkileyebilir ve bu da menstrüel ve östrus döngüleri sırasında endometriyal doku yeniden şekillenmesine ve dökülmesine katılabilir. MMP ekspresyonu/aktivitesi inflamatuvar süreç sırasında da artar. MMP'ler, proinflamatuvar hücreler tarafından salgılanır ve bunların salgılanması, proinflamatuvar sitokinler tarafından desteklenir (52).

MMP'ler büyüme faktörleri tarafından düzenlenebilir. Örneğin, SNU-5 hücrelerinde VEGFa'nın aşırı ekspresyonu MMP-2 ekspresyonunu arttırırken VEGFa'nın downregülasyonu MMP-2 ekspresyonunu azaltır (53,54). Karotid arter plaklarında, epidermal büyüme faktörü (EGF), MMP-1 ve -9 mRNA transkriptlerini yukarı regüle eder ve VSMC'lerde MMP-9 aktivitesini arttırır (55).

MMP aktivitesi ayrıca endojen MMP inhibitörleri TIMP'ler tarafından da düzenlenir. Artan MMP ekspresyonu/aktivitesi veya azalmış TIMP'ler, MMP/TIMP dengesizliğine yol açabilir ve çeşitli patolojik durumlara, özellikle de kalp yetmezliği, osteoartrit ve kansere neden olabilir.

3. ENDOJEN MMP İNHİBİTÖRLERİ (TIMP)

TIMP'ler (Tissue inhibitor of matrix metalloproteases), 1:1 stokiyometride MMP'leri bağlayan, endojen ve doğal olarak oluşan spesifik inhibitörlerdir (56). Dört TIMP (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4) omurgalılarda tanımlanmıştır ve bunların ekspresyonu, geliştirme ve doku yeniden modellemesi sırasında düzenlenir. MMP'lerin aktivitesi, geri dönüşümlü blokaj yoluyla TIMP'ler tarafından inhibe edilir ve MMP'ler spesifik dokularda eksprese edilir. TIMP'ler (21 ila 29 kDa), her biri üç korunmuş disülfid bağı içeren, sırasıyla 125 ve 65 amino asitlik bir N- ve C-terminal alanına sahiptir.

TIMP'ler ayrıca MMP inhibisyonundan bağımsız fonksiyonlara sahiptir, bu sayede doğrudan hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanırlar. Vücut hücrelerinin çoğunluğu tarafından salgılanan TIMP-1, diğer üç TIMP'den daha fazla inhibitör aralığına sahiptir. MMP-1-3 ve MMP-7-9'u inhibe eder. TIMP-2 çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilir, ancak büyüme faktörleri tarafından indüklenebilir değildir. MMP-2, MMP-9, MMP-14 ve membran tipi matris metaloproteaz 1'i (MT1-MMP) inhibe eder. TIMP-3 dokularda matris proteini olarak ve gözlerin ve böbreklerin bazal zarlarında eksprese edilir ve MMP-2 ile MMP-9'u inhibe eder. TIMP-4 kalp, yumurtalıklar, böbrekler, pankreas, kolon, testisler, beyin ve yağ dokusunda eksprese edilir (57-60).

Dengesiz MMP aktiviteleri ile ilişkili patolojik koşullar altında, MMP aktivite seviyesini doğrudan etkilediği için TIMP seviyelerindeki değişiklikler önemli olarak kabul edilir.

4. MMP'LER VE HASTALIK İLİŞKİSİ

MMP'lerin anormal düzenlenmesi, inflamasyon, doku yıkımı, fibroz, anormal anjiyogenez, matrisin zayıflaması, mikrogliyal aktivasyon, otoimmün hastalıklar ve karsinogenez dahil olmak üzere patolojik durumlarda ilgili bir role sahiptir. Bu bileşikler, bu süreçleri modüle eden biyoaktif moleküllerin kesilmesine neden

olarak adezyon, hücre proliferasyonu ve migrasyon ve/veya apoptozu içeren süreçlerde yer alırlar (57,61).

4.1. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA MMP'LER

MMP'ler ve TIMP'ler, nörojenez, oligodendrojenez ve serebral plastisite gibi fizyolojik süreçlerde yer alır. Nörofizyolojik fonksiyonlarla olan ilişkileri nedeniyle beyin gelişimi için gereklidirler. Ayrıca, MMP'ler büyüme ve gelişme sırasında merkezi sinir sisteminde (CNS) önemli işlevleri yerine getirir. Akut ve kronik durumlarda oluşan nöronal hasar sırasında ve ayrıca nöronal onarım süreçlerinde önemli rollere sahiptirler (62-64). MMP-2 ve MMP-9, CNS'deki nöronlar, astrositler ve mikroglia tarafından eksprese edilir ve mikroglia aktivasyonu ve inflammatuar hücrelerin daha fazla ilerlemesi yoluyla kan-beyin bariyerinin (BBB) bozulmasında fizyopatolojik bir rol oynarlar (65). MMP'lerin anormal modülasyonu ayrıca multipl skleroz (MS), Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığının (PD) patogeneğinde yer alır. MMP'lerin inhibisyonu, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için olası bir terapötik strateji olarak önerilmiştir (66).

MMP'ler tarafından parçalanmış amiloid öncü protein (APP), zayıf şekilde işlenen amiloid- β (A β) peptitlerinin ayrılmasını sağlar. Bu peptitlerin, hastalığın inflammatuar bileşenini oluşturarak ve bunun bir sonucu olarak da beyin seviyesinde daha büyük hasar (nöroinflamasyon tarafından indüklenen) meydana getirdiği ve Alzheimer hastalığından esas olarak sorumlu olduğu düşünülmektedir (67). Astrositler, nöronların ve nörotransmitterlerin aktivitesi ile ilişkili, sinaptik iletim ve nörovasküler eşleşmeye neden olan Santral Sinir Sistemi (SSS) hücreleridir. MMP-2 ve MMP-9, astrositlerde eksprese edilir ve A β ekspresyonu, hücre dışı bölmede salgılanan MMP'lerin seviyelerini düzenleyerek bozulmaya neden olur. MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri, nöronal lezyonların varlığında önemli ölçüde yükselir. MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonu A β tarafından uyarılır ve bu proteinler astrositler ve IL-1 β gibi proinflammatuar sitokinler tarafından salgılanır (68,69).

Patolojik olarak, PH'nin ayırt edici özellikleri, azalmış striatal dopamin, intranöronal protein inklüzyonları (Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri) ve substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonudur (70). PH'de, nöronal düzeyde hasar oluşturan MMP aşırı ekspresyonu vardır; bu kontrolsüz ekspresyon yalnızca TIMP'ler tarafından azaltılabilir. MMP-3, apoptoz sinyalizasyonunda ve mikroglial aktivasyonda rol oynar ve PH patogeneğini etkilediği ve dopaminerjik nöronların kaybına katkıda bulunduğu bilinmektedir (72).

ALS'de, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9, hücre dışı matris proteinleri degrade ederek, BBB'nin bozulması ve enflamatuar süreçlerin desteklenmesiyle, doğrudan nörotoksik etkiler gösterebilir. Bu, motor nöron dejenerasyonunun patogenezinde rol oynayan tüm endotel hücrelerinin ve astrositlerin kaybı ve hasarı ile sonuçlanır. ALS hastalarında artan MMP ve TIMP-1 seviyeleri, motor nöronların ve iskelet kaslarının dejenerasyon süreçlerini yansıtabilir ve/veya doku yeniden şekillenmesi ile ilişkili olabilir. ALS patogenezinde MMP ve TIMP seviyelerindeki değişikliklerin rolü net olmasa da bu bileşiklerin serumdaki analizi, tedavinin etkilerini izlemek için prognostik bir faktör ve potansiyel belirteç olarak kullanılabilir (73-75).

MS'de, MMP'lerin ve TIMP'lerin dengesizliği, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve periferik kan lökositlerinin infiltrasyonuna neden olan bir dizi etkiye neden olur, bunu miyelinin degradasyonu ve ardından aksonal bozulma ve nöronal hücre kaybı izler. Çeşitli beyin ve bağışıklık hücreleri MMP'leri salgılayabilir. Aktif lezyonların kan damarlarında MMP-7 ve MMP-9 ekspresyonu, endotel hücrelerinde MMP-3 ve aktif ve nekrotik lezyonların çevresinde MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 ekspresyonu gözlenmiştir (76,77). MMP-9'un T-lenfositler ve makrofajlar tarafından salgılandığı ve hastalık boyunca sürekli ekspresyonunun nöronal hücre kaybına ve çevre dokuya zarar vermesine katkıda bulunan şey olabileceği öne sürülmüştür. MMP-9, BBB'nin geçirgenliğini artırır, lökositlerin CNS'ye infiltrasyonunu kolaylaştırır, miyelin tabakasını bozar ve sonuç olarak nöronal hasar oluşturur. TIMP-1, MMP-9'un bir doku inhibitörü olduğundan, MS hastalarında MMP-9:TIMP-1 oranında önemli bir yükselme gözlenmiştir ve bu oran MS'deki sürekli inflamasyon için çok uygun ve kolayca ölçülebilir bir biyobelirteç gibi görünmektedir (78-80).

4.2. KANSERDE MMP'LER

Başlangıçta, kanser biyolojisinde, ECM ve bazal membran kollajenine karşılık gelen fiziksel bariyerlerin parçalanmasından dolayı MMP'lerin metastazın başlangıcında yer aldığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, artık MMP'lerin, sinyal yollarının modifikasyonu, bağışıklık tepkisinde yer alan sitokinlerin düzenlenmesi ve tümör büyümesi dahil olmak üzere çoklu biyolojik fonksiyonları etkileyen, tümör ilerlemesinin tüm adımlarında rol oynadığı bilinmektedir.

MMP-1 ekspresyonu özofagus kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (81). MMP-13, tümörlerde sıklıkla aşırı eksprese edilir ve tümör ilerlemesi ve metastaz riskini artırabilir. MMP-13, nazofaringeal kanser hücrelerinde ve şartlandırılmış ortamdan saflaştırılmış eksozomlarda ve ayrıca nazofaringeal kanser hastalarının plazmasında aşırı eksprese edilir (82). MMP-2 ve MMP-9 çok

çeşitli kanserlerde özellikle kanser invazyonu ve metastazında rol oynar. MMP-10 genellikle insan kanserlerinde eksprese edilir ve tümörün ilerlemesinde, göçünde ve istilasında rol oynayabilir (83). MMP-11 ayrıca normal kontrol grubuna kıyasla kanser hastalarının serumlarında ve gırtlak, mide, pankreas ve meme kanserli hastalardan alınan tümör doku örneklerinde aşırı eksprese edilir. Tümör dokularında MMP-11'in varlığı, apoptozu inhibe ederek ve kanser hücrelerinin göçünü ve istilasını artırarak kanser gelişimini destekleyebileceğini öne sürdü. Bununla birlikte, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, MMP-11'in metastazı baskılayarak kanserin ilerlemesine karşı olumsuz bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (84). MMP-7 de kanser gelişimi ve metastazında rol oynayabilir. Oral skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda serum anti-MMP-7 antikor seviyeleri daha yüksektir ve kötü diferansiye tümörleri olanlarda, iyi ila orta derecede tümörü olanlara göre daha fazla MMP-7 antikoru vardır (85). MMP-16, meme kanseri hücrelerinin istilasını artırır (86). MMP-17 transkriptleri, tüm meme kanseri hücre dizilerinde saptanır, bu da tümör gelişiminde/ilerlemesinde bir rol olduğunu düşündürür (87). MT6-MMP mRNA ekspresyonu, beyin (anaplastik astrositomlar ve glioblastomlar), kolon, ürotelyal ve prostat kanserleri dahil olmak üzere birçok insan kanserinde yükselir (88). MMP-19, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiş ve hastalık şiddeti ve sonucunun potansiyel bir biyolojik belirteci olabileceği belirtilmiştir (89).

4.3. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARDA MMP'LER

MMP'ler, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar; bu nedenle, değişiklikleri kardiyovasküler morbidite ve mortalite risklerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (90). KVH'larda hasara bağlı olarak vasküler duvarın kararsızlığı nedeniyle ECM'nin yıkımı ve rejenerasyonunda değişiklikler meydana gelir. MMP'ler, anevrizma oluşumu, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü (MI), ateroskleroz, arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliği (HF) gibi kardiyovasküler patolojilerle ilişkilidir (91,92).

Ateroskleroz klinik olarak, büyük arter duvarlarının intiması içinde lipidlerin ve inflamatuvar hücrelerin ilerleyici birikimini içeren ve endotelial disfonksiyona yol açan inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Bir aterosklerotik plağın kırılması, kolajen tip I, III, IV, V, XI ve XVI tarafından oluşturulan bu aterosklerotik plakların oluşumuna ve destabilizasyonuna katılan MMP-9'un aktivitesi ile ilişkilidir. Aterosklerotik plaklarda, makrofajlar MMP-9'un ana kaynağıdır. MMP-9 seviyesi aynı zamanda MI riskini öngörmede belirteçler

olarak işlev gören faktörler olan C-reaktif protein, fibrinojen ve IL-6'nın aktivitesi ile de doğrudan ilişkilidir (93,94).

C-reaktif protein, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve ROS gibi inflamatuvar faktörler, damarların sertliğini ve endotel disfonksiyonunu güçlendirerek hipertansiyonun gelişiminde ve konsolidasyonunda rol oynar. MMP-2 ve MMP-9, hem pro- hem de anti-inflamatuvar özellikler sergiler. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yüksek MMP-9 ve TIMP-1 seviyeleri, artmış arteriyel sertlik ile ilişkilidir. MMP-9'un aktivitesi, erken bir aşamada hipertansiyon gelişimine yol açarak kolajen yıkımı ve arteriyel güçsüzlük oluşturur (95,96).

Yüksek MMP-9 ve MMP-2 seviyeleri, elastinin bozulmasına katkıda bulundukları için anevrizmaların oluşumundan ve boyutundan sorumludur (97). MMP-2, düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve anevrizma etiolojisinde birincil faktör olarak rapor edilmiştir (98). MMP-9, makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenir. Makrofajlar tarafından sentezlenen MMP-12, elastinin bozunmasıyla ilişkilendirilmiştir (99).

4.4. JİNEKOLOJİK HASTALIKLARDA MMP'LER

MMP'ler ve TIMP'ler, yumurtalık dokusunun bölgesini ve yeniden şekillenmesini kontrol eder ve çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilişkilidir. MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki doğru denge, komplike gebelikleri olan kadınların yapısal ve fonksiyonel vasküler değişikliklerinde büyük rol oynar (100). MMP-9, yumurtalık foliküllerinin ve duvarlarının aşırı rekonstrüksiyonunda, düzensiz ovulasyona, foliküler oklüzyona ve stromal dokuda artışa neden olan bir dengesizlik ile ilişkilidir (101). Polikistik over sendromlu kadınlarda MMP'lerin ve TIMP'lerin serum seviyeleri arasında değişen bir denge bildirilmiştir; TIMP-2'nin serum seviyesinde bir azalma vardır ve MMP-9'un TIMP-1'e ve MMP-2'nin TIMP-2'ye oranları önemli ölçüde artar (102).

Embriyodaki trofoblast hücreleri tarafından eksprese edilen MMP-9 ve maternal uterin hücreler tarafından eksprese edilen TIMP-3, implantasyon sürecinde ve embriyoların doğru gelişiminde temel katılımcılar olan endometriumdaki trofoblast hücrelerinin istilasında yer alan ana enzimlerdir. MMP-2'nin sentezi, ana işlevi trofoblastik yatağın istilası olan gestasyonun başlangıcında başlar. MMP-9, MMP-2 ve TIMP-2'nin upregülasyonu, genellikle 12. gebelik haftasından önce, gebeliğin erken spontan sonlandırılmasında rol oynar (103,104).

Yapılan çalışmalar preeklampsi hastalarda MMP-1 ve MMP-2 seviyelerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, çalışmalar TIMP-3 promotörünün PE'li kadınların plasentalarında hipometile olduğunu göstermiştir, bu da epigenetik

değişikliklerin azalmış trofoblastik invazyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hipometile ve plasentaya özgü TIMP-3, maternal plazmada PE'nin erken teşhisi için potansiyel bir belirteç olabilir (105).

4.5. İNFLAMATUAR HASTALIKLARDA MMP'LER

Enflamasyon, kanser, romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA), sedef hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere birçok kronik ve otoimmün hastalığın ayırt edici özelliğidir. MMP'ler ve TIMP'ler bu hastalıklarda inflamasyonun kendi kendini düzenlemesinde kilit rol oynar. OA'lı hastalarda, osteoartritik kıkırdak örneklerinde değişken seviyelerde MMP-13 mRNA gözlenmiştir. Kıkırdakta hem MMP-13 hem de MMP-1'in ekspresyonu, interlökin-1 α tarafından hem mRNA hem de protein seviyelerinde önemli ölçüde indüklenmiştir (106).

İn vivo çalışmalar, RA'da MMP-2, MMP-3 ve MMP-9'un yüksek ekspresyonunu göstermiştir. MMP-1 ve MMP-13, kollajen yıkım sürecinin hızını sınırladıkları için RA'da baskın rollere sahiptir. Kollajene ek olarak, MMP-13 agrekan ve proteoglikan bozarak RA'da ECM yıkımında ikili bir rol oynar (107).

Yapılan bir çalışmada amfizemli hastalarda MMP-9 konsantrasyonu ve MMP-9/TIMP-1 oranı diğer fenotiplere sahip hastalara göre daha yüksekti. Bu ve diğer çalışmalar, MMP-9 konsantrasyonunun ve MMP-9/TIMP-1 oranının KOAH hastalarında amfizemin en iyi belirleyicileri olduğunu öne sürmüştür (108).

4.6. BÖBREK HASTALIKLARINDA MMP'LER

MMP'lerin ve TIMP'lerin böbreklerde ekspresyonu karmaşıktır ve ekspresyon paternleri tam olarak karakterize edilmemiştir. Böbreklerde MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, MMP-24, MMP-25, MMP-27, MMP-28, TIMP-1, TIMP-2 ve TIMP -3 ifade edilir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda, böbreklerin ECM bileşenlerinde bir değişiklik meydana gelir ve bu da parankim harabiyetine yol açar (109). MMP deregülasyonunun varlığı, akut böbrek hasarı (AKI), glomerüloskleroz/tubulointerstisyel fibroz, diyabetik nefropati, polikistik böbrek hastalığı ve renal hücreli karsinom gibi hem akut hem de kronik renal fizyopatolojik süreçlerde rol oynar. MMP'ler, endotel hücrelerinin degradasyonu ve ardından artan vasküler geçirgenlik ile ilişkili olan MMP-9 aktivitesindeki artışa bağlı olarak vasküler endotel, glomerül ve tübül epitel hücrelerindeki değişikliklerde rol oynar (110). MMP-3, gelişmekte olan bir terapötik ajan ve böbrek hasarının bir biyolojik belirteci olarak kabul edilir (111). MMP'lerin ve TIMP'lerin düzenlenmesinin, glomerüllerde ECM'nin üretimi ve bozulmasında homeostazın korunmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. MMP-2 ve

MMP-9, mezanjiyal hücreler ve podositler dahil olmak üzere glomerüler hücreler tarafından eksprese edilir ve salgılanır ve bunların işlevi, glomerüler bazal membranın dönüşümünü kontrol etmektir. Çalışmalar, bu MMP'lerin üretimindeki bir azalmaya veya bunların inhibitörlerinin konsantrasyonlarındaki bir artışa bağlı olarak, böbrek hastalıklarının gelişiminde veya ilerlemesinde MMP'lerin rolünü vurgulamıştır (112).

KAYNAKLAR

1. Cui, N.; Hu, M.; Khalil, R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2017**, *147*, 1–73.
2. Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspec Biol.* 2011;3:a005058.
3. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1962;48:1014–1022.
4. Holmbeck K, Bianco P, Caterina J, Yamada S, Kromer M, Kuznetsov SA, Mankani M, Robey PG, Poole AR, Pidoux I, Ward JM, Birkedal-Hansen H. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell.* 1999; 99(1):81–92.
5. Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2007; 42(3):113–185.
6. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(3):562–573.
7. . Ohuchi E, Imai K, Fujii Y, Sato H, Seiki M, Okada Y. Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. *J Biol Chem.* 1997; 272(4):2446–2451.
8. Chung L, Dinakarandian D, Yoshida N, Lauer-Fields JL, Fields GB, Visse R, Nagase H. Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis. *EMBO J.* 2004; 23(15):3020–3030.
9. Nagase H, Fushimi K. Elucidating the function of non catalytic domains of collagenases and aggrecanases. *Connect Tissue Res.* 2008; 49(3):169–174.
10. Mittal R, Patel AP, Debs LH, Nguyen D, Patel K, Grati M, Mittal J, Yan D, Chapagain P, Liu XZ. Intricate Functions of Matrix Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. *Journal of cellular physiology.* 2016; 231(12):2599–2621.
11. Nam SI, Yu GI, Kim HJ, Park KO, Chung JH, Ha E, Shin DH. A polymorphism at -1607 2G in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) increased risk of sudden deafness in Korean population but not at -519A/G in MMP-1. *Laryngoscope.* 2011; 121(1):171–175.

12. Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF, Cohen IK, Yager DR. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds. *Wound Repair Regen.* 1998; 6(2):127–134.
13. Cossins J, Dudgeon TJ, Catlin G, Gearing AJ, Clements JM. Identification of MMP-18, a putative novel human matrix metalloproteinase. *Biochemical and biophysical research communications.* 1996; 228(2):494–498
14. Tomlinson ML, Garcia-Morales C, Abu-Elmagd M, Wheeler GN. Three matrix metalloproteinases are required in vivo for macrophage migration during embryonic development. *Mech Dev.* 2008; 125(11–12):1059–1070.
15. Steffensen B, Wallon UM, Overall CM. Extracellular matrix binding properties of recombinant fibronectin type II-like modules of human 72-kDa gelatinase/type IV collagenase. High affinity binding to native type I collagen but not native type IV collagen. *The Journal of biological chemistry.* 1995; 270(19):11555–11566.
16. Shipley JM, Doyle GA, Fliszar CJ, Ye QZ, Johnson LL, Shapiro SD, Welgus HG, Senior RM. The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats. *The Journal of biological chemistry.* 1996; 271(8):4335–4341.
17. Patterson ML, Atkinson SJ, Knauper V, Murphy G. Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain. *FEBS Lett.* 2001; 503(2–3):158–162
18. Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem.* 1995; 270(11):5872–5876
19. Pei D, Weiss SJ. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen. *Nature.* 1995; 375(6528):244–247
20. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem.* 2007; 15(6):2223–2268
21. Eguchi T, Kubota S, Kawata K, Mukudai Y, Uehara J, Ohgawara T, Ibaragi S, Sasaki A, Kuboki T, Takigawa M. Novel transcription-factor-like function of human matrix metalloproteinase 3 regulating the CTGF/CCN2 gene. *Mol Cell Biol.* 2008; 28(7):2391–2413.
22. Si-Tayeb K, Monvoisin A, Mazzocco C, Lepreux S, Decossas M, Cubel G, Taras D, Blanc JF, Robinson DR, Rosenbaum J. Matrix metalloproteinase 3 is present in the cell nucleus and is involved in apoptosis. *Am J Pathol.* 2006; 169(4):1390–1401.

23. Rohani MG, McMahan RS, Razumova MV, Hertz AL, Cieslewicz M, Pun SH, Regnier M, Wang Y, Birkland TP, Parks WC. MMP-10 Regulates Collagenolytic Activity of Alternatively Activated Resident Macrophages. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(10):2377–2384.
24. Tomlinson ML, Garcia-Morales C, Abu-Elmagd M, Wheeler GN. Three matrix metalloproteinases are required in vivo for macrophage migration during embryonic development. *Mech Dev.* 2008; 125(11–12):1059–1070.
25. Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(8):617–629.
26. Uria JA, Lopez-Otin C. Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. *Cancer Res.* 2000; 60(17):4745–4751
27. de Coignac AB, Elson G, Delneste Y, Magistrelli G, Jeannin P, Aubry JP, Berthier O, Schmitt D, Bonnefoy JY, Gauchat JF. Cloning of MMP-26. A novel matrilysin-like proteinase. *Eur J Biochem.* 2000; 267(11):3323–3329.
28. Sohail A, Sun Q, Zhao H, Bernardo MM, Cho JA, Fridman R. MT4- (MMP17) and MT6-MMP (MMP25), A unique set of membrane-anchored matrix metalloproteinases: properties and expression in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2008; 27(2):289–302.
29. English WR, Holtz B, Vogt G, Knauper V, Murphy G. Characterization of the role of the “MTloop”: an eight-amino acid insertion specific to progelatinase A (MMP2) activating membranetype matrix metalloproteinases. *The Journal of biological chemistry.* 2001; 276(45):42018–42026.
30. Knauper V, Will H, Lopez-Otin C, Smith B, Atkinson SJ, Stanton H, Hembry RM, Murphy G. Cellular mechanisms for human procollagenase-3 (MMP-13) activation. Evidence that MT1- MMP (MMP-14) and gelatinase a (MMP-2) are able to generate active enzyme. *J Biol Chem.* 1996; 271(29):17124–17131.
31. Itoh Y, Kajita M, Kinoh H, Mori H, Okada A, Seiki M. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP, MMP-17) is a glycosylphosphatidylinositol-anchored proteinase. *The Journal of biological chemistry.* 1999; 274(48):34260–34266.
32. Radichev IA, Remacle AG, Shiryaev SA, Purves AN, Johnson SL, Pellecchia M, Strongin AY. Biochemical characterization of the cellular glycosylphosphatidylinositol-linked membrane type-6 matrix

- metalloproteinase. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285(21):16076–16086.
33. Sato H, Seiki M. Membrane-type matrix metalloproteinases (MT-MMPs) in tumor metastasis. *J Biochem*. 1996; 119(2):209–215.
 34. Liu J, van Mil A, Aguor EN, Siddiqi S, Vrijssen K, Jaksani S, Metz C, Zhao J, Strijkers GJ, Doevendans PA, Sluijter JP. MiR-155 inhibits cell migration of human cardiomyocyte progenitor cells (hCMPCs) via targeting of MMP-16. *J Cell Mol Med*. 2012; 16(10):2379–2386.
 35. Llano E, Pendas AM, Freije JP, Nakano A, Knauper V, Murphy G, Lopez-Otin C. Identification and characterization of human MT5-MMP, a new membrane-bound activator of progelatinase overexpressed in brain tumors. *Cancer Res*. 1999; 59(11):2570–2576.
 36. Warren KM, Reeves TM, Phillips LL. MT5-MMP, ADAM-10, and N-cadherin act in concert to facilitate synapse reorganization after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29(10):1922–1940.
 37. Fortin CF, Sohail A, Sun Q, McDonald PP, Fridman R, Fulop T. MT6-MMP is present in lipid rafts and faces inward in living human PMNs but translocates to the cell surface during neutrophil apoptosis. *Int Immunol*. 2010; 22(8):637–649.
 38. Stracke JO, Hutton M, Stewart M, Pendas AM, Smith B, Lopez-Otin C, Murphy G, Knauper V. Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 19. Evidence for a role as a potent basement membrane degrading enzyme. *The Journal of biological chemistry*. 2000; 275(20):14809–14816.
 39. Ryu OH, Fincham AG, Hu CC, Zhang C, Qian Q, Bartlett JD, Simmer JP. Characterization of recombinant pig enamelysin activity and cleavage of recombinant pig and mouse amelogenins. *J Dent Res*. 1999; 78(3):743–750.
 40. Skoog T, Ahokas K, Orsmark C, Jeskanen L, Isaka K, Saarialho-Kere U. MMP-21 is expressed by macrophages and fibroblasts in vivo and in culture. *Exp Dermatol*. 2006; 15(10):775–783.
 41. Ahokas K, Lohi J, Illman SA, Llano E, Elomaa O, Impola U, Karjalainen-Lindsberg ML, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinase-21 is expressed epithelially during development and in cancer and is up-regulated by transforming growth factor-beta1 in keratinocytes. *Lab Invest*. 2003; 83(12):1887–1899.
 42. Gururajan R, Grenet J, Lahti JM, Kidd VJ. Isolation and characterization of two novel metalloproteinase genes linked to the Cdc2L locus on human chromosome 1p36.3. *Genomics*. 1998; 52(1):101–106.

43. Pei D, Kang T, Qi H. Cysteine array matrix metalloproteinase (CA-MMP)/MMP-23 is a type II transmembrane matrix metalloproteinase regulated by a single cleavage for both secretion and activation. *J Biol Chem.* 2000; 275(43):33988–33997.
44. Velasco G, Pendas AM, Fueyo A, Knauper V, Murphy G, Lopez-Otin C. Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. *J Biol Chem.* 1999; 274(8):4570–4576.
45. Cominelli A, Gaide Chevronnay HP, Lemoine P, Courtoy PJ, Marbaix E, Henriët P. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Molecular human reproduction.* 2014; 20(8):767–775.
46. Lohi J, Wilson CL, Roby JD, Parks WC. Epilysin, a novel human matrix metalloproteinase (MMP-28) expressed in testis and keratinocytes and in response to injury. *J Biol Chem.* 2001; 276(13):10134–10144.
47. Saarialho-Kere U, Kerkela E, Jahkola T, Suomela S, Keski-Oja J, Lohi J. Epilysin (MMP-28) expression is associated with cell proliferation during epithelial repair. *J Invest Dermatol.* 2002; 119(1):14–21.
48. Marchenko GN, Strongin AY. MMP-28, a new human matrix metalloproteinase with an unusual cysteine-switch sequence is widely expressed in tumors. *Gene.* 2001; 265(1–2):87–93.
49. Pei D, Weiss SJ. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen. *Nature.* 1995; 375(6528):244–247.
50. English WR, Holtz B, Vogt G, Knauper V, Murphy G. Characterization of the role of the “MTloop”: an eight-amino acid insertion specific to procollagenase A (MMP2) activating membranetype matrix metalloproteinases. *The Journal of biological chemistry.* 2001; 276(45):42018–42026.
51. Kucukguven A, Khalil RA. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets.* 2013; 14(3):287–324.
52. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem.* 2007; 15(6):2223–2268.
53. Hollborn M, Stathopoulos C, Steffen A, Wiedemann P, Kohen L, Bringmann A. Positive feedback regulation between MMP-9 and VEGF in human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9):4360–4367.

54. Mao D, Zhang Y, Lu H, Zhang H. Molecular basis underlying inhibition of metastasis of gastric cancer by anti-VEGF α treatment. *Tumour Biol.* 2014.
55. Rao VH, Kansal V, Stoupa S, Agrawal DK. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells. *Physiol Rep.* 2014; 2(2):e00224.
56. Bode W, Fernandez-Catalan C, Grams F, Gomis-Ruth FX, Nagase H, Tschesche H, Maskos K. Insights into MMP-TIMP interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 878:73–91.
57. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003; 92(8):827–839.
58. Saito S, Trovato MJ, You R, Lal BK, Fasehun F, Padberg FT Jr, Hobson RW 2nd, Duran WN, Pappas PJ. Role of matrix metalloproteinases 1, 2, and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2001; 34(5):930–938.
59. Seizer P, May AE. Platelets and matrix metalloproteinases. *Thromb Haemost.* 2013; 110(5):903–909.
60. Patterson ML, Atkinson SJ, Knauper V, Murphy G. Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain. *FEBS Lett.* 2001; 503(2–3):158–162.
61. Amalinei, C.; Caruntu, I.D.; Giusca, S.E.; Balan, R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2010, 51, 215–228.
62. Small, C.D.; Crawford, B.D. Matrix metalloproteinases in neural development: A phylogenetically diverse perspective. *Neural. Regen. Res.* 2016, 11, 357–362.
63. Lei, C.; Lin, S.; Zhang, C.; Tao, W.; Dong, W.; Hao, Z.; Liu, M.; Wu, B. Activation of cerebral recovery by matrix metalloproteinase-9 after intracerebral hemorrhage. *Neuroscience* 2013, 230, 86–93.
64. Mukherjee, A.; Swarnakar, S. Implication of matrix metalloproteinases in regulating neuronal disorder. *Mol. Biol. Rep.* 2015, 42, 1–11.
65. Liuzzi, G.M.; Trojano, M.; Fanelli, M.; Avolio, C.; Fasano, A.; Livrea, P.; Riccio, P. Intrathecal synthesis of matrix metalloproteinase-9 in patients with multiple sclerosis: Implication for pathogenesis. *Mult. Scler.* 2002, 8, 222–228.
66. Tokito, A.; Jougasaki, M. Matrix metalloproteinases in non-neoplastic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1178.

- 67.Brkcic, M.; Balusu, S.; Libert, C.; Vandenbroucke, R.E. Friends or foes: Matrix metalloproteinases and their multifaceted roles in neurodegenerative diseases. *Mediat. Inflamm.* 2015, 2015, 620581.
- 68.Deb, S.; Zhang, J.W.; Gottschall, P.E. Beta-amyloid induces the production of active, matrix-degrading proteases in cultured rat astrocytes. *Brain Res.* 2003, 970, 205–213.
- 69.Zhang, X.; Chintala, S.K. Influence of interleukin-1 beta induction and mitogen-activated protein kinase phosphorylation on optic nerve ligation-induced matrix metalloproteinase-9 activation in the retina. *Exp. Eye Res.* 2004, 78, 849–860.
- 70.Poewe, W.; Seppi, K.; Tanner, C.M.; Halliday, G.M.; Brundin, P.; Volkman, J.; Schrag, A.-E.; Lang, A.E. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017, 3, 17013.
- 71.Lorenzl, S.; Albers, D.S.; Narr, S.; Chirichigno, J.; Beal, M.F. Expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-1 and their endogenous counterregulators TIMP-1 and TIMP-2 in postmortem brain tissue of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2002, 178, 13–20.
- 72.Chung, Y.C.; Kim, Y.S.; Bok, E.; Yune, T.Y.; Maeng, S.; Jin, B.K. MMP-3 contributes to nigrostriatal dopaminergic neuronal loss, BBB damage, and neuroinflammation in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Mediat. Inflamm.* 2013, 2013, 370526.
- 73.Lukaszewicz-Zajac, M.; Mroczko, B.; Slowik, A. Matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J. Neural Transm.* 2014, 121, 1387–1397.
- 74.Fang, L.; Huber-Abel, F.; Teuchert, M.; Hendrich, C.; Dorst, J.; Schattauer, D.; Zettlmeissel, H.; Wlaschek, M.; Scharffetter-Kochanek, K.; Tumani, H.; et al. Linking neuron and skin: Matrix metalloproteinases in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J. Neurol. Sci.* 2009, 285, 62–66.
- 75.Garbusova-Davis, S.; Woods, R.L., 3rd; Louis, M.K.; Zesiewicz, T.A.; Kuzmin-Nichols, N.; Sullivan, K.L.; Miller, A.M.; Hernandez-Ontiveros, D.G.; Sanberg, P.R. Reduction of circulating endothelial cells in peripheral blood of ALS patients. *PLoS ONE* 2010, 5, e10614.
- 76.Lindberg, R.L.; De Groot, C.J.; Montagne, L.; Freitag, P.; van der Valk, P.; Kappos, L.; Leppert, D. The expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in lesions and normal appearing white matter of multiple sclerosis. *Brain* 2001, 124, 1743–1753.

- 77.Brkcic, M.; Balusu, S.; Libert, C.; Vandenbroucke, R.E. Friends or foes: Matrix metalloproteinases and their multifaceted roles in neurodegenerative diseases. *Mediat. Inflamm.* 2015, 2015, 620581.
- 78.Leppert, D.; Ford, J.; Stabler, G.; Grygar, C.; Lienert, C.; Huber, S.; Miller, K.M.; Hauser, S.L.; Kappos, L. Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain* 1998, 121, 2327–2334.
- 79.Benesova, Y.; Vasku, A.; Novotna, H.; Litzman, J.; Stourac, P.; Beranek, M.; Kadanka, Z.; Bednarik, J. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009, 15, 316–322.
- 80.Fainardi, E.; Castellazzi, M.; Tamborino, C.; Trentini, A.; Manfrinato, M.C.; Baldi, E.; Tola, M.R.; Dallochio, F.; Granieri, E.; Bellini, T. Potential relevance of cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal synthesis of active matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as markers of disease remission in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009, 15, 547–554.
- 81.Murray GI, Duncan ME, O’Neil P, McKay JA, Melvin WT, Fothergill JE. Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in oesophageal cancer. *J Pathol.* 1998; 185(3):256–261.
- 82.You Y, Shan Y, Chen J, Yue H, You B, Shi S, Li X, Cao X. Matrix metalloproteinase 13-containing exosomes promote nasopharyngeal carcinoma metastasis. *Cancer Sci.* 2015; 106(12):1669–1677.
- 83.Kadeh H, Saravani S, Heydari F, Keikha M, Rigi V. Expression of Matrix Metalloproteinase-10 at Invasive Front of Squamous Cell Carcinoma and Verrucous Carcinoma in the Oral Cavity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(15):6609–6613.
- 84.Zhang X, Huang S, Guo J, Zhou L, You L, Zhang T, Zhao Y. Insights into the distinct roles of MMP-11 in tumor biology and future therapeutics (Review). *Int J Oncol.* 2016; 48(5):1783– 1793.
- 85.Jiang T, Xie P, Liu H. Circulating Anti-Matrix Metalloproteinase-7 Antibodies May Be a Potential Biomarker for Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 74(3): 650–657.
- 86.Liu C, Wu F, Liu Y, Meng C. Catalpol suppresses proliferation and facilitates apoptosis of MCF-7 breast cancer cells through upregulating microRNA-146a and downregulating matrix metalloproteinase-16 expression. *Mol Med Rep.* 2015; 12(5):7609–7614.

87. Puente XS, Pendas AM, Llano E, Velasco G, Lopez-Otin C. Molecular cloning of a novel membrane-type matrix metalloproteinase from a human breast carcinoma. *Cancer Res.* 1996; 56(5):944–949.
88. Velasco G, Cal S, Merlos-Suarez A, Ferrando AA, Alvarez S, Nakano A, Arribas J, Lopez-Otin C. Human MT6-matrix metalloproteinase: identification, progelatinase A activation, and expression in brain tumors. *Cancer Res.* 2000; 60(4):877–882.
89. Yu G, Herazo-Maya JD, Nukui T, Romkes M, Parwani A, Juan-Guardela BM, Robertson J, Gauldie J, Siegfried JM, Kaminski N, Kass DJ. Matrix metalloproteinase-19 promotes metastatic behavior in vitro and is associated with increased mortality in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(7):780–790.
90. Hopps, E.; Caimi, G. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2015, 19, 2583–2589.
91. Sierevogel, M.J.; Pasterkamp, G.; de Kleijn, D.P.; Strauss, B.H. Matrix metalloproteinases: A therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9, 1033–1040.
92. Radosinska, J.; Barancik, M.; Vrbjar, N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med.* 2017, 59, 241–253.
93. Lopes, J.; Adiguzel, E.; Gu, S.; Liu, S.L.; Hou, G.; Heximer, S.; Assoian, R.K.; Bendeck, M.P. Type VIII collagen mediates vessel wall remodeling after arterial injury and fibrous cap formation in atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 2013, 182, 2241–2253.
94. Ferroni, P.; Basili, S.; Martini, F.; Cardarello, C.M.; Ceci, F.; Di Franco, M.; Bertazzoni, G.; Gazzaniga, P.P.; Alessandri, C. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: A novel marker of inflammation. *J. Investig. Med.* 2003, 51, 295–300.
95. Tan, J.; Hua, Q.; Xing, X.; Wen, J.; Liu, R.; Yang, Z. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2007, 30, 959–963.
96. Goh, V.J.; Le, T.T.; Bryant, J.; Wong, J.I.; Su, B.; Lee, C.H.; Pua, C.J.; Sim, C.P.Y.; Ang, B.; Aw, T.C.; et al. Novel Index of Maladaptive Myocardial Remodeling in Hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2017, 10.
97. Dale, M.A.; Suh, M.K.; Zhao, S.; Meisinger, T.; Gu, L.; Swier, V.J.; Agrawal, D.K.; Greiner, T.C.; Carson, J.S.; Baxter, B.T.; et al. Background

- differences in baseline and stimulated MMP levels influence abdominal aortic aneurysm susceptibility. *Atherosclerosis* 2015, 243, 621–629.
98. Goodall, S.; Crowther, M.; Hemingway, D.M.; Bell, P.R.; Thompson, M.M. Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. *Circulation* 2001, 104, 304–309.
 99. Houghton, A.M.; Quintero, P.A.; Perkins, D.L.; Kobayashi, D.K.; Kelley, D.G.; Marconcini, L.A.; Mecham, R.P.; Senior, R.M.; Shapiro, S.D. Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 753–759.
 100. Karthikeyan, V.J.; Lane, D.A.; Beevers, D.G.; Lip, G.Y.; Blann, A.D. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in hypertension-related pregnancy complications. *J. Hum. Hypertens.* 2013, 27, 72–78.
 101. Shalev, E.; Goldman, S.; Ben-Shlomo, I. The balance between MMP-9 and MMP-2 and their tissue inhibitor (TIMP)-1 in luteinized granulosa cells: Comparison between women with PCOS and normal ovulatory women. *Mol. Hum. Reprod.* 2001, 7, 325–331.
 102. Gomes, V.A.; Vieira, C.S.; Jacob-Ferreira, A.L.; Belo, V.A.; Soares, G.M.; Fernandes, J.B.; Ferriani, R.A.; Tanus-Santos, J.E. Imbalanced circulating matrix metalloproteinases in polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell. Biochem.* 2011, 353, 251–257.
 103. Jiang, G.; Qi, Y. Detection of MMP-9 and TIMP-3 mRNA expression in the villi of patients undergoing early spontaneous abortion: A report of 30 cases. *Exp. Med.* 2015, 9, 1939–1943.
 104. Onogi, A.; Naruse, K.; Sado, T.; Tsunemi, T.; Shigetomi, H.; Noguchi, T.; Yamada, Y.; Akasaki, M.; Oi, H.; Kobayashi, H. Hypoxia inhibits invasion of extravillous trophoblast cells through reduction of matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation in the early first trimester of human pregnancy. *Placenta* 2011, 32, 665–670.
 105. Xiang, Y.; Zhang, X.; Li, Q.; Xu, J.; Zhou, X.; Wang, T.; Xing, Q.; Liu, Y.; Wang, L.; He, L.; et al. Promoter hypomethylation of TIMP3 is associated with pre-eclampsia in a Chinese population. *Mol. Hum. Reprod.* 2013, 19, 153–159.
 106. Chow, Y.Y.; Chin, K.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediat. Inflamm.* 2020, 2020, 8293921.
 107. Burrage, P.S.; Mix, K.S.; Brinckerhoff, C.E. Matrix metalloproteinases: Role in arthritis. *Front. Biosci. A J. Virtual. Libr.* 2006, 11, 529–543.
 108. Uysal, P.; Uzun, H. Relationship between circulating Serpina3g, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2

- with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Biomolecules* 2019, 9, 62.
109. Tokito, A.; Jougasaki, M. Matrix metalloproteinases in non-neoplastic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1178.
110. Sutton, T.A.; Kelly, K.J.; Mang, H.E.; Plotkin, Z.; Sandoval, R.M.; Dagher, P.C. Minocycline reduces renal microvascular leakage in a rat model of ischemic renal injury. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2005, 288, F91–F97.
111. Lim, A.I.; Chan, L.Y.; Lai, K.N.; Tang, S.C.; Chow, C.W.; Lam, M.F.; Leung, J.C. Distinct role of matrix metalloproteinase-3 in kidney injury molecule-1 shedding by kidney proximal tubular epithelial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012, 44, 1040–1050.
112. Catania, J.M.; Chen, G.; Parrish, A.R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2007, 292, F905–F911.

17. Bölüm

İşitme Kaybı Olan Çocuklarda Dil Gelişimi: Bibliyometrik Bir Analiz

Yasin TOK¹
Hanifi KORKMAZ²

1 Öğr. Gör. Çocuk Gelişimi / Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri, Sağlık Hizmetleri MYO, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Türkiye

2 Öğr. Gör. Çocuk Gelişimi / Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri, Sağlık Hizmetleri MYO, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Türkiye

I. GİRİŞ

İşitmenin dil ediniminde birincil duyumuz olduğu ve bu sebeple doğuştan ya da erken yaşlarda ortaya çıkan işitme kaybının dil gelişimini engellediği (Turan, 2012) ifade edilmektedir. Bu sebeple sağlıklı bir dil gelişimine temel olan işitmenin gerçekleşebilmesi için işitme sisteminin tüm bölümlerinin işlevlerini yerine getirmesi gerekir. Bu bağlamda i) *Dış kulakta* ses, kulak kanalından geçip kulak zarına doğru ilerleyerek kulak zarının titreşimine neden olur. Ardından ii) *Orta kulakta* kulak zarı titreşimleri, üç küçük kemikciğin (malleus, incus ve stapes) hareket etmesine ve ardından iç kulakta kokleadaki endolenf sıvısının hareket etmesine neden olur. iii) *İç kulak* sıvısının hareketi, iç kulaktaki işitmeden sorumlu tüylü hücreleri uyarır. Sonrasında iv) *İşitme siniri ve sinir yolları*, tüylü hücrelerdeki aksiyon potansiyelleri, işitsel siniri uyarır. Böylelikle sinir yolları aracılığıyla beyine elektriksel sinyaller gönderir. Beyin de bu sinyalleri ses olarak yorumlar (American Speech-Language-Hearing Association [ASHA], 2021) ve işitme olayı gerçekleşir. Ne var ki, biyolojik olarak işitsel-sinirsel gelişim; doğuştan işitemeyen, işitme güçlüğü çeken ya da erken yaşlarda işitme kaybı yaşayan çocuklar ile normal işiten çocuklar için aynı hızda ilerleyememektedir (Cole & Flexer, 2020).

Çocuklarda işitme kaybının nedenlerine ilişkin olarak genetik olmayan faktörler, doğuştan işitme kaybının yaklaşık olarak %25'ini oluşturur. Doğuştan işitme kaybına neden olduğu bilinen genetik dışı faktörler; anneden kaynaklı enfeksiyonlar, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, doğum yaralanmaları, hamilelikte alınan toksinler, sarılık gibi kandaki Rh faktörü ile ilişkili komplikasyonlar, anne diyabeti, gebelik toksemisi ve oksijen eksikliği şeklinde sıralanmaktadır (ASHA, 2015a). Doğuştan veya çocukluk çağı işitme kayıplarının en az %50' sinin de genetik nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bu bağlamda işitme kaybının ortaya çıkmasına zemin hazırlayan genetik nedenler de oldukça heterojendir (Yang ve ark., 2019). Çocuklarda genetik ya da genetik dışı çeşitli faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan işitme kaybının belirlenmesinde çeşitli taramalar yapılmaktadır. Bu taramaların başında gelen *yenidoğan işitme taramaları*, tüm bebeklere yaşamlarının ilk ayında yapılır. İlk taramadan ve yeniden taramadan geçemeyen bebeklerin, yaşamlarının ilk birkaç ayında bir pediatrik odyolog ile kapsamlı bir işitme değerlendirmesinin gerekliliği (ASHA, 2021) belirtilmektedir. Yenidoğan işitme taraması, ileri düzeyde bilateral işitme kaybı olan bebekleri tanılayanın yanı sıra, bilateral hafif, orta veya tek taraflı işitme kayıplarını da belirler (Lieu ve ark., 2020). *Çocukluk çağı işitme taramaları* ise tüm çocukların, birinci basamaktaki sağlık hizmetlerinin yanı sıra okullarda 4 yaşından başlayarak yıllık işitme taramasını ifade eder (ASHA, 2021).

Dil; insan iletişimi, sosyalleşme ve öğrenmede temeldir. Bu temelde dili anlamanın ve ifade etmenin de birçok yolu vardır. Dinleyerek ya da izleyerek dili anlama, konuşarak ya da yazarak dili ifade etme becerileri gösterilebilir. Normal gelişim gösteren çocuklar için dil edinimi gelişimin normatif bir yönü olarak gerçekleşirken, herhangi bir derecede işitme kaybı ya da problemi olan çocuklar için büyük bir zorluğu ifade etmektedir (Dorn & Stredler-Brown, 2021). Değişen derecelerde sensorinöral işitme kayıplarının, çocuklarda dil ve okuryazarlık gelişimini etkilediği (Carney & Moeller, 1998) belirtilmektedir. Genel olarak, işitme kaybının dil ve iletişim becerileri üzerindeki etkileri; çocuklarda alıcı ve ifade edici dil becerilerinde, konuşma algısı ve üretiminde, sözdizimi, sözcük dağarcığı gelişiminde, dil kavramlarını içeren görevlerde, dikkat, hafıza ve anlama gibi birçok alanda gecikmeler ya da yetersizlikler (ASHA, 2015b) olarak sıralanmaktadır. Nitekim, Penna, Lemos ve Alves (2015) tarafından yapılan araştırmada da işitme bozukluğu olan çocukların çoğunda sözlü/yazılı dil gelişimi özelliklerinde de yetersizlikler görüldüğü bildirilmiştir (Penna ve ark., 2015). Bu etkiler nedeniyle, çocuklarda işitme kaybında erken tanı ve müdahale, işitme kaybının olumsuz sonuçlarını azaltmada ilk adımı oluşturmaktadır. Erken müdahalenin, işitme kaybında gecikme derecesini azaltmada (Carney & Moeller, 1998), daha iyi alıcı ve ifade edici iletişim becerileri kazandırmada (Gravel & O’Gara, 2003) ve sonuç olarak daha iyi bir dil gelişimi (Yoshinaga-Itano ve ark., 1998) sağlamada etkili olduğu ifade edilmekle birlikte işitme kaybı tanısının geç konulması ve klinik müdahalelerin geç yapılmasının da işitme ve dil gelişiminde bozukluklara (Penna ve ark., 2015) zemin hazırladığı belirtilmektedir.

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerini konu alan çalışmaların oluşturduğu araştırma alanı ile ilgili genel yapıyı ortaya koymak, mevcut alandaki araştırmacılar ve uygulayıcılar için bir rehber niteliği taşıyabilir. Bu sebeple belirli bir araştırma alanı ya da disiplinin entelektüel yapısını, mevcut alandaki gelişimini, çalışmalar, konular ve yazarlar arasındaki ilişkileri haritalamak için kullanılan yöntem *bibliyometrik analiz* olarak kavramsallaştırılmaktadır. Bibliyometrik analizde amaç, araştırma alanının yapısını analiz ederek incelenen kavram ve kavramlar arasındaki ilişkilerle ilgili genel çerçeveyi ortaya koymaktır (Öztürk & Gürlü, 2021). Literatürde çocuklarda dil gelişim alanı ile ilgili bibliyometrik analiz çalışmaları (Anh ve ark., 2021; Guo, 2022) yer almaktadır. İşitme kaybını konu alan bibliyometrik analizlerde ise genellikle spesifik işitme kayıpları (Povedano- Povedano-Montero ve ark., 2020; Tekin ve ark., 2021) üzerinedir. Genel olarak pediatrik grupta tüm işitme kayıplarının dil gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği bir bibliyometrik analiz çalışmasının ortaya konulması, ilgili araştırma alanına makro açıdan bir perspektif sunabilir. Bu sebeple bu araştırmada, bibliyometrik analizler aracılığıyla Web of Science

(WoS) veri tabanında 1993-2022 yılları arasında işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerini konu alan çalışmaların yer aldığı araştırma alanının genel yapısını ortaya koymak amaçlanmıştır.

II. YÖNTEM

Araştırmanın Modeli

Bibliyometrik yöntemler; yayınlanmış araştırmaların tanımlanması, değerlendirilmesi ve izlenmesi için nicel bir yaklaşım (Zupic & Čater, 2015) olmakla birlikte akademik üretkenliği değerlendirmek için nicel araçları kullanan bir alandır (Choudhri ve ark., 2015). Bu araçlarla bir bibliyometrik harita oluşturmak için farklı bibliyometrik bilgiler kullanılabilir. Örneğin; bilimsel bir araştırma alanının yapısını analiz etmek için ortak alıntı (co-citation) kullanılırken, kavramsal yapıyı analiz etmek için ortak kelime analizi (co-word analysis) kullanılır (Cobo ve ark., 2011). Bu doğrultuda bu çalışmada WoS veri tabanında, işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerinin ele alındığı çalışmaların oluşturduğu yapıyı incelemek amacıyla bibliyometrik analiz yöntemi kullanılmıştır.

Literatür Taraması ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

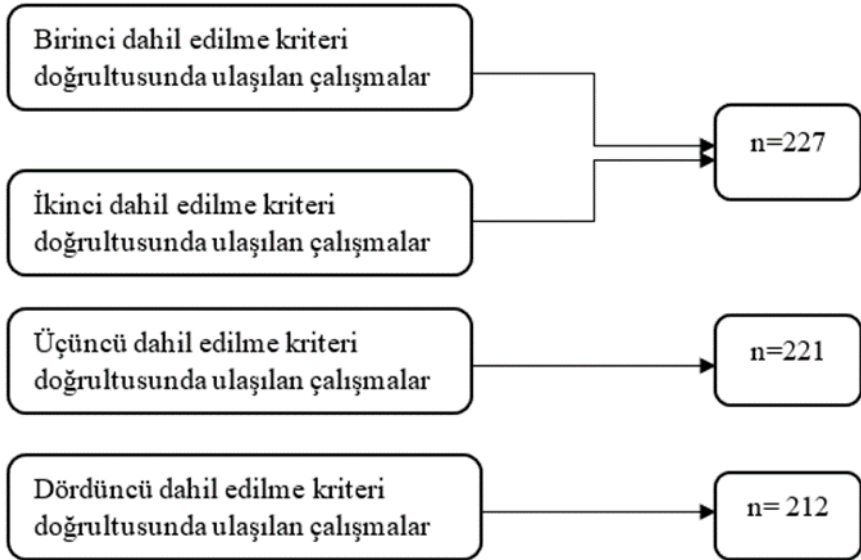
Uluslararası araştırma alanında işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerinin farklı açılardan ele alındığı çalışmalar WoS veri tabanı (<https://www.webofscience.com>) üzerinden taranmıştır. Taramada mevcut araştırma alanını kapsamı bakımında WoS veri tabanı üzerinden gelişmiş tarama seçeneği ile birlikte Web of Science Core Collection seçenekleri kullanılmıştır. Gelişmiş taramada “children with hearing loss”, “children with hearing impairment”, “children with hearing deficit”, “children using hearing aid”, “children using cochlear implant” ve “language development” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Tarama yapılırken anahtar kelime ya da kelime grupları çift tırnak içinde kullanılmıştır. Çünkü anahtar kelime ya da kelime gruplarının tırnak içinde yazılarak tarama yapılması daha kesin sonuçlara ulaştırmakla birlikte ilgili olmayan sonuçların da ortadan kaldırılmasını sağlar (Koç, 2021). Veri tabanı üzerinde herhangi bir sınırlama olmadan anahtar kelimelerle yapılan tarama sonucunda 227 çalışmaya ulaşılmıştır. Tarama 03.09.2022 tarihinde tamamlanmıştır.

Araştırmanın amacı doğrultusunda bibliyometrik analize dahil edilme kriterleri maddeler halinde sunulmuştur. Bunlar;

1. WoS veri tabanında; işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerinin incelendiği çalışmaları içermesi,

2. WoS veri tabanında gelişmiş tarama seçeneği ile birlikte Web of Science Core Collection” tercihli tarama sonuçlarında yer alan çalışmalar olması,
3. WoS veri tabanında tarama yapılacak alanın “Konu” (Topic) tercihli tarama sonuçlarında yer alan çalışmalar olması,
4. Araştırma amacı doğrultusunda belirlenen WoS kategorileri;

“Audiology Speech Language Pathology”, “Otorhinolaryngology”, “Rehabilitation”, “Linguistics”, “Education Special”, “Pediatrics”, “Education Educational Research”, “Medicine General Internal”, “Psychology Developmental”, “Clinical Neurology”, “Language Linguistics”, “Neurosciences”, “Psychology Multidisciplinary”, “Medicine Research Experimental”, “Psychiatry”, “Psychology Educational”, “Medical Informatics”, “Multidisciplinary Sciences”, “Psychology”, “Social Issues” ile sınırlandırılan çalışmaları içermesi.



Şekil 1. Çalışmaların bibliyometrik analize dâhil edilme aşamalarına ilişkin akış diyagramı

WoS veri tabanındaki tarama [(TS=("children with hearing loss" or "children with hearing impairment" or "children with hearing deficit" or "children using hearing aid" or "children using cochlear implant")) AND TS=("language development") and Audiology Speech Language Pathology or Otorhinolaryngology or Rehabilitation or Linguistics or Education Special or Pediatrics or Education Educational Research or Medicine General Internal or

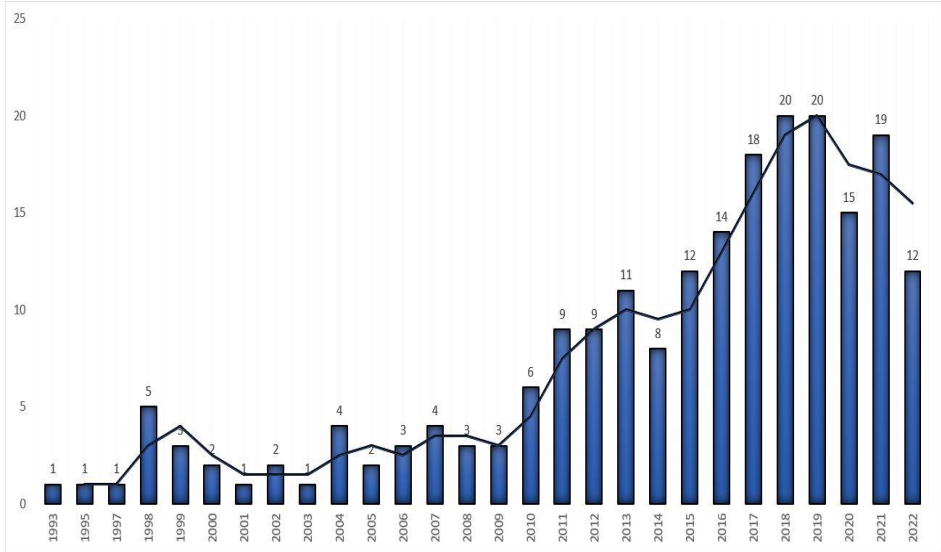
Psychology Developmental or Clinical Neurology or Language Linguistics or Neurosciences or Psychology Multidisciplinary or Medicine Research Experimental or Psychiatry or Psychology Educational or Medical Informatics or Multidisciplinary Sciences or Psychology or Social Issues (Web of Science Categories)] ile formülize edilmiştir. “Publication Years: All”, “Languages: All”, “Editions: All” Document Types: All” tercihleri seçilmiştir. Tarama sonucunda araştırmaya dâhil edilme kriterleri doğrultusunda 212 çalışmanın bibliyometrik analiz için uygun olduğu değerlendirilmiştir. Bibliyometrik analize dahil edilen çalışmalara ilişkin betimsel istatistik verileri tablo ve şekil ile gösterilmiştir.

Tablo 1. İhtime kaybı olan çocukların dil gelişimleri konu alan yayınlara ilişkin betimsel istatistik verileri

Genel Bilgiler	<i>f</i>
Zaman aralığı	1993:2022
Kaynaklar (Dergiler, Kitaplar vb.)	84
Yayınlar	212
Yayın başına ortalama alıntı	26,67
Yayın başına yıllık ortalama alıntı sayısı	2,391
Yayın Türleri	
Makale	182
Makale; kitap bölümü	1
Makale; erken erişim	3
Makale; bildiri	3
Bildiri	7
Derleme	16
Yazarlar	
Yazarlar	655
Tek yazarlı yayınların yazarları	15
Çok yazarlı yayınların yazarları	640
Yazar İş birliği	
Yazar başına yayın sayısı	0,324
Yayın başına yazarlar	3,09
Yayın başına ortak yazarlar	4,13
İş birliği endeksi	3,27

Tablo incelendiğinde WoS veri tabanında dahil edilme kriterleri doğrultusunda 1993-2022 yılları arasında işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerini konu alan ($f=212$) yayının ($f=84$) dergi, kitap vb. kaynaktan aldığı, yayın başına ortalama alıntı sayısının ($f=26,67$), yayın başına yıllık ortalama alıntı sayısının ($f=2,391$) olduğu görülmektedir. Yayın türleri bakımından en yüksek sayının makale türünde olduğu, toplam yazar sayısının ($f=655$) olduğu, tek yazarlı yayınların yazar sayısının ($f=15$) çok yazarlı yayınların yazar sayısına ($f=640$) göre oldukça düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte yazar başına yayın sayısının ($f=0,324$), yayın başına yazar sayısının ($f=3,09$) ve yazarlar arası iş birliği endeksinin ($f=3,27$) olduğu görülmektedir.

Bibliyometrik analize dahil edilen toplam yayın sayısından ($f=212$) erken görünüm olan ($f=3$) yayın çıkarıldığında elde edilen ($f=209$) yayına ilişkin veri dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerini konu alan yayınların yıllara göre dağılımı

Araştırma amacı doğrultusunda analize dahil edilen yayınların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, yıllar içinde yayınların genel olarak artış eğiliminde olduğu, 2022 yılındaki ($f=12$) yayın sayısı, mevcut araştırmanın verilerinin WoS veri tabanı üzerinden 3 Eylül 2022 tarihinde elde edilmiş olması ve dolayısıyla ilgili yılın tamamlanmamış olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte mevcut araştırma alanındaki yayın üretkenliğinin yıllık büyüme oranı %9,64 olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Verilerin Analizi

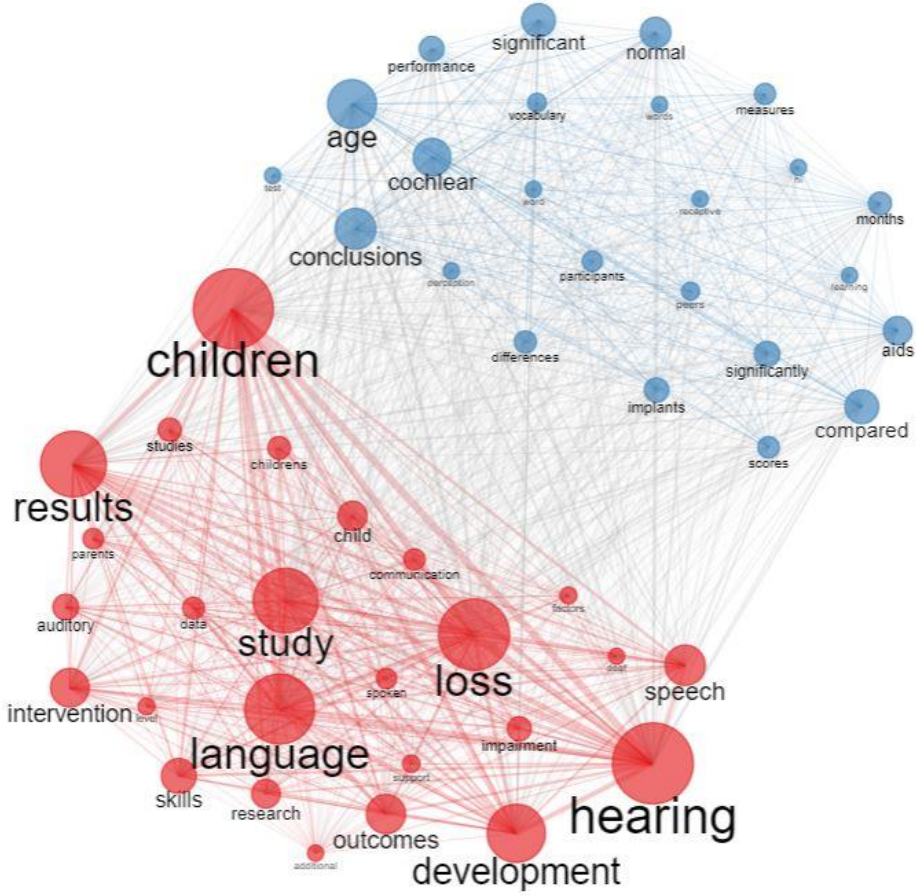
Bibliyometrik analiz için araştırmaya dahil edilme kriterleri doğrultusunda WoS veri tabanında seçilen çalışmalar “plain text file” seçeneği ile “full record” yapılarak analiz dosyası oluşturulmuştur. WoS üzerinden elde edilen analiz dosyası Aria ve Cuccurullo (2017) tarafından geliştirilen açık kaynaklı Bibliometrix R paket programına yüklenmiş ve R programı aracılığıyla bibliyometrik analizler gerçekleştirilmiştir. Çünkü açık kaynaklı bibliyometrik R-paketi, kapsamlı bilim haritalama analizlerinin gerçekleştirilmesi için önerilmiştir (Aria & Cuccurullo, 2017). Bu doğrultuda WoS veri tabanında, işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerini konu alan çalışmaların oluşturduğu araştırma alanının yapısı analiz edilmiştir.

BULGULAR

R programlama dili [library (bibliometrix)> biblioshiny()] ile; mevcut araştırma alanında; kavramsal yapı (ortak oluşum ağı ve tematik evrim), kaynak yapısı (en ilgili kaynaklar ve kaynak dinamikleri), yazar üretkenlik yapısı (yazarların üretkenliği, Lotka yasası, yazarların ülkeleri ve iş birliği), yayın yapısı (küresel düzeyde en çok atıf yapılan yayınlar, kelime bulutu), sosyal yapı (kurumlar arası iş birliği ağı) ve genel olarak üç alan grafiği analizleri yapılmıştır. Bu doğrultuda elde edilen analiz bulguları tablo ve şekillerle gösterilmiştir.

Kavram Analizi

Yayın özetlerine göre kavramsal yapıya ilişkin oluşturulan ortak oluşum ağı incelendiğinde; farklı iki küme şeklinde çalışmaların gruplandığı görülmektedir. İlk olarak kırmızı kümelenmede; “işitme-çocuk-kayıp-dil-gelişim-çalışma-sonuçları” sözcükleri ön plana çıkarken ikinci olarak mavi kümelenmede; yaş-sonuçlar-koklear-önemli-karşılaştırıldığında-normal-cihazlar” sözcüklerinin ön plana çıktığı görülmektedir (bkz. Şekil 2).

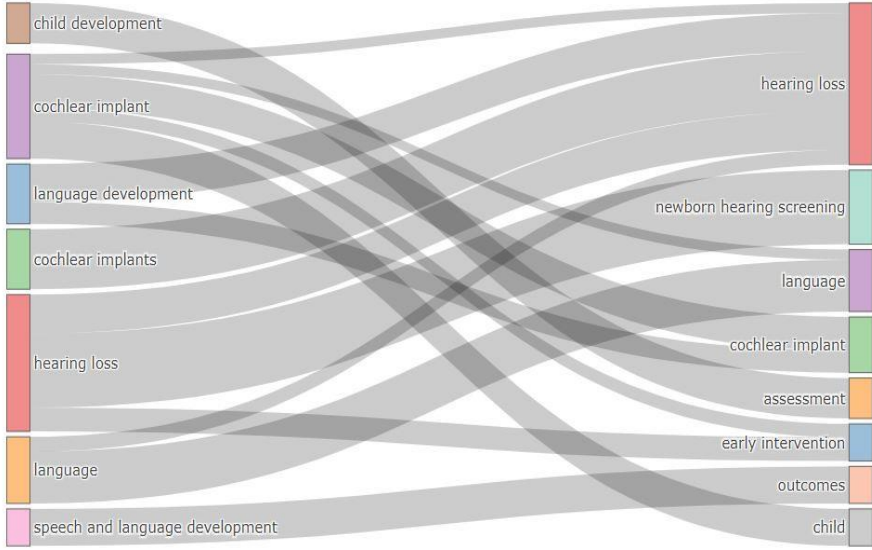


Şekil 2. Yayın özetlerine göre kavramsal yapıya ilişkin oluşturulan ortak oluşturma ağı

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konu alan yayınlardaki yazar anahtar kelimelerinin yıllara göre kavramsal açıdan tematik evrimi incelendiğinde; 1993-2016 yılları arasında, “çocuk gelişimi - koklear implant - dil gelişimi - işitme kaybı - dil - konuşma ve dil gelişimi” sözcüklerinin ön plana çıktığı görülmüşken, 2017- 2022 yılları arasında, “işitme kaybı - yenidoğan işitme taraması - dil - koklear implant - değerlendirme - erken müdahale – sonuçlar - çocuk” sözcüklerinin ön plana çıktığı görülmektedir (bkz. Şekil 3).

1993-2016

2017-2022

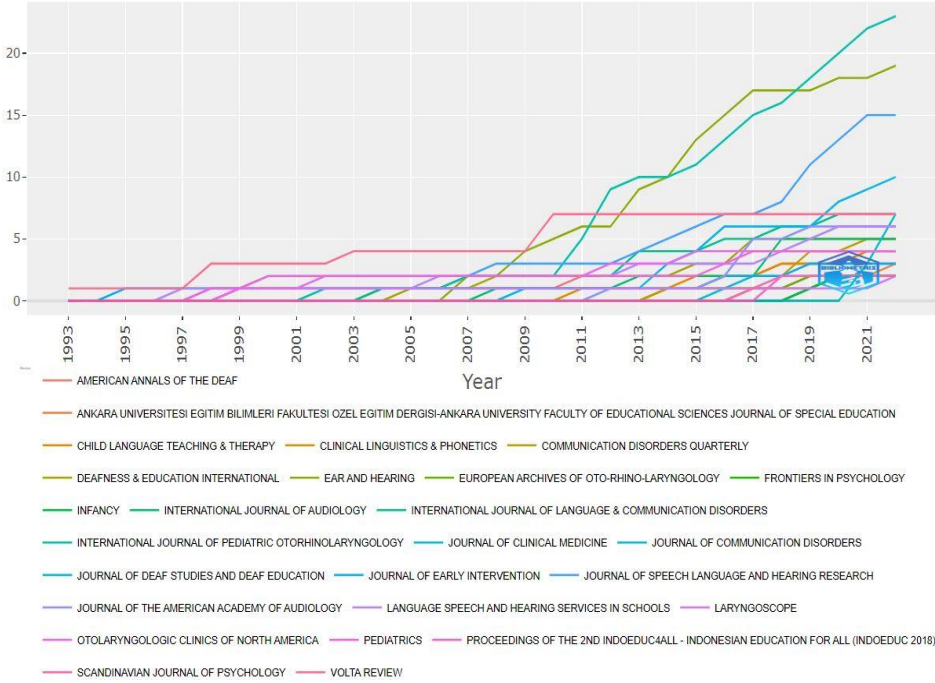


Şekil 3. Yazar anahtar kelimeleri açısından yıllara göre kavramsal yapıya ilişkin tematik evrim

Kaynak Analizi

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınların (dergi, kitap vb.) kaynak dağılımları ve yıllara göre dağılım dinamikleri (en çok yayın sayısı olan 20 kaynak) incelendiğinde; International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology ($f=23$), Ear and Hearing ($f=19$), Journal of Speech Language and Hearing Research ($f=15$), Journal of Deaf Studies and Deaf Education ($f=10$), International Journal of Language & Communication Disorders ($f=7$), Journal of Clinical Medicine ($f=7$), Volta Review ($f=7$), Journal of The American Academy of Audiology ($f=6$), Language Speech and Hearing Services in Schools ($f=6$), International Journal of Audiology ($f=5$), Communication Disorders Quarterly ($f=5$), Deafness & Education International ($f=5$), Child Language Teaching & Therapy ($f=4$), Otolaryngologic Clinics of North America ($f=4$), Pediatrics ($f=4$), American Annals of The Deaf ($f=3$), Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi-Ankara University Faculty of Educational Science Journal of Special Education ($f=3$), Journal of Early Intervention ($f=3$), Scandinavian Journal of Psychology ($f=2$), Clinical Linguistics & Phonetics ($f=2$), European Archives of Oto-rhino-laryngology ($f=2$) Proceedings of The 2nd INDOEDUC4ALL - Indonesian Education for All (INDOEDUC 2018) ($f=2$), Infancy ($f=2$), Frontiers in

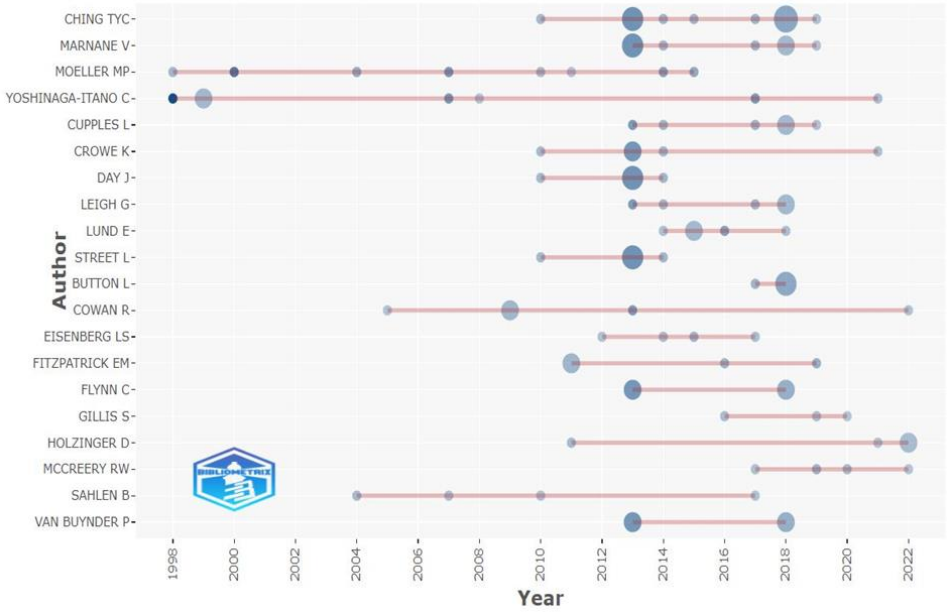
Psychology ($f=2$), Laryngoscope ($f=2$), Journal of Communication Disorders ($f=2$) olduğu görülmektedir (bkz. Şekil 4).



Şekil 4. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınların kaynak dağılımları ve yıllara göre dağılım dinamikleri (en çok yayın sayısı olan 20 kaynak)

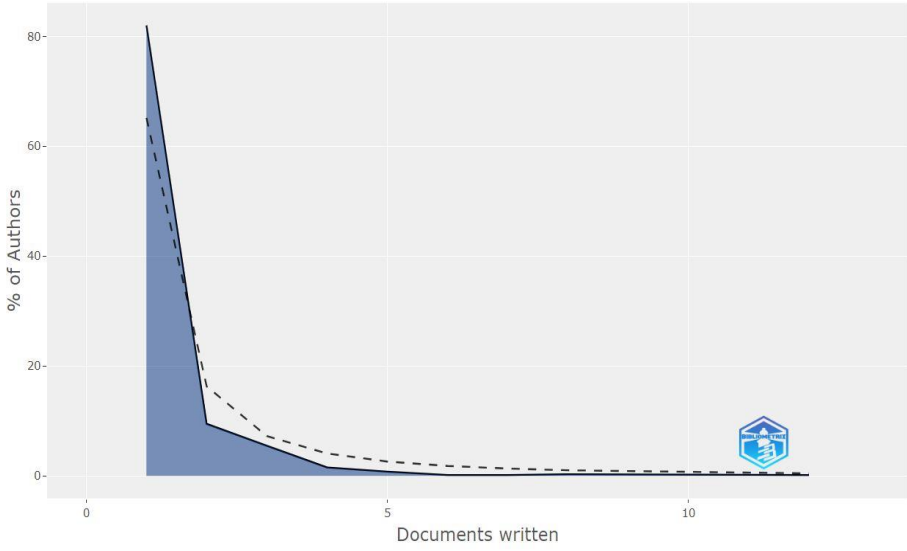
Üretkenlik Analizi

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda en çok yayın sayısı olan yazarlar incelendiğinde; CHING TYC ($f=12$), MARNANE V ($f=8$), MOELLER MP ($f=8$), YOSHINAGA-ITANO C ($f=7$), CUPPLES L ($f=6$), CROWE K ($f=5$), DAY J ($f=5$), EIGH G ($f=5$), LUNDE E ($f=5$), STREET L ($f=5$) geldiği görülmektedir. En çok yayın sayısı olan yazar CHING TYC ($f=12$) yıllar bazında; 2010 yılında ($f=1$), 2013 yılında ($f=3$), 2014 yılında ($f=1$), 2015 yılında ($f=1$), 2017 yılında ($f=1$), 2018 yılında ($f=4$), 2019 yılında ($f=1$) yayını olduğu görülmektedir. 1998-2021 yılları arasında en geniş zaman diliminde yayın yapan yazarın ise YOSHINAGA-ITANO C ($f=7$), olduğu görülmektedir (bkz. Şekil 5).



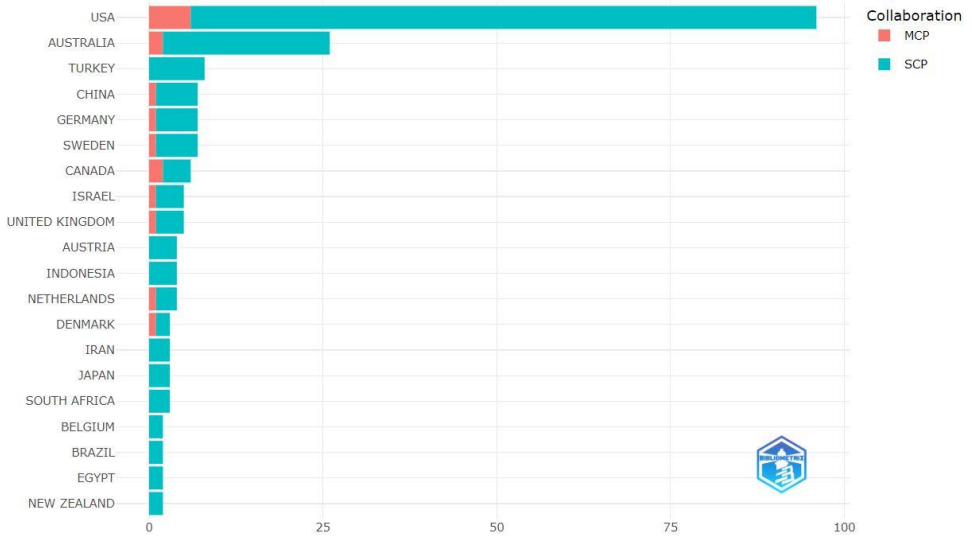
Şekil 5. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılan yayınların yazar üretkenlik analizleri (en çok yayın sayısı olan 20 yazar)

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yayın yapan yazarların Lotka Yasasına göre üretkenlik analizi sonuçları incelendiğinde; toplam yazarların %82'sinin ($f=537$ yazar) 1 yayını olduğu, %9.5'inin ($f=62$ yazar) 2 yayını olduğu, %5.5'inin ($f=36$ yazar) 3 yayını olduğu, %1.5'unun ($f=10$ yazar) 4 yayını olduğu, %0.8'inin ($f=5$ yazar) 5 yayını olduğu, % 0.2'sinin ($f=1$ yazar) 6 yayını olduğu, % 0.2'sinin ($f=1$ yazar) 7 yayını olduğu, % 0.3'ünün ($f=2$ yazar) 8 yayını olduğu, % 0.2'sinin ($f=1$ yazar) 12 yayını olduğu sonucuna ulaşılmıştır (bkz. Şekil 6).



Şekil 6. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yayın yapan yazarların Lotka Yasasına göre üretkenlik analizi sonuçları

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda ülke bazlı iş birliğinde ilk sırada yer alan Amerika Birleşik Devletleri toplam ($f=96$) makalesinin SCP ($f=90$) i sadece kendi ülkesinde yazarlara ait çalışmalar iken MCP: ($f=6$) makalenin çoklu ülke yazarlarına ait ortak çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu sayı Avustralya’da (SCP = 24) iken (MCP = 2), Türkiye’de (SCP = 8) iken çoklu ülke yazarlarına ait (MCP = 0) çalışma bulunmamaktadır. Kanada’da (SCP = 4) iken (MCP = 2), Çin’de (SCP = 6) iken (MCP = 1), Almanya’da (SCP = 6) iken (MCP = 1), İsveç’te (SCP = 6) iken (MCP = 1), İsrail’de (SCP = 4) iken (MCP = 1), Birleşik Krallık’ta (SCP = 4) iken (MCP = 1), Avusturya’da (SCP = 4) iken (MCP = 0) şeklinde sıralandığı görülmektedir (bkz. Şekil 7).



SCP: Single country publications (tek ülke yayınları)

MCP: Multiple country publications (çoklu ülke yayınları)

Şekil 7. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yayın yapan yazarların ülkeleri ve işbirliği (20 ülke)

Yayın Analizi

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda küresel düzeyde en çok atıf yapılan yayınlar sırasıyla, ilk sırada, Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Coulter, D. K., & Mehl, A. L. (1998). Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*, 102(5), 1161–1171. İkinci sırada; Moeller M. P. (2000). Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics*, 106(3), E43. Üçüncü sırada; Moeller, M. P., Tomblin, J. B., Yoshinaga-Itano, C., Connor, C. M., & Jerger, S. (2007). Current state of knowledge: language and literacy of children with hearing impairment. *Ear and hearing*, 28(6), 740–753. Dördüncü sırada; Stelmachowicz, P. G., Pittman, A. L., Hoover, B. M., Lewis, D. E., & Moeller, M. P. (2004). The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 130(5), 556–562. Beşinci sırada; Ching, T. Y., Dillon, H., Marnane, V., Hou, S., Day, J., Seeto, M., Crowe, K., Street, L., Thomson, J., Van Buynder, P., Zhang, V., Wong, A., Burns, L., Flynn, C., Cupples, L., Cowan, R. S., Leigh, G., Sjahalam-King, J., & Yeh, A. (2013). Outcomes of early- and late-identified children at 3 years of age: findings from a prospective population-based study. *Ear and hearing*, 34(5), 535–552 geldiği görülmektedir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda küresel düzeyde en çok atıf yapılan yayınlar

	YAYINLAR
.	Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Coulter, D. K., & Mehl, A. L. (1998). Language of early- and later-identified children with hearing loss. <i>Pediatrics</i> , 102(5), 1161–1171.
.	Moeller M. P. (2000). Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. <i>Pediatrics</i> , 106(3), E43.
.	Moeller, M. P., Tomblin, J. B., Yoshinaga-Itano, C., Connor, C. M., & Jerger, S. (2007). Current state of knowledge: language and literacy of children with hearing impairment. <i>Ear and hearing</i> , 28(6), 740–753.
.	Stelmachowicz, P. G., Pittman, A. L., Hoover, B. M., Lewis, D. E., & Moeller, M. P. (2004). The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. <i>Archives of otolaryngology--head & neck surgery</i> , 130(5), 556–562.
.	Ching, T. Y., Dillon, H., Marnane, V., Hou, S., Day, J., Seeto, M., Crowe, K., Street, L., Thomson, J., Van Buynder, P., Zhang, V., Wong, A., Burns, L., Flynn, C., Cupples, L., Cowan, R. S., Leigh, G., Sjahalam-King, J., & Yeh, A. (2013). Outcomes of early- and late-identified children at 3 years of age: findings from a prospective population-based study. <i>Ear and hearing</i> , 34(5), 535–552.
.	Carney, A. E., & Moeller, M. P. (1998). Treatment efficacy: hearing loss in children. <i>Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR</i> , 41(1), S61–S84.
.	Tomblin, J. B., Oleson, J. J., Ambrose, S. E., Walker, E., & Moeller, M. P. (2014). The influence of hearing aids on the speech and language development of children with hearing loss. <i>JAMA otolaryngology-- head & neck surgery</i> , 140(5), 403–409.
.	Stevenson, J., McCann, D., Watkin, P., Worsfold, S., Kennedy, C., & Hearing Outcomes Study Team (2010). The relationship between language development and behaviour problems in children with hearing loss. <i>Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines</i> , 51(1), 77–83.
.	Yoshinaga-Itano C. (1999). Benefits of early intervention for children with hearing loss. <i>Otolaryngologic clinics of North America</i> , 32(6), 1089–1102.
0	Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Wiggin, M., & Chung, W. (2017). Early Hearing Detection and Vocabulary of Children With Hearing Loss. <i>Pediatrics</i> , 140(2), e20162964.
1	Lund E. (2016). Vocabulary Knowledge of Children With Cochlear Implants: A Meta-Analysis. <i>Journal of deaf studies and deaf education</i> , 21(2), 107–121.
2	Fulcher, A., Purcell, A. A., Baker, E., & Munro, N. (2012). Listen up: children with early identified hearing loss achieve age-appropriate speech/language outcomes by 3 years-of-age. <i>International journal of pediatric otorhinolaryngology</i> , 76(12), 1785–1794.

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınlarda kullanılan yazar anahtar kelimelerine göre oluşturulmuş kelime bulutu incelendiğinde; işitme kaybı ($f=56$), çocuklar ($f=29$), dil gelişimi ($f=23$), işitme bozukluğu ($f=22$), işitme cihazları ($f=20$), erken müdahale ($f=19$), koklear implantlar ($f=18$), koklear implant ($f=17$), dil ($f=15$), sağırılık ($f=10$), pediatrik

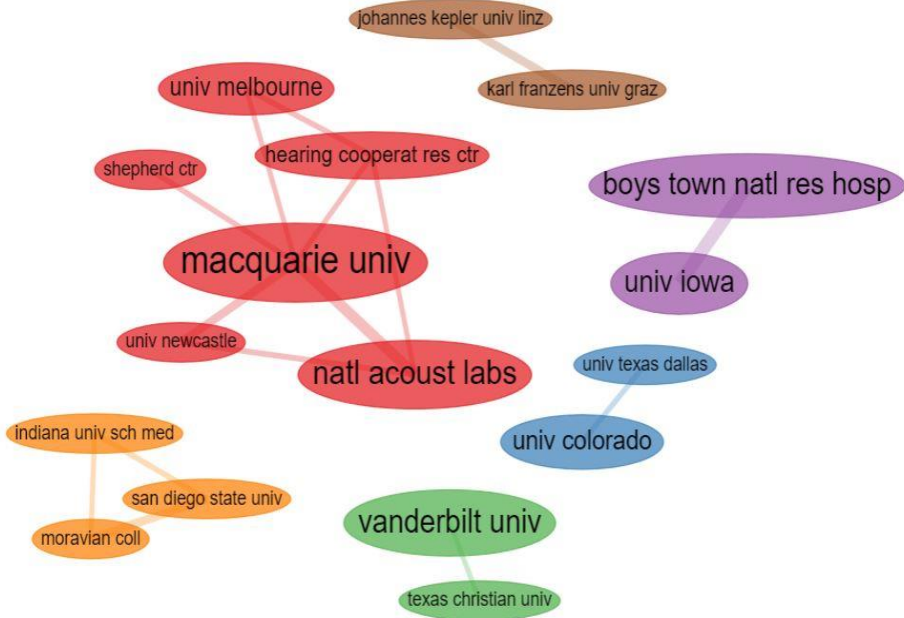
($f=10$), işitme kaybı olan çocuklar ($f=6$), konuşma algısı ($f=6$), değerlendirme ($f=5$), işitme cihazı ($f=5$), yenidoğan işitme taraması ($f=5$) olarak sıralanmaktadır (bkz. Şekil 8).



Şekil 8. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınlarda kullanılan yazar anahtar kelimelerine göre oluşturulmuş kelime bulutu.

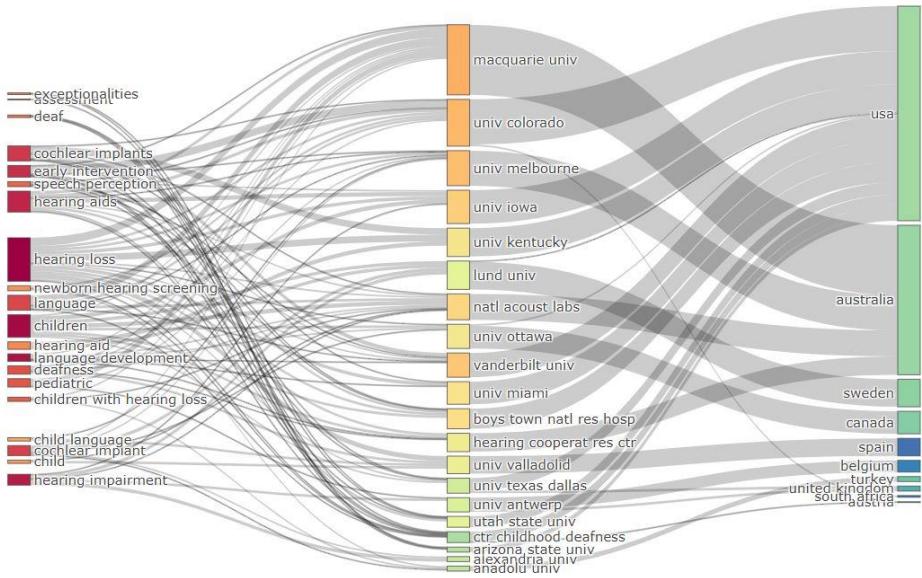
Sosyal Yapı Analizi

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınlardaki kurumlar arası iş birliği ağı incelendiğinde farklı renklendirmelerle 6 kümelenmenin olduğu gözlenmektedir (bkz. Şekil 9). En büyük kümelenmenin ve dolayısıyla güçlü iş birliğinin kırmızı kümede; Macquarie Univ - Natl Acoust Labs - Univ Melbourne - Hearing Cooperat Res Ctr - Univ Newcastle - Shepherd Ctr arasında olduğu, ardından mor kümede; Boys Town Natl Res. Hosp - Univ Iowa arasında olduğu; yeşil kümede; Vanderbilt Univ - Texas Christian Univ arasında olduğu, mavi kümede; Univ Colorado - Univ Texas Dallas arasında olduğu, sarı kümede; San Diego State Univ - Indiana Univ Sch Med - Moravian Coll arasında olduğu ve kahverengi kümede; Johannes Kepler Univ Linz - Karl Franzens Univ Graz arasında olduğu görülmektedir.



Şekil 9. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınlara ilişkin kurumlar arası iş birliği

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınlara ilişkin genel yapıyı; yayınlarda kullanılan anahtar sözcükler (sol sütun), kurumlar (orta sütun) ve yayınların yer aldığı ülkeler (sağ sütun) bağlamında bir bütün olarak değerlendirilmesi büyük resmi görmek açısından önemlidir. Bu doğrultuda, Avustralya’da yer alan Macquarie Üniversitesi kaynaklı yayınlarda; erken müdahale, işitme kaybı, dil gelişimi, işitme cihazları, pediatri ve işitme kaybı olan çocuklar ile ilgili konular, Amerika Birleşik devletlerinde yer alan Colorado Üniversitesi kaynaklı yayınlarda; erken müdahale, konuşma algısı, yenidoğanlarda işitme taraması, sağırılık, işitme kaybı ile ilgili konular, Avustralya’da yer alan Melbourne Üniversitesi kaynaklı yayınlarda; erken müdahale, işitme kaybı, pediatri, işitme cihazları, koklear implant ile ilgili konular, İsveç’te yer alan Lund Üniversite kaynaklı yayınlarda; işitme cihazları, koklear implant, işitme engeli ile ilgili konular, Kanada’da yer alan Ottawa Üniversitesinde; işitme kaybı, dil gelişimi ve koklear implant konularında, Türkiye’de yer alan Anadolu Üniversitesinde; çocuklarda işitme kaybı, yenidoğan işitme taraması, koklear implant ile ilgili konular ve Belçika’da yer alan Antwerp Üniversitesinde; pediatri ve işitme engeli konularında ön plan çıktığı görülmektedir (bkz. Şekil 10).



Şekil 10. İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınların anahtar sözcükler- kurumlar-ülkeler arasındaki üç-alan grafiği (Three-field Plot)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmada WoS veri tabanında, işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerinin ele alındığı 212 çalışmanın oluşturduğu araştırma alanı bibliyometrik analiz yöntemi ile incelenmiştir. Analizler sonucunda araştırmaya dahil edilen çalışmalara ilişkin betimsel istatistik verileri değerlendirildiğinde; yıllar içinde yayınların genel olarak artış eğiliminde olduğu ve mevcut araştırma alanındaki yayın üretkenliğinin yıllık büyüme oranı %9,64 olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yayın türleri bakımında en yüksek sayının makale türünde ve yayın başına yazar sayısının ($f=3,09$) olduğu, yayınlarda yer alan toplam yazar sayısının ($f=655$) olduğu, tek yazarlı yayınların yazar sayısının ($f=15$) çok yazarlı yayınların yazar sayısına ($f=640$) göre oldukça düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum araştırma alanında yer alan yayınların çoğunluğunun çoklu yazarlara ait çalışmalar olduğu ve yazar iş birliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Yayın özetlerine göre kavramsal yapıya ilişkin oluşturulan ortak oluşum ağı incelendiğinde; iki küme şeklinde çalışmaların gruplandığı görülmektedir. İlk olarak kırmızı kümelenmede; “işitme-çocuk-kayıp-dil-gelişim-çalışma-sonuçları” sözcükleri ön plana çıkarken ikinci olarak mavi kümelenmede; yaş-sonuçlar-koklear-önemli-karşılaştırıldığında-normal-cihazlar” sözcüklerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Bu bulgular; genel olarak, işitme kaybı olan

çocukların dil gelişimini konu alan çalışmaların sonuçlarına vurgu yaparken özel olarak da çocukların yaşlarının, normal gelişim gösteren çocuklarla karşılaştırılmasının ve işitme cihazlarının önemini vurgulamaktadır. Çünkü dijital işitme cihazları ve koklear implantlar gibi teknolojiadaki gelişmeler, işitme duyusunu destekleyerek dil gelişimini mümkün kılar. İşitme kaybının erken tespit ve uygun müdahalelerle çocuklar, dil öğrenimi için kritik dönemleri yakaladıklarından, işiten yaşlılarıyla karşılaştırılabilir konuşma dili geliştirme şansına sahip olabilirler (Turan, 2012).

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerini konu alan yayınlardaki yazar anahtar kelimelerinin yıllara göre kavramsal açıdan tematik evrimi incelendiğinde; 1993-2016 yılları arasında, “çocuk gelişimi-koklear implant-dil gelişimi-işitme kaybı-dil-konuşma ve dil gelişimi” sözcüklerinin ön plana çıktığı görülürken, 2017- 2022 yılları arasında, “işitme kaybı-yenidoğan işitme taraması-dil-koklear implant-değerlendirme-erken müdahale-sonuçlar-çocuk” sözcüklerinin ön plana çıktığı görülmektedir (bkz. Şekil 3). Bu bulgular, mevcut araştırma alanında işitme kaybı olan çocukların dil gelişimi ve koklear implant kullanımı konularının önemini koruduğunu özellikle son yıllarda, yenidoğanlarda işitme taraması, erken müdahale ve değerlendirme eğiliminin yayınlarda ön plana çıktığını ortaya koymaktadır. Bu tematik evrim yenidoğan çocuklarla birlikte erken dönemlerden itibaren erken tanı ve değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, çocuklarda hafif düzeyden ileri düzeylere kadar işitme kaybı, çocuğun işitsel, dil, konuşma, akademik ve sosyal-duygusal gelişimini önemli ölçüde etkilediği (Carney & Moeller, 1998) ve bu önemli etkiler sebebiyle, işitme kaybının 6 aylıktan önce erken tespiti, ardından hemen (2 ay içinde) ve uygun müdahale hizmetleri, önemli ölçüde daha iyi bir dil, konuşma ve sosyal-duygusal gelişim sağladığı (Yoshinaga-Itano, 1999) belirtilmektedir. Aksi halde işitme kaybı olan çocuklarda işitme rehabilitasyonu olmazsa, işitme kaybı çocuğun; konuşma, dil, gelişimsel, eğitimsel ve bilişsel sonuçlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Bunun için işitme rehabilitasyonu ile doğumdan sonra mümkün olduğunca en kısa sürede sorunun tespit edilmesi ile işitme yetersizliği ya da kaybının olumsuz etkileri azaltılabilir (Lieu ve ark., 2020).

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınların kaynak dağılımları incelendiğinde; ilk sırada “International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology”, ikinci sırada “Ear and Hearing” ve üçüncü sırada ise “Journal of Speech Language and Hearing Research” geldiği sonucuna ulaşılmıştır. Yazar üretkenlik analizleri açısından, işitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda en çok yayın sayısı olan yazarlar incelendiğinde; ilk sırada; CHING TYC, ikinci sırada; MARNANE V ve üçüncü sırada ise;

MOELLER MP geldiği, 1998-2021 yılları arasında en geniş zaman diliminde yayın yapan yazarın ise YOSHINAGA-ITANO C olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Üretkenlik göstergelerinden biri olan Lotka yasasına göre de “n” sayıda yayın ile alana katkıda bulunan yazarların sayısı, bir yayın ile alana katkıda bulunanların yaklaşık $1/n^2$ 'sidir. Araştırma alanına 1 yayın ile katkıda bulunan yazarlar, araştırma alanına katkıda bulunan tüm yazarların yaklaşık olarak % 60'ını oluşturur (Lotka, 1926). Mevcut araştırma alanında ise toplam yazarların %82'sinin ($f=537$ yazar) 1 yayını olduğu, %9.5'inin ($f=62$ yazar) 2 yayını olduğu, %5.5'inin ($f=36$ yazar) 3 yayını olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu doğrultuda 1 yayını olan yazarlar (%82) araştırma alanının Lotka yasasına göre (%60) çok daha fazlasını oluşturmaktadırlar. Dolayısıyla 2,3 ve daha fazla yayın sayısı olan yazarların oranı düşük düzeyde kalmaktadır. Mevcut araştırma alanında Lotka yasası açısından 1 yayını olan yazarların 2 ya da daha fazla yayın sayısına ulaşması için yayın üretkenliğine ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda ülke bazlı iş birliğinde ilk sırada yer alan Amerika Birleşik Devletleri toplam ($f= 96$) yayından ($f= 90$) yayının sadece kendi ülkesinde yazarlara ait çalışmalar iken ($f= 6$) makalenin çoklu ülke yazarlarına ait ortak çalışmalar olduğu görülmektedir. Ayrıca ülkeler açısından mevcut konu ile ilgili yayın üretkenliğinde de ABD lider konumdadır. Nitekim, dünya yayınlarının yaklaşık %30'u ABD kaynaklı ve ABD yayınlarının toplam sayısının sadece %20'sinin çok uluslu işbirliklerinin sonucu olduğu (Gazni ve ark., 2012) ifade edilmektedir. Ayrıca çocuklarda işitme kaybı açısından, işitme kaybının 18 yaşına kadar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her 5 çocuktan yaklaşık 1'ini etkilediği (Lieu ve ark., 2020) belirtilmektedir.

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda küresel düzeyde en çok atıf yapılan yayının “Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Coulter, D. K., & Mehl, A. L. (1998). Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*, 102(5), 1161–1171” olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yayınlar da kullanılan yazar anahtar kelimelerine göre oluşturulmuş kelime bulutu incelendiğinde; işitme kaybı, çocuklar, dil gelişimi, işitme bozukluğu, işitme cihazları, erken müdahale, koklear implantlar... şeklinde sıralandığı görülmüştür. Bu açıdan “işitme kaybı, çocuklar, dil gelişimi, işitme bozukluğu” anahtar sözcüklerinin araştırma alanının doğal bir sonucu olarak, “işitme cihazları, erken müdahale ve koklear implant” anahtar sözcüklerinin de araştırma alanında sık ele alındığı için merkezi bir konumda yer aldığı söylenebilir. Çünkü işitme kaybı olan çocuklarda erken müdahale ve işitme teknolojisinin (işitme cihazları ya da koklear implant) erken uyumunun sağlanması işitsel korteksi besleyecektir. Nöral bağlantılar aracılığıyla da dil, bilgi ve okuryazarlık gelişimi için kritik olan beceriler öğrenilecektir (Cole & Flexer, 2020).

İşitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış yayınlardaki kurumlar arası iş birliği ağı incelendiğinde farklı renklendirmelerle 6 kümelenmenin oluştuğu gözlenmektedir. En büyük kümelenmenin ve dolayısıyla güçlü iş birliğinin kırmızı kümede; Macquarie Univ- Natl Acoust Labs- Univ Melbourne- Hearing Cooperat Res Ctr- Univ Newcastle- Shepherd Ctr arasında olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yayın üretkenliğinde ilk sırada Avustralya’da yer alan Macquarie Üniversitesi kaynaklı yayınlarda; erken müdahale, işitme kaybı, dil gelişimi, işitme cihazları, pediatri ve işitme kaybı olan çocuklar ile ilgili konularının ön plana çıktığı sonucuna ulaşılmıştır. Yayın üretkenliği açısından Macquarie Üniversitesini takiben, Colorado Üniversitesi, Melbourne Üniversitesi, Iowa Üniversitesi... şeklinde sıralanmaktadır.

Sonuç olarak, 1993-2022 yılları arasında, işitme kaybı olan çocukların dil gelişimleri konusunda yapılmış çalışmaların oluşturduğu araştırma alanının genel yapısı bibliyometrik analiz yöntemiyle incelenmiştir. Bibliyometrik analizlerle ; işitme kaybı olan çocukların dil gelişimlerinin incelendiği çalışmaların yıllara göre üretkenlik seyrinin genel olarak artış eğiliminde olduğu, çalışmaların WoS kategorilerine göre dağılımda “Audiology Speech Language Pathology”, “Otorhinolaryngology” ve “Rehabilitation” çalışma alanlarının ön plana çıktığı, yenidoğan işitme taraması, erken müdahale ve işitme cihazlarının mevcut araştırma alanında önemli yer bir yer tuttuğu, Lotka yasasına göre 1 yayını olan yazarların 2 ya da daha fazla yayın üretkenliğine ihtiyaç duyulduğu, yayın üretkenliğinde ilk sırada, ülkeler bazında; Amerika Birleşik Devletleri, kurum bazında; Macquarie Üniversitesi, yazar bazında; Ching TYC olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Anh, T. T. T., Ly, L. T. B., Nga, N. T. T., Thuong, N. T. T., Giang, T. T., & Luong, D. H. (2021). Bibliometric Analysis in the studies of speech disorders of preschoolers in education between 1955 and 2019. *International Journal of Early Childhood Special Education*, 13(1), 152–162. <https://doi.org/10.9756/INT-JECSE/V13I1.211018>
2. Aria, M., & Cuccurullo, C. (2017). Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *Journal of Informetrics*, 11(4), 959–975. <https://doi.org/10.1016/j.joi.2017.08.007>
3. ASHA. (2015a). American Speech-Language-Hearing Association. *Causes of hearing loss in children. Audiology Information Series*. <https://www.asha.org/siteassets/ais/ais-hearing-loss-causes-children.pdf>
4. ASHA. (2015b). American Speech-Language-Hearing Association. *Identifying and managing hearing loss in school-age children. Audiology Information Series*. <https://www.asha.org/siteassets/ais/ais-hearing-loss-school-age-children.pdf>
5. ASHA. (2021). American Speech-Language-Hearing Association. *Audiology Information Series: Childhood Hearing Loss*. <https://www.asha.org/siteassets/ais/ais-hearing-loss-childhood.pdf>
6. Carney, A. E., & Moeller, M. P. (1998). Treatment efficacy: Hearing loss in children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 41(1), S61–S84. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4101.s61>
7. Choudhri, A. F., Siddiqui, A., Khan, N. R., & Cohen, H. L. (2015). Understanding bibliometric parameters and analysis. *Radiographics*, 35(3), 736–746. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140036>
8. Cobo, M. J., López-Herrera, A. G., Herrera-Viedma, E., & Herrera, F. (2011). An approach for detecting, quantifying, and visualizing the evolution of a research field: A practical application to the Fuzzy Sets Theory field. *Journal of Informetrics*, 5(1), 146–166. <https://doi.org/10.1016/j.joi.2010.10.002>
9. Cole, E. B., & Flexer, C. (2020). Neurological foundations of listening and talking: We hear with the brain. In *Children with hearing loss developing listening and talking birth to six* (4th ed., pp. 3–17). San Diego, CA : Plural Publishing.
10. Dorn, B., & Stredler-Brown, A. (2021). Development of listening and language skills in children who are deaf or hard of hearing. In R. H. Hull (Ed.), *Introduction to aural rehabilitation. Serving children and adults with hearing loss* (3rd ed., pp. 135–159). Plural Publishing, Inc.

11. Gazni, A., Sugimoto, C. R., & Didegah, F. (2012). Mapping world scientific collaboration: Authors, institutions, and countries. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, 63(2), 323–335. <https://doi.org/10.1002/asi.21688>
12. Gravel, J. S., & O’Gara, J. (2003). Communication options for children with hearing loss. In *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* (Vol. 9, pp. 243–251). <https://doi.org/10.1002/mrdd.10087>
13. Guo, X. (2022). A Bibliometric Analysis of child language during 1900–2021. *Frontiers in Psychology*, 13:862042, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.862042>
14. Koç, A. (2021). Bibliyometrik araştırmalarda ilgili literatüre ilişkin veri setinin oluşturulması: WoS ve SCOPUS veri tabanları üzerinden uygulamalar. In O. Öztürk & G. Gürl r (Eds.), *Bir literatür incelemesi aracı olarak bibliyometrik analiz* (2nd ed., pp. 67–94). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
15. Lieu, J. E. C., Kenna, M., Anne, S., & Davidson, L. (2020). Hearing loss in children: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(21), 2195–2205. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17647>
16. Lotka, A. J. (1926). The frequency distribution of scientific productivity. *Journal of the Washington Academy of Sciences*, 16(12), 317–323.
17. Öztürk, O., & Gürl r, G. (2021). *Bir literatür incelemesi aracı olarak bibliyometrik analiz* (2nd ed.). Nobel Akademik Yayıncılık.
18. Penna, L. M., Lemos, S. M. A., & Alves, C. R. L. (2015). Auditory and language skills of children using hearing aids. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81(2), 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.034>
19. Povedano-Montero, F. J., López-Muñoz, F., Navarro-Cobos, L., López-Truchado, V., & Clar s, P. (2020). Trends in the scientific literature on sudden hearing Loss: A Bibliometric study. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 2(1), 01–11. <https://doi.org/10.31579/2692-9562/002>
20. Tekin, A. M., Başşı, İ., Bayazit, Y. A., & Topsakal, V. (2021). Global research on hereditary hearing impairment over the last 40 years: A Bibliometric study. *The journal of international advanced otology*, 17(6), 482–491. <https://doi.org/10.5152/iao.2021.21276>

21. Turan, Z. (2012). Early intervention with children who have a hearing loss: Role of the professional and parent participation. In S. Naz (Ed.), *Hearing loss* (pp. 117–132). IntechOpen.
22. Yang, T., Guo, L., Wang, L., & Yu, X. (2019). Diagnosis, intervention, and prevention of genetic hearing loss. In H. Li & R. Chai (Eds.), *Hearing loss: Mechanisms, prevention and cure. Advances in experimental medicine and biology 1130* (pp. 73–92). Springer, Singapore. <http://www.springer.com/series/5584>
23. Yoshinaga-Itano, C. (1999). Benefits of early intervention for children with hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 32(6), 1089–1102. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(05\)70196-1](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(05)70196-1)
24. Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Coulter, D. K., & Mehl, A. L. (1998). Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*, 102(5), 1161–1171. <https://doi.org/10.1542/peds.102.5.1161>
25. Zupic, I., & Čater, T. (2015). Bibliometric methods in management and organization. *Organizational Research Methods*, 18(3), 429–472. <https://doi.org/10.1177/1094428114562629>

18. Bölüm

İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Zercan KALI¹

İnfertilite 12 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesidir. Kümülatif gebe kalma oranları ilk 6 ay için %75 olup, 1 yıl sonunda %90, 2 yıl sonunda %95 olarak tespit edilmiştir (1). Kadın yaşı arttıkça infertilite oranları artmaktadır. 15-34 yaş arası kadınlarda infertilite oranı %7,3 ile %9,1 arasında iken 35-39 yaş arası kadınlarda bu oran %25'e çıkar. 40 ila 44 yaş arasındaki kadınlarda ise infertilite oranı %30 olarak tespit edilmiştir (2). 12 ay korunmasız düzenli ilişkiden sonra gebelik elde edilemeyen kadınların araştırılması gerekmektedir. Bu süre 35 yaşın üzerinde 6 aydır. Geçirilmiş over cerrahisi, endometriozis varlığı, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü gibi overyan rezerv azlığı için risk faktörü olan hastalarda da bu süre 6 aydır.

İnfertil çiftlerin %37'sinde nedenler kadın kaynaklı nedenler iken; çiftlerin %35'inde hem erkek hem de kadın kaynaklı nedenler, %8'inde ise sadece erkek kaynaklı infertilite mevcuttur (3).

Kadın infertilitesinin en sık nedenleri;

Ovulatuvar faktörler - %25

Endometriozis - %15

Pelvik adezyonlar - %12

Tubal faktörler (adezyonlar)- %11

Diğer tubal/uterin anormallikler - %11

Hiperprolaktinemi - %7

Bu nedenle infertilite değerlendirmesi hem kadın hem de erkek partnere yönelik olmalıdır. Kadın partnerin değerlendirmesinde hikaye, fizik muayene ve infertilitenin etyolojisine yönelik ek testler kullanılırken, erkek partner açısından yine hikaye, fizik muayene ve semen analizi yapılır.

Hikaye

İnfertilite süresi, obstetrik öykü, menstrüel düzen, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, egzersiz ve diyet, meslek dahil olmak üzere sosyal ve yaşam tarzı geçmişi sorgulanmalıdır (4).

Aile hikayesinde, genetik hastalıklar için tarama, venöz trombotik olay öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları ve infertilite öyküsü sorgulanmalıdır (4).

Fizik muayene

BMI (body mass index), tiroid boyutları, nodularite, hassasiyet, servikal adenopati açısından tiroid bezinin değerlendirilmesi, galaktore varlığında veya palpabl kitle açısından meme muayenesi, androjen fazlalığı belirtilerinin değerlendirilmesi (• Hirsutizm • Akne • Androjenik alopesi • Akantosis nigricans), anormal vajinal veya servikal muayene bulgularının değerlendirilmesi gerekmektedir. Pelvik kitleler veya hassasiyet açısından transvajinal

ultrasonografi genellikle ilk fizik muayenenin bir komponenti olarak yapılmalıdır.

Tetkik ve değerlendirme

Ana hatları ile 5 önemli değerlendirme yapılmalıdır.

Over fonksiyon ve rezerv testleri

Uterin kavitenin

Tuba uterinaların

Endokrinolojik parametrelerin değerlendirmesi

Semen analizi gerekmektedir.

Gerektiği durumlarda ve / veya açıklanamayan infertilitede laparoskopi ve histeroskopi

ileri sperm fonksiyon testleri (örn. DNA fragmantasyon testleri) , postkoital test,trombofili taraması, eşlerden karyotip analizi, endometrial biyopsi de ileri tetkik olarak değerlendirilmelidir.

Ovaryan rezerv ve ovulasyon testleri

Serum progesteron ölçümü, ovulasyonun güvenilir ve objektif belirleyicisidir. Beklenen adetten 1 hafta öncesinde mid-luteal dönemde bakılan serum progesteron seviyesinin >3 ng/ml olması ovulasyon olarak kabul edilir. (5).

Tek bir progesteron ölçümü ovulasyonun tespiti için kullanılabilir ancak luteal faz kalitesini değerlendirmek için yetersizdir. Serum progesteron seviyeleri birkaç saat içinde 7 kata kadar dalgalanma gösterebilir . (2, 5).

Evde üriner LH tahmin kitleri, ovulasyonun dolaylı kanıtı olan ve implantasyon penceresini belirlemeye yardımcı olan midluteal LH artışını tespit eder (6). Gün ortasında ya da akşam idrar örneğinden yapılması uygundur.

Ovulatuar sikluslarda bazal vücut ısısı bifazik seyrederken, anovulatuar sikluslarda monofazik patern olarak izlenir. Ancak, bazal vücut ısısı takibinin uygulanımı kolay olmaması ve güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle bu testin günümüzde rutin kullanımı terkedilmiştir.

Geçmişte ovulasyonun indirekt göstergesi olan sekretuar endometrial fazı saptamak için endometrial biyopsi kullanılmaktaydı. Ancak histolojik dating fertil ve infertil kadınların ayırımını yapmakta yetersizdir (8,9). İnvazif olması, doğruluk ve güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle günümüzde rutin kullanımı önerilmez (8).

Anovulasyon tanısında serum TSH, FSH, estradiol ölçümleri gereklidir. Prolaktin ölçümü rutin değerlendirmede önerilmemektedir. Klinik olarak galaktore, oligomenore ya da amenore varlığında değerlendirilmelidir.

Erken foliküler fazda transvajinal ultrason ile overlerde 9 mm'den daha az folikül sayısını ölçen antral folikül sayısı, aynı zamanda over rezervinin ölçümüdür ve stimülasyona verilecek overyan yanıt için öngörü sağlar (7).

Over rezervini değerlendirmek için iki yaygın test vardır. Adetin 3. günü bakılan serum FSH, estradiol, inhibin düzeyleri ve adet döngüsünden bağımsız bakılan serum Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi. Azalmış over rezervinde yetersiz hormon üretime bağlı olarak inhibisyon eksikliği olur. Bu durum FSH'nin yükselmesine neden olur. 10 IU/mL'den düşük FSH seviyeleri muhtemelen normal over rezervinin göstergesidir, 10 ila 20 IU/mL orta düzeydir ve 20 IU/mL'den daha yüksek bir FSH düzeyi, düşük over rezervini gösterir. Spontan ovulasyon için kötü prognoz olarak kabul edilir (10).

İnhibin B ve AMH glikoprotein yapıda hormonlardır. AMH preantral ve erken antral folliküller tarafından salgınmaktadır. İnhibin B ise primer olarak preantral folliküllerden FSH etkisi ile salgınmaktadır. Yaşla birlikte overdeki follikül havuzundaki azalmayla bağlı olarak AMH ve erken folliküler faz inhibin B seviyeleri düşer. İnhibin B gerçek over rezervinden ziyade fonksiyonel rezervi yansıtmaktadır (11).

AMH seviyeleri menapoza kadar giderek azalmaktadır (12). AMH seviyeleri, ekzojen gonadotropin hormon yanıtını öngöründe kıymetlidir (13). AMH seviyelerinin 1.0 ng/ml altında olması daha agresif ovulasyon indüksiyon protokollerine ihtiyaç olabileceğini öngörür. 1,0 ila 3,5 ng/mL normal değerler olarak kabul edilir. AMH seviyelerinin 3.5 ng/ml değerlerinin üstünde olması yeterli over rezervi gösterir ve ovarian hiperstimülasyon sendromununun kaçınmak için tedavi sırasında kullanılacak indüksiyon dozunun düşük tutulmasını öngörme açısından kıymetlidir.

Şu anda mevcut olan over rezerv testleri ovulasyon indüksiyon zorluklarını tahmin etmede güvenilir olmakla birlikte, canlı doğumu tahmin etmede ne yazık ki tanısızdır (14).

Uterin anomalilerin değerlendirilmesi

İnfertil kadınların %16.2 'sinde uterin anomali tespit edilmektedir. En sık polipler (%13), submüköz myomlar (%2.8) ve adezyonlar (%0.3) saptanmaktadır (15).

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde altın standart, hem tanı hem de eş zamanlı tedavi imkanı sağlayan histeroskopidir (16).

Transvajinal ultrasonografi infertiliteye neden olabilecek birçok patolojiyi saptamada kullanılabilir. Aynı şekilde 3D ultrasonografi ve pelvik MR da pelvik organların daha ileri görüntülemesinde yardımcıdır.

Histerosalpingografi (HSG) uterin kavitenin boyutlarını, şeklini, uterin anomalilerin tanınmasında ilk basamak tetkiklerden biridir. Ancak HSG

asemptomatik infertil kadınlarda endometrial polip ve submüköz myomların tanınmasında güvenilirliği düşük bir tetkiktir (16).

Leiomyomların infertilite ve canlı doğum oranları üzerindeki etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Fibroidlerin infertilite etyolojisinde belirleyici faktörü yerleşim yeridir. Endometriuma bası etkisi yapan, uterin kaviteyi distorde eden submukozal veya submukozal-intramural myomlar, implantasyonu bozar ve artan abort oranlarına neden olur (17). Submüköz fibroidlerin çıkarılması için ilk basamak tedavi operatif histeroskopedir.

Uterus sineşi ve septa gibi diğer uterin patolojiler daha çok tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkilidir ancak infertiliteye de neden olabilir. Operatif histeroskopi ile tedavi edilen hem sineşi hem de uterin septum vakalarında gebelik kaybında belirgin bir azalma gösterilmiştir (18). Aseptomatik polipler de infertilite nedeni olabilir. İnfertil hastalarda yapılan bir çalışmada polipektomiye takiben IUI ile gebelik oranlarını %28'den %63'e çıkıttığı gözlemlenmiştir (19).

Tubal açıklık değerlendirilmesi

Tubal açıklığının değerlendirilmesinde altın standart laparoskopik kromotubasyondur. Ancak ilk basamak tetkik histerosalpingogram (HSG) dır. Laparoskopi; şüpheli pelvik adezyonlar, endometriozis veya diğer pelvik patolojiler durumunda tercih edilir. HSG ise yüksek özgüllüğü ve daha az invaziv olması nedeniyle ilk basamak tetkik olarak kullanılır (20). HSG' nin distal tubal oklüzyon tanısında spesivisitesi ve sensitivitesi oldukça yüksek , ancak proksimal tubal oklüzyonda spesivisitesi daha düşüktür (22). HSG intrauterin ve tubal adezyonlar için yeteri kadar güvenilir değildir (21). HSG 'nin terapotik etkileri mevcuttur. Özellikle lipid bazlı medıum kullanılarak yapılan çekimler sonrası gebelik ve canlı doğum oranlarında artış izlenmektedir. Bu konu ilgili bir meta-analiz, HSG sonrası gebelik ve canlı doğum oranlarının kontrollere göre arttığını göstermiştir. (OR 2.98, %95 CI 1.05- 6.37) (23).

Endometriozis tanısı almış hastaların yaklaşık %40 ila %50'sinde eşlik eden infertilite problemleri mevcuttur. Endometriozis, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'ne göre, evre I minimal ve evre IV şiddetli olmak üzere dört evreye ayrılır. Endometriozisin infertiliteye neden olduğu bilinmektedir ancak patofizyolojisinin evreye göre değiştiği düşünülmektedir (23). Evre I ve II için, infertilite nedeninin artan prostaglandinler, sitokinler, makrofajlar ve NK hücrelerin üretimi ile enflamasyona sekonder olduğu düşünülmektedir (24). Enflamasyon, ovulasyonu bozar ve bu da unruptüre folekül oluşumunu tetikler sonuç olarak fertilizasyon ve implantasyon oranları düşer (25). Evre III ve IV ise infertilite pelvik yapışıklıklar ve/veya pelvik anatominin bozulmasına

sekonder oluşur. Bozulan tubal motilite sperm motilitesini bozar (26). Ayrıca, ileri evre endometriozisin folikülogenezi bozduğu düşünülmektedir (27).

Uterin ve tubal patolojilere ek olarak pelvik ve tubal yapışıklıklar, kadın infertilitesinde önemli yer tutar. Pelvik enfeksiyonlar, pelvik/tubal adezyonların en sık nedenlerindendir. İnfertiliteyi etkileyen en yaygın enfeksiyon süreci pelvik inflamatuvar hastalıktır (PID). PID ile birlikte en büyük infertiliteye yol açan mikroorganizma *Chlamydia trachomatis*'tir. Klamidya antikör testi (KAT) tubal patoloji ile ilişkili olabilir ancak tubal açıklığın değerlendirilmesinde klinik kullanımı henüz netlik kazanmamıştır. “ PID epizodlarının sayısı ve şiddetinin artması infertilite riskini artırır. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada , PID sonrası gebelik oranlarının 1 ataktan sonra %89, iki ataktan sonra %77 ve üç ataktan sonra %46 olarak gösterilmiştir (28).

Hidrosalpinx ise, tubal dokunun yapısal bütünlüğünün akut ve kronik enflamasyon sonucu bozulmasına sekonder tubalarda sıvı birikmesidir. Bu sıvı yüksek miktarda prostoglandin seviyeleri içerdiğinden dolayı endometrium için toxic bir ortam yaratır. Retrograd akım yoluyla endometriyumda implantasyonu ve receptiviteyi bozar (29).

Semen analizi

Erkek kısırlılığının nedenleri arasında ileri yaş, enfeksiyon, travma, exojen toksin maruziyeti, anatomik problemler, kromozomal anormallikler, sistemik hastalıklar ve sperm antikörleri vardır. Modifiye edilebilir risk faktörleri ise sigara, alkol kullanımı, obezitedir (32). Sperm analizi infertilite tanısında erkek faktörü açısından değerlendirilmesi gereken ana tetkiktir. Sperm analizi için 2-5 günlük cinsel perhiz gereklidir. İdeal olarak sperm analizi laboratuvarında alınmalıdır. Evde alınan örnekler vücut ısısında tutularak en geç 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

WHO 2010 yılında yayınladığı verilere göre olması gereken parametreler Tablo 1.de gösterilmiştir (31).

Tablo1.Sperm parametreleri

Karakter	Normal parametre
Normal morfoloji	% 4
Motilite (progresif)	%32
Motilite (total)	%40
Sperm sayısı	39 milyon ejakulat başına; 15 milyon mL başına
Vitality	%58
Volum	En az 1.5 mL

Bu tablo doğrultusunda

oligospermi ;sperm sayısının mL başına 15 milyondan az olması

astenozoospermi ; spermin hareketliliğinin %40'ın altında olması

teratozoospermi; morfolojinin %42ün altında olması olarak tanımlanmıştır.

Bir erkekte üç düşük sperm koşulunun üçü de mevcutsa ,OAT sendromu olarak tanımlanır. Tipik olarak infertilitenin genetik nedenlere bağlı olabileceği düşündürür ileri tetkik gerektirir.. Semen analizi sonucu anormal durumlar ileri değerlendirme ile açıklanmalıdır.

Kaynaklar

1. Taylor A. ABC of subfertility: extent of the problem. *BMJ*. 2003; 23;327(7412):434-6.
2. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013 Aug 14;(67):1-18.
3. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1992;820:1-111.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1255-1265.
5. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;7;288(2):7-9
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5):1-6.
7. Vrontikis A, Chang PL, Kovacs P, Lindheim SR. Antral follicle counts (AFC) predict ovarian response and pregnancy outcomes in oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Jul;27(7):383-9.
8. Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, Cholst IN, Freedman KS. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertil Steril*. 1989;51(4):582-6.
9. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, McGovern PG, Schlaff WD, Carr BR, Steinkampf MP, Silva S, Vogel DL, Leppert PC; NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264-72.
10. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2004 Apr;19(4):893-8.
11. Iliodromiti S, Nelson SM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomark Med*. 2013;7(11):147-58
12. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. The physiology and clinical utility

- of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 May-Jun;20(15):370-85
13. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):357-62
 14. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, Baird DD. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1367-76.
 15. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1731-5.1
 16. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2015 Mar-Apr;21(2):262-74.
 17. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1215-23
 18. March CM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):455-9
 19. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2005 Jun;20(6):1632-5
 20. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van der Veen F. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril*. 1997 Apr;67(4):663-9
 21. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2015 Mar-Apr;21(2):262-74
 22. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995;64(3):486-91.

23. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003718.
24. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):268-79.
25. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008 Aug;90(2):247-57.
26. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):429-38.
27. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):344-50.
28. Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Dec 01;138(2):880-92
29. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, Lessey BA. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1997 Jul;12(7):1393-8.
30. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019 ;133(6):377-84.
31. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):231-45.
32. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2013:1–63. (Clinical guideline no. 156).

19. Bölüm

Hipertansiyona Güncel Yaklaşımlar

Rıdvan OT¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği
İstanbul/Türkiye E-mail:ridvanot191@hotmail.com

1. Giriş

Hipertansiyon kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Her yıl kalp-damar hastalıkları, ölüme yol açan diğer sebeplere göre daha fazla insanın kaybına neden olmaktadır. Düşük gelir ve orta gelir grubu ülkelerde, %75'in üzerinde kalp hastalığı ve inme ile ilişkili ölüm görülmektedir (1). Dünyada yaklaşık 1,4 milyar insan yüksek kan basıncına sahip olup, bunların yaklaşık sadece %14'ü kontrol altındadır (2). American College of Cardiology (ACA) ve American Heart Association (AHA) rehberine göre; yüksek kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık risk açısından, gözlemsel çalışmalarda yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncının artmış kardiyovasküler hastalık riski ilişkisi olduğu gösterilmiştir (3,4). Sistolik kan basıncında 20 mmHg ve diyastolik kan basıncında 10 mmHg artışın iki kat fazla kalp hastalığı, diğer damar hastalıkları ve inme sebebiyle ölüm ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3). 2010 yılında, dünya çapında yüksek kan basıncı ölümün ve sakatlanmanın en önemli sebebidir (5,6).

Hipertansiyon açısından değiştirilebilir risk faktörleri; aktif sigara içimi ve pasif içicilik, diyabetes mellitus, dislipidemi/hiperkolestrolemi, obezite, sedanter yaşam ve sağlıksız diyet olarak sıralanabilir. Değiştirilemez risk faktörleri; kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik eğitim düzeyi, psikososyal stres ve obstrüktif uyku apnesidir (7).

Gözlemsel çalışmalara göre; kardiyovasküler risk faktörleri genellikle birliktelik gösterir. Hastaların %17'sinde üç risk faktörü mevcuttur (8). 18 kohort çalışmasının yer aldığı meta analizde, bir risk faktörü olanlara göre iki ve ikinin üstünde risk faktörü taşıyanlar arasında yaşam boyu kardiyovasküler hastalık ölüm riski, nonfatal miyokard infarktüsü ve fatal/non-fatal inme açısından anlamlı fark görülmüştür (8,9).

2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

ACA/AHA rehberine göre yüksek kan basıncı iki grupta incelenmiştir. Birinci grup sistolik kan basıncının 120-130 mmHg, diyastolik kan basıncının 80 mmHg'nin altında olduğu "yükselmiş kan basıncı" olarak adlandırılan gruptur. İkinci grup ise sistolik kan basıncının 130-139 mmHg arasında, diyastolik kan basıncının 80-89 mmHg arasında olduğu "evre 1 hipertansiyon" olarak adlandırılan gruptur (7,10).

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) raporuna göre hipertansiyon tanısı; sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin üzerinde olması, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması ve antihipertansif ilaç kullanıyor olmak koşullarının gerçekleştiği durumlarda konulmaktadır (11).

JNC 7'ye göre 18 yaşının üzerindeki bireylerde, hipertansiyon dört sınıfa ayrılmaktadır.

- Normal sınırlar: Sistolik kan basıncı 120 mmHg ve altı / diyastolik kan basıncı 80 mmHg ve altı
- Prehipertansiyon olarak adlandırılan evre: sistolik kan basıncı 120-139 mmHg / diyastolik kan basıncı 80-89 mmHg aralığında olması
- Evre 1 hipertansiyon: sistolik kan basıncı 140-159 mmHg / diyastolik kan basıncı 90-99 mmHg aralığında olması
- Evre 2 hipertansiyon: sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üzeri / diyastolik kan basıncı 100 mmHg ve üzeri olması (11)

3. Hipertansiyonun Sebepleri

Hipertansiyon primer olarak gelişebilmekle birlikte, çevresel ve genetik faktörler de hipertansiyonun gelişiminde rol oynamaktadır. Hipertansiyonun etiyolojisinde renal, vasküler ve endokrin sebepler gösterilmiştir. Hipertansiyon gelişiminin yaklaşık %90-95'i primer sebeplerden kaynaklanmakta, %5-10'u ise sekonder sebeplere bağlıdır (12).

3.1. Sekonder Hipertansiyon

ACC/AHA'ya göre etiyolojide primer hipertansiyon yerine sekonder etkenler olduğunu düşündürecek bulgular aşağıda sıralandığı gibidir:

- Yeni başlangıçlı ve kontrolsüz hipertansiyon
- İlaça dirençli veya ilacın indüklediği hipertansiyon
- Ani başlangıçlı hipertansiyon
- 30 yaşın altında görülen hipertansiyon
- Kontrollü hipertansiyonda ani bozulma
- Hipertansiyon derecesiyle uyumsuz end-organ hasarı
- Malign hipertansiyon
- Yaşlılarda diyastolik hipertansiyon
- Uyarılmış-aşırı hipokalemi

4. Hipertansiyon Tanısı

Hipertansiyon tanısı klinik doğru kan basıncı ölçümü ile konulmaktadır. Hekim tarafından uygun manşon ile oskültatuar veya otomatik (dijital göstergeli) tansiyon ölçüm aletleriyle iki koldan ölçüm yapılmalıdır. Yapılan ölçüm sonucu sistolik kan basıncı 180 mmHg'nin üzerinde veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg'nin üzerinde olan hastalarda hipertansiyon tanısı hemen konulur.

Kan basıncı 140/90 mmHg ile 179/109 mmHg arasında olan hastalar tanının doğrulanması amacıyla ikinci kontrolde tekrar kan basıncı ölçümüyle değerlendirilmelidir (13).

Hipertansiyon tanısının önemli bir bölümünü yapılan odaklanmış anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri teşkil eder. Laboratuvar tetkikleri; end-organ hasarının tespiti, olası hipertansiyon sebeplerinin ortaya konulması, kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi izleminde yardımcı olmaktadır (11,14).

Hipertansiyon tanısında başlangıç testleri:

- İdrar tetkiki
- Açlık glukoz
- HbA1c
- Hemogram
- Üre-kreatinin
- Na-K-Ca
- Lipit profili

Hipertansiyon tanısında özellikle sekonder hipertansiyon düşünüldüğünde ve klinik bulgu mevcudiyetine göre ikincil testler yapılabilir. End-organ hasarının tespitine yardımcı olması açısından ikincil testler önemlidir.

Hipertansiyon tanısında ikincil testler

- Akciğer grafisi
- Ürik asid
- Spot idrarda mikroalbumin seviyesi diyabetik nefropatinin erken indikatörü olup, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli göstergesidir (15).
- Kronik böbrek yetmezliği mevcut hastalarda GFR hesaplanması
- Aort koarktasyonu şüphesinde toraks bilgisayarlı tomografisi
- Cushing sendromu veya steroid tedavisi alanlarda deksametazon supresyon testi
- İlaç ile ilişkili hipertansiyon şüphesi durumunda ilaç kontrolünün sağlanması (özellikle COX2 inhibitörleri)
- Feokromasitoma şüphesinde 24 saatlik idrar metanefrin ve normetanefrin seviyeleri
- Primer aldosteronizm ve mineralokortikoid yüksekliği durumlarında aldosteron/renin oranı, salin infüzyon ile aldosteron testi, 24 saatlik idrarda aldosteron seviyesi
- Renovasküler hipertansiyon şüphesinde doppler usg, manyetik rezonans anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi
- Uyku apnesi şüphesinde uyku laboratuvar testi ile oksijen saturasyonunun izlenmesi
- Tiroid ve paratiroid hastalığında TSH ve paratiroid hormon seviyeleri
- Kaptopril radyonüklid sintigrafisi, anatomik düzeyde bilgi vermese de renal arter stenozunu göstermesi açısından önemlidir.
- Ekokardiyografi, end-organ hasarı hakkında önemli bilgiler sağlayıp orta-yüksek seviye hipertansiyonun araştırılmasında önem taşır.

- Koroner arter hastalığı ve hipertansiyon mevcudiyetinde stres ekokardiyografi kullanışlıdır (16).

5. Hipertansiyonu Tedavisi

Hipertansiyon tedavisi non-farmakolojik ve farmakolojik olarak iki başlık altında değerlendirilmektedir. 120/80 mmHg kan basıncı seviyesinin altında uygun yaşam tarzı değişikliklerinin sürdürülmesi önerilmektedir. 120-129/80 mmHg seviyesi non-farmakolojik tedaviye başlanması gereken yükselmiş kan basıncı olarak adlandırılan evre 1 hipertansiyon olarak adlandırılan, 130-139/ 80-89 mmHg seviyelerinde aterosklerotik kardiyovasküler risk düzeyine göre karar verilir. Aterosklerotik tahmini kardiyovasküler riskin %10'un altında olduğu durumda non-farmakolojik tedavi önerilmektedir. Hasta 3-6 ay sonra yeniden değerlendirilecektir. Aterosklerotik risk düzeyi %10'un üzerinde olduğu durumda kan basıncı düşürücü tedavi ve non-farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir. 1 ay sonra yeniden değerlendirilme tavsiye edilmektedir. Kan basıncı hedefe ulaşırsa takipte 3-6 ay sonra yeniden değerlendirme yapılacaktır. 140/90 mmHg seviyesi ve üzeri ise evre 2 hipertansiyon olarak adlandırılmış olup, non-farmakolojik tedavi ve 2li antihipertansif tedavi başlanması tavsiye edilir (7).

5.1. Non-farmakolojik tedavi

JNC, ACC/AHA yaşam tarzı değişikliklerini hipertansiyon tedavisinde birincil seçenek olarak önermektedir. JNC-7'ye göre iki ve üzeri yaşam tarzı değişikliği birlikte gerçekleştirildiğinde, düşük kan basıncı ve azalmış kardiyovasküler risk hedeflerine ulaşılabilir (11).

JNC 7'ye göre non-farmakolojik tedavi hedefleri;

- Her 10 kilo kaybı sistolik kan basıncında 5-20 mmHg azalma ile birlikte.
- Alkol alımının kısıtlanması sistolik kan basıncında 2-4 mmHg azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.
- Günde 100 mmol sodyum kısıtlaması (2,4 gr Na veya 6 gr NaCl) sistolik kan basıncında 2-8 mmHg azalma ile birliktelik gösterir (17).
- Diyetle yeterli potasyum alımının sürdürülmesi önerilmektedir.
- Diyetle yeterli kalsiyum ve magnezyum alımının sürdürülmesi önerilmektedir.
- Sigaranın bırakılmasının, doymuş yağların ve kolesterol alımının kısıtlanması kardiyovasküler riski azalttığı görülmüştür.
- Haftanın günlerinin çoğunda en az 30 dk egzersiz sistolik kan basıncında 4-9 mmHg azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakolojik tedavi

Yaşam tarzı değişikliği, kan basıncı hedeflerine ulaşmak için yeterli değilse, çeşitli ilaç seçenekleri hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir. Bunlar; tiazid diüretikleri, anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE inb.), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri olarak sıralanabilir. Çok sayıda çalışma göstermiştir ki; antihipertansif tedavi sadece kan basıncını düşürmekle kalmamış, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olaylar ve ölümleri de azaltmıştır (18,19). İlaç tedavisi başlanırken ilaç etki mekanizmalarının bilinmesi önem taşımaktadır. Farklı etki mekanizmalarına sahip farklı sınıftan ilaçların tedaviye eklenmesi gereklidir. Beta blokerler hipertansiyon tedavisinden birincil olarak kullanılan ajanlar olmayıp, hipertansiyonu ve kalp hastalığı bulunan hastalarda tercih edilmektedir (7). ACE inb.,ARB'ler ve renin inhibitörleri eş zamanlı kullanılmamalıdır. Potansiyel olarak zararlı olduğu görülmüş olup, hipertansiyonu tedavi etmemektedir (20,21). Farmakolojik tedaviye başlanırken tek ajan ile tedaviye başlanması ve komorbid durumların varlığına göre ikinci ajan eklenmesi önerilmektedir (22). Hipertansiyon tedavisinde ilk basamak tedavide ilaçlar arasında karşılaştırma yapıldığında; tiazid diüretiklerinden klortalidonun kalsiyum kanal blokeri amlodipine ve kalp yetmezliğini önleme açısından lisinoprile üstünlüğü gösterilmiştir (23,24). ACE inhibitörleri tiazid diüretiklerinden düşük etkilidir. Kalsiyum kanal blokerleri kan basıncını düşürmekte ve inmeyi engellemekte zayıf etkilidir. Kalsiyum kanal blokerleri kardiyovasküler hastalıkları azaltmada diüretikler kadar etkili olsa da kalp yetmezliğini azaltmaz. Tiazid diüretikleri tolere edilemediğinde kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Alfa blokerlerin kullanımı hipertansiyon tedavisinde önerilmemektedir. Çünkü kardiyovasküler hastalıkları azaltmakta diğer ajanlar ilk seçenektir. Tiazid diüretiklerinden daha az etkilidirler (25,26). JNC 7'ye göre başlangıç tedavisi olarak tiazid diüretikleri önerilmektedir. ACC/AHA'ya göre Evre 2 hipertansiyon veya kan basıncı hedefinin ortalamasının 20/10 mmHg üzerindeki değerlerde kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Kombinasyon tedavisine başlanırken farklı sınıftan iki ilk seçenek ilaç ayrı ayrı veya birleşik doz şeklinde başlanabilir. Yeni tedavi başlandığında veya ilave tedaviler eklendiğinde, tedaviye uyum veya tedaviye cevap açısından aylık periyotlarla hedeflere ulaşana kadar izlem yapılmalıdır.

5.2.1. Hipertansiyon ve Komorbid Durumların Birlikteliğinde Hipertansiyon Tedavisi

Bazı komorbid durumlar hipertansiyon tedavisinde karar sürecini etkilemektedir. Bunlar iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, düşük ejeksiyon fraksiyonu, kronik böbrek yetmezliği (renal transplantasyon), serebrovasküler hastalıklar, atriyal fibrilasyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve periferik arteriyel hastalıktır (27).

➤ Kronik İskemik Kalp Hastalığı

ACC/AHA'ya göre kronik iskemik kalp hastalığı için hipertansiyon major risk faktörüdür. Kronik iskemik kalp hastalığında kan basıncı hedefi 130/80 mmHg'dir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, stable anjina gibi durumlar birinci hipertansif ajan seçiminde göz önüne alınarak; ACE inhibitörleri, ARB ve beta blokerler ile tedavi edilmelidir. Gerekirse kalsiyum kanal blokerleri, tiazid diüretikleri ve mineralokortikoid ilavesi düşünülmelidir. Kronik iskemik kalp hastalığı ve anjina varlığında inatçı ve kontrolsüz hipertansiyon tedavisi için kalsiyum kanal blokerlerinin ilavesi ve beta blokerler önerilmektedir (28,29,30).

➤ Kalp Yetmezliği

ACC/AHA'ya göre hipertansiyonu mevcut kalp yetmezliği için yüksek risk taşıyan kişilerde kan basıncının 130/80 mmHg olması hedeflenmektedir. Kalp yetmezliği mevcut, düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda kan basıncı 130/80 mmHg'nin altında tutulmalıdır. Nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri önerilmemektedir. Kalp yetmezliği mevcut korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu volüm yükü semptomları gösteren hastalarda diüretik tercih edilmelidir. Persiste hipertansiyon varlığında, volüm yükü yönetimi sonrası ACE inhibitörleri ve ARB ve beta blokerler düşünülmeli ve dozajı sistolik kan basıncı 130 mmHg'den az olacak şekilde ayarlanmalıdır (7).

➤ Kronik Böbrek Yetmezliği

Hipertansiyonu mevcut kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, tedavi ile hedef 130/80 mmHg'dir. Kronik böbrek yetmezliği (evre 3 veya üzeri, evre 1-2 albuminüri 300 mg/gün) olan hipertansiyonu mevcut hastalarda ACE inhibitörleri ile tedavi böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatır. ACE inhibitörleri tolere edilemediğinde ARB önerilir (31,32).

➤ Renal Transplantasyon

Böbrek nakli olan hastalarda kan basıncı hedefi 130/80 mmHg'dir. Kalsiyum antagonistleri GFR'nin korunması ve greft rejektinin önlenmesi açısından yararlıdır (33).

➤ **İntraserebral Hemoraji**

Spontan intraserebral hemorajide sistolik kan basıncı hedefi 140 mmHg'dir. 220 mmHg'nin üzerindeki kan basıncı intravenöz antihipertansif enjeksiyonu ile düşürülmelidir. 6 saatlik akut olayda kan basıncı 150 mmHg ile 220 mmHg arasında ise kan basıncının düşürülmesi fayda sağlamaz. Ölüm ve sakatlık riskini artırabilir (7).

➤ **İskemik İnme**

İskemik inme mevcut intravenöz tPA verilecek hastalarda, kan basıncı intravenöz tPA verilmeden önce 185/110 mmHg'nin altına yavaşça düşürülmelidir. İntravenöz tPA tedavisinden sonra 24 saat içerisinde kan basıncı 180/105 mmHg seviyesinde tutulmalıdır (7).

➤ **Geçici İskemik Atak**

Hipertansiyonu mevcut geçici iskemik atak görülen hastalar, olayın görüldüğü ilk birkaç gün içinde inme ve vasküler olayları önlemek amacıyla antihipertansif ajanlarla tedavi edilmelidir. Bunlar tiazid diüretikleri, ARB, ACE inhibitörleri ve ACE inhibitörleri + tiazid diüretikleridir (7).

➤ **Periferel Arteriyel Hastalık**

Periferel arteriyel hastalığı mevcut olanlarda hipertansiyon tedavisi standart hipertansiyon tedavisi gibidir (7).

➤ **Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus hastalarının kan basıncı hedefi 130/80 mmHg'dir. Bu değerin üzerindeki kan basınçlarında antihipertansif tedavi başlanılmalıdır. Birinci seçenek antihipertansif ajanlardan birisi tercih edilebilir. Albuminürisi mevcut hastalarda ACE inhibitörleri veya ARB önerilmektedir (7). Diyabetes mellitus mevcut dirençli hipertansiyon hastalarında spironolakton kullanımı düşünülebilir (34).

➤ **Yaşlılık**

2017 Assciaton American Family Physician (AAFP) hipertansiyon rehberine göre 60 yaş üzeri sistolik kan basıncı 150 mmHg'nin üzerindeki bireylerde inme, kardiyak olaylar ve ölüm riskini azaltmak için kan basıncı hedefi 150 mmHg altı olarak belirlenmiştir (11).

6. Referanslar

- (1) Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts. 17 May 2017 [website] ([https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))), accessed 31 March 2021).
- (2) Hypertension. Key facts. 13 September 2019 [website] (<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hypertension>), accessed 31 March 2021).
- (3) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
- (4) Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–911.
- (5) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2224–60.
- (6) Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317:165–82
- (7) Whelton, Paul K., Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow, Donald E. Casey, Karen J. Collins, Cheryl Dennison Himmelfarb, Sondra M. DePalma, vd. “2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults”. *Journal of the American College of Cardiology* 71, sy 19 (Mayis 2018): e127-248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
- (8) Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1104–9.
- (9) Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–9.
- (10) Jeffrey S. New ACC/AHA hypertension guidelines make 130 the new 140. *Medscape Medical News*. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/888560>. November 13, 2017; Accessed: November 18, 2017.

- (11) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec. 42(6):1206-52.
- (12) “Hypertension: Practice Essentials, Background, Pathophysiology”, 17 Ekim 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/241381-overview>
- (13) Aydoğdu, Sinan. “2019 Turkish Hypertension Consensus Report”. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2019. <https://doi.org/10.5543/tkda.2019.62565>.
- (14) Katakam R, Brukamp K, Townsend RR. What is the proper workup of a patient with hypertension?. *Cleve Clin J Med*. 2008 Sep. 75(9):663-72.
- (15) Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999 Dec. 34(6):973-95.
- (16) Cortigiani L, Bigi R, Landi P, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Prognostic implication of stress echocardiography in 6214 hypertensive and 5328 normotensive patients. *Eur Heart J*. 2011 Jun. 32(12):1509-18.
- (17) Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012 Dec 11. 126 (24):2880-9.
- (18) Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967; 202:1028–34.
- (19) Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA*. 2011;306:2588–93.
- (20) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators. *N Engl J Med*. 2008; 358:1547–59.
- (21) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892–903.
- (22) Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2176–98.

- (23) Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Hospital diagnoses, Medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA*. 1997;277:728–34.
- (24) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: 699–703.
- (25) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–97.
- (26) Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2003;42:239–46.
- (27) Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2037–114.
- (28) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665
- (29) Leon MB, Rosing DR, Bonow RO, et al. Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1981;48:131–9.
- (30) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350:757–64
- (31) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal

- disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877–84.
- (32) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244–52.
- (33) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877–84.
- (34) O'Riordan M. Spironolactone provides benefit in resistant hypertension, small study shows. *Medscape Medical News* [serial online]. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/806388>. June 17, 2013; Accessed: July 29, 2013.

20. Bölüm

Isı Işık Proteinlerinin Biyolojik Önemi

Nur AKMAN ALACABEY¹

¹ Öğr. Gör. , Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, nurakman_6565@hotmail.com, ORCID NO: 0000-0003-4963-068X

1. GİRİŞ

Isı şok proteinleri (HSPs) tüm evrende bulunan normal şartlar altında tüm proteinlerin %5-10'unu oluşturan küçük proteinlerdir. En önemli özellikleri korunmuş yapısal organizasyona sahip büyük oligomerik yapılarıdır. HSPs'ler bakterilerden bitkilere ve insanlara kadar tüm canlılarda protein homeostazını, protein stabilitesini etkileyen koşullara karşı ilk savunma mekanizması olarak hareket eden hücresel protein kalite kontrol sisteminin temel bileşenleridir. Isı şoku tepkisi, bir hücrenin zorlu çevresel stres koşullarına karşı yüksek oranda oluşturduğu bir cevaptır ve HSPs'ler olarak adlandırılan korunmuş protein seti, stres koşulları altında hücresel bütünlüğün korunması için kritik öneme sahiptir. HSPs'ler geri dönüşümü olmayan bir hasardan sonra şaperon aktiviteleri aracılığı ile proteinlerin toplanmasına yardımcı olarak hücrede protein homeostazisini sürdürmekten birinci derecede sorumludurlar. HSPs'lerin hücredeki düzeyi ısı şokunda, ortam sıcaklığının değiştiği durumlarda, glikoz yokluğunda, serbest radikallerin düzeyi arttığında, doku yaralanması ve patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonda artar.

HSPs'ler ilk olarak ısı stresi ile indüklenen bir grup protein olarak keşfedilmesine rağmen şimdilerde UV ışığına, yara iyileşmesine, dokunun yeniden şekillenmesine, patojenlere, kanserlere ve ilaçlara yanıt olarak hücrede düzeyi değişmektedir. HSPs'ler hücrenin normal fizyolojik ve patolojik süreçlerinde çok önemli roller oynadığı için biyologlar, onkologlar, immünologlar, enfeksiyon hastalıkları, embriyologlar, nörologlar ve endokrinoloji dahil olmak üzere tıbbın çeşitli alanlarında araştırma konusu olarak merak uyandırmaktadır.

2. ISI ŞOK PROTEİNLERİ

HSPs'ler tüm canlılarda bulunan hücrenin fizyolojik ve patolojik süreçlerinde hücre tamir ve yenilenme mekanizmalarında görev alan küçük proteinlerdir (Binder vd.,2004). HSPs'ler ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce tıp fakültesinden mezun olan Pramod Srivastava kanser üzerine çeşitli çalışırken tanımlanmış ve daha sonra çok sayıda yapılan çalışmalarda bu proteinler hakkında daha fazla bilgiler edinilmiştir (Binder vd.,2004). HSPs'ler hücrenin fizyolojik işlevinde ve çeşitli patolojik durumlarda koruyucu rol üstlendiklerinden dolayı moleküler şaperon olarak da tanımlanırlar. Hücre stres, aşırı sıcaklık, anoksi, ağır metaller, ilaçlar, hipoksi veya protein denatürasyonuna neden olan kimyasal ajanlar gibi homeostatik zorluklara maruz kaldığında HSPs'ler protein katlanmasını ve diğer proteinlerin doğal yapılarının ve işlevlerinin korunmasında aktif rol alırlar (Liu vd., 2012). Prokaryot hücrelerde proteinlerin katlanması posttranslasyonel, ökaryot hücrelerde ise translasyon katlanma şeklinde gerçekleşmektedir. Hücrede protein sentezlenme aşamasında katlanma esnasında oluşan hatalar da moleküler şaperonlar devreye

girerek proteinlerin yanlış katlanmasını engelleyerek hücrenin fizyolojik işlevlerinin normal bir şekilde yürütülmesini sağlarlar (Öztürk vd., 2009). HSPs’ler tüm prokaryot ve ökaryot hücrelerde en korunmuş proteinler olarak yer almaktadırlar. HSPs’ler intrasellüler moleküller olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ekstrasellüler fonksiyonları üzerine yoğun bir ilgi mevcuttur. HSPs’ler mitokondri, lizozom, endoplazmik retikulum ve sitozol bulunarak fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alırlar (Stetler vd., 2010). Nekrotik hücre ölümlerinde HSPs’ler ekstrasellüler boşluğa sızarak çevresel stres şartlarına cevap oluştururlar (Tsan ve Gao,2004). HSPs’ler molekül ağırlığı ve aminoasit sekanslarına göre 5 ana gruba ayrılır. Yüksek molekül ağırlığına sahip 100-110 kDA olanlar, 83-90 kDA olanlar, 66-78 k DA olanlar, 60 kDA olanlar,15-30 k DA küçük olanlar olarak sınıflandırılırlar (Franklin vd., 2005).

Tablo 1: Isı şok proteinlerinin sınıflandırılması (Öztürk ve ark 2009)

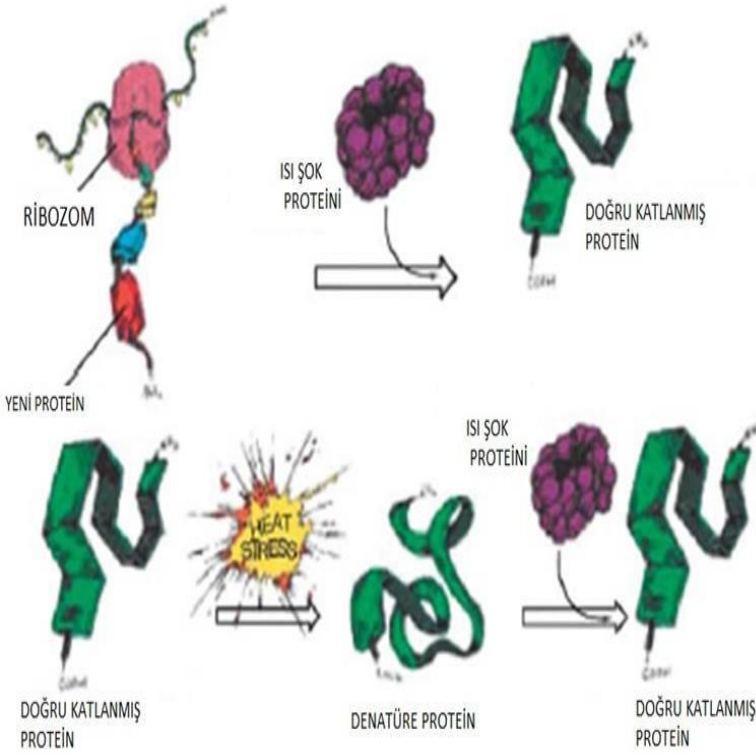
	HSP	Molekül ağırlığı	Fizyolojik yerleşim	Streste yerleşim	Fonksiyon
HSP90	HSP100	100	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	Glukoz Metabolizması
	HSP90β	84	Sitoplazma	Sitoplazma	Aktin koruyucu etki
	HSP90α	86	Sitoplazma	Sitoplazma	Steroid reseptör
HSP70	HSP75	75	Mitokondri	Mitokondri	Glukoz Metabolizması
	HSP80	80	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	İmmünoglobulin
	HSP73	73	Sitoplazma	Çekirdek	Protein Katlanması
	HSP72	72	Sitoplazma Çekirdek	Çekirdek	Protein Katlanması
HSP60	HSP60	58,60	Sitoplazma Mitokondri	Mitokondri	Protein Katlanması
HSPs	HSP47	47	Sitoplazma Mitokondri	Sitoplazma Mitokondri	Kollajene Özgü
	HSP8	8	Sitoplazma Membran	Sitoplazma Membran	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
	HSP25	25	Sitoplazma	Sitoplazma	α kristalin
	HSP32	32	Sitoplazma	Sitoplazma Çekirdek	Heme oksijenaz-1

HSPs’ler strese veya ısı şokuna maruz kaldıklarında ısı şoku tepkisi olarak hücrede bulunan proteinlerin denatüre olmasını, açılmasını, tersine çevirme veya engelleme işlevi gören protein grubudur. HSP’ler, bir N-terminal alanı (NTD), bir C-terminali alanı (CTD) ve alfa-kristalin alanı (ACD) olarak adlandırılan yüksek oranda korunmuş bir orta bölgeden oluşur (Carra vd., 2017).

HSPs'lerin hücredeki patofizyolojileri tam olarak açıklanamamış olsa da bazı HSPs'lerin hücrede önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Hsp27 HSPs ailesinin küçük bir üyesi olmasına rağmen hücrede oluşan oksidatif stres durumunda hücre içi glutasyonu artırarak reaktif oksijen türlerini azaltıp antioksidan etki gösterir. Ayrıca hücredeki apoptoz sürecinde çeşitli yolları bloke ederek apoptazu önler ve hücre iskeletinin aktin yapısını düzenler (Beck vd., 2000; Vidyasagar vd.,2012).

Hsp60 mitokondriyel matriste yer alır ve hücrenin stres koşullarında hasarlı proteinlerin yeniden katlanması için mitokondriyel Hsp70'e yardımcı olur (Beck vd., 2000). Hsp70 ailesi hücrede en çok bulunan HSPs grubudur. Hsp73'ün deneysel nefrotik sendrom modellemesinde tübüler reabsorpsiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hsp72'nin iskemik böbrek hasarında kriyoprotektan bir protein olarak görev aldığı bildirilmiştir (Beck vd.,2000). Hsp70 stres durumlarında protein substratlarına bağlanır ve hücre için normal şartlar sağlanana kadar proteinleri agregasyona ve denatürasyona karşı korur (98). Hücrenin normal fizyolojik işlevinde ise yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasına, istenmeyen proteinlerin denatüre olmasına, proteinlerin hücre içi transportunu sağlar. Böylece Hsp70 hem normal şartlarda hem de hücre stres altında iken proteinlerin homeostazını sağlar (Mayer ve Bukau, 2000).

Hsp70 hücresel kompartmanlar içine proteinlerin taşınması, endoplazmik retikulum, mitokondri, sitozol da proteinlerin katlanması, protein komplekslerinin bozulması, stabil olmayan proteinlerin yıkımı, düzenleyici proteinlerin kontrolü, mitokondri içine öncü proteinlerin translokasyonu gibi bazı önemli fonksiyonlara sahiptir (Li vd., 2000).



Şekil 1. Isı şok proteinlerinin protein katlanmasını düzenlemesi (Adıyaman, 2014).

3. ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

Uzun zamandır HSPs'ler intrasellüler ve organale özgü spesifik molekül olarak kabul edilmesine rağmen bu proteinler plazma membranı, sitozol, ekstrasellüler bölgeler, ekstrasellüler kesecikler, biyolojik sıvılar ve kan dolaşımında yer almaktadır (Staroverov vd., 2022). HSPs'ler normal bireylerde kan dolaşımında normal düzeyde bulunur yaşlanma ile beraber düzeyi azalırken hipertansiyon, ateroskleroz, açık- kalp ameliyatı sonrası gibi patolojik süreçlerde kan dolaşımındaki düzeyi artır (Tsan ve Gao, 2004). HSPs'ler monosit- makrofaj sistem tarafından üretilen proinflamatuvar sitokin üretimini HSPs'lerin (Hsp27, Hsp60, Hsp70 ve Hsp90) inflamasyon süresince immün cevap olarak yüksek oranda salgılandığı bildirilmiştir. Bu proteinlerin hücre toksinler, oksidanlar, stresörler ve fizyolojik sıcaklığın üzerinde yüksek sıcaklığa maruz kaldığı zaman salınımı artar (Fouani vd., 2022). Yapılan çalışmalarda Huntington hastalığı, Kennedy hastalığı, Alzheimer, spinocerebral ataksi, amiyotrofik lateral skleroz, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde protein katlanmasındaki sorunların neden olduğu bildirilmiştir. Nörodejeneratif hastalıklarda yanlış katlanmış ve olgunlaşmamış proteinlerin

uzaklaştırılmasında ve yanlış katlanmanın engellenememesinde HSPs’lerde bir sorun olduğu gözlemlenmiştir (Öztürk vd., 2009). Dünyada birçok ülkede başlıca ölüm sebepleri arasında felç üçüncü sırada yer almaktadır. Bilim adamları hem felç modeli oluşturulan deney hayvanları modelinde hem de hücre kültüründe Hsp70’in aşırı salınımının iskemik hasarı azaltarak nöron ve glial hücrelerinde koruyuculuk sağladığını bildirmişlerdir. Hsp70’in koruyuculuğu denatüre proteinlerin toplanmasını ve protein agregasyonunu önlediği, inflamatuvar yanıtların azaltılmasını ve hücre ölüm yollarının inhibisyonunu içerebilir (Brown, 2007).

Antioksidan ve amfitropik özelliklerinden dolayı mikrogliya, astrosit ve endotelial hücrelerden salınan HSPs’ler önemli sinir sistemi yaralanmaları ve birçok nörolojik hastalıkta önemli role sahiptir (Dukay vd.,2019). HSPs’ler kanserde aşırı düzeyde salınan geniş moleküler şaperon ailesidir. HSPs’lerin tümör hücresinde aşırı salınımı apoptozisin düzenlenmesi, immün cevap, angiogenesis ve metastazın düzenlenmesinde rol oynadığının göstergesidir. Bu durumda HSPs’lerin biyolojik sistemlerde etkili olduğunu gösterir (Albakova vd., 2021). Çeşitli kanser türlerinde HSPs’lerin hücre altı lokalizasyonu ve anormal salınımı bulunmuştur. Bu durum klinik onkolojide HSPs’lerin antitümör aktivitede immünomodülatör olarak kullanılabilirliği ile ilgili araştırmaları artırmıştır (Staroverov vd., 2022). Şimdilerde HSPs’lerin kullanımı ile ilgili 2 ana yaklaşım vardır.

- HSPs’lerin peptit bağlama fonksiyonları ve belirli tümör antijenlerini antijen sunan hücrelere gönderebilme yetenekleri ve ardından spesifik immün cevap oluşturabilmeleri
- HSPs’lerin (özellikle HSP90) hücre içi homeostazın korunmasında etkili olduğu ve HSPs’nin selektif rolünün çeşitli farmakolojik ajanlarla kapatılarak tümör hücresinin büyümesinin engellenmesi ve tümör hücresinin ölümüne yol açarak etkili olabileceği ile ilgili görüşler bulunmaktadır (Zhao vd., 2022).

Meme, prostat kanseri gibi birçok kanser türünde ve prognozun kötüye gitmesiyle HSPs’lerin aşırı salınımı söz konusudur. Bu durumda kanserin erken teşhis ve tanısında HSPs’lerin biyomarkır olarak değerlendirilebileceğinin bir göstergesidir (Shi vd., 2017).

Yapılan çalışmalarda HSPs’lerin sitokinleri, selektif kemokin ve reseptörlerini, doğal öldürücü hücre reseptör ve moleküllerini, akut faz proteinlerini, TLR sinyal yollarının akış yönünü değiştirerek doğal immün sistemde tehlike sinyallerinin bir ipucu olarak adlandırılmışlardır. HSP’sler antijenleri tanımda ve antijen sunan hücrelerin aktive edilmesinde aktif rol alırlar. Örneğin Hsp70 bakteri, tümör peptitleri ve virüslere bağlanarak Hsp60 ise dentrit ve makrofaj hücrelerini uyarak immünojenik hale getirir ve böylece immün sistem hücreleri tarafından HSPs’lerin daha iyi tanınmasını sağlarlar. Hem Hsp60 hem de Hsp70 patolojik bir durumda IL-6, nitrik oksit ürünleri, tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi İnflamasyon

belirteçlerinin sentezini sağlar (Milani vd., 2002). Biyolojik sistemlerde HSPs'lerin varlığında interlökin (IL)-1, IL-12, IL-6, IL-10 ve TNF- α gibi antiinflamatuvar sitokin düzeyinde artış gözlenmiştir. Bazı HSPs'lerin varlığı immün hücreler tarafından kemokinlerin ve nitrik oksit salınımını uyarır. Bu bilgiler değerlendirildiğinde HSPs'lerin immünosupresif fonksiyon ile bağlantılı olduğu ve bu proteinlerin indüklenmesinin hücrenin immün sisteminde sitotoksik bir reaksiyon üzerine kullanıldığı koruyucu anti-inflamatuvar düzenleme ile ilişkili olduğu iddia edilebilir (Stocki ve Dickinson, 2012).

Hem ısı stresi hem de iskemi, ipliksi ara filament ağının büyük perinükleer kümeler halinde çökmesi, sitoplazmik ağın yeniden düzenlenmesi, çekirdek etrafındaki aktin içeren liflerin yeniden lokalizasyonu ve mikrotübüllerin ve mitotik ağın bozulmasına neden olarak hücre iskeletinde büyük hasara neden olur (Welch vd., 1991; Laszlo vd., 1992). Isı şoku, oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal şişme erken geri dönüşümlü iskemik hasarın ortak özellikleridir (Neely ve Grotyohann, 1994). İskemi/reperfüzyona maruz kalan transgenik hayvanlarda Hsp70 proteinin kardiyovasküler sistemde koruyucu etkiler sağladığı bildirilmiştir. HSPs'lerin oksidatif stresten oluşan hasara karşı diğer endojen yollarla miyokardı koruduğu, ısı şoku cevabını tetikleyen fizyolojik durumlar ve akut iskemi süresince kardiyovasküler sistemde koruyucu roller üstlendiği bildirilmiştir (Benjamin ve McMillan, 1998).

Yapılan çalışmalarda Hsp70 memeli beyninde gelişen iskemik yaralanmayı azaltarak nöronlarda koruma sağladığı bildirildi. HSPs'lerin salınımını indükleyen arimoklomol, spinal kord ve motor korteks yaralanması olan fare modelinde amyotrofik lateral sklerozun ilerlemesini durdurdu. Bu nedenle, nöral yaralanma bölgelerinde eksojen HSPs uygulaması, nöronal canlılığı sürdürmek için etkili bir strateji olarak öngörülmüştür (Brown, 2007).

Trombositlerin şekil değişikliği ve agregasyonu süresince intrasellüler Hsp27 aktin polimerazasyonunun kontrol edilmesinde rol oynar. HSPs'lerin hücre içi ve hücre dışında trombositlerin düzenleyicisi olarak rol aldığı bildirilmiştir (Iba vd., 2022). HSP 27 kasılma esnasında görev alan en önemli fosfoproteindir. Aktin filamanlarının dinamiği, düz kas migrasyonu, ve fokal adhezyonlarda aktif rol almaktadır. Bir hipoteze göre HSP 27 ve HSP 20 aktin ile miyozin arasında köprü oluşumunu sağlamaktadır. HSP 60 protein katlanmasında ve sentezi sonrası proteinin mitokondriye taşınmasında görevli olmaktadır (Yoshimune vd., 2004). Özellikle HSP70 ve HSP27 çeşitli yaralanmalarda uzun süre hücreyi koruyabilme, yüksek oranda uyarılabilme özelliğinden dolayı ilgi çekicidir (Franklin vd., 2005).

Hsp70'in beyinde serebral iskemi ve nöbet gibi patolojik durumlarda indüklendiği bildirilmiştir (Hightower ve Guidon, 1989). idrar yolu enfeksiyonunda Hsp70 düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Yılmaz vd., 2016).

İlerlemiş idrar yolu enfeksiyonlarında, renal hasara yol açan hastalıklarda Hsp70 düzeyi yüksek bulunmuştur (Yılmaz vd., 2016).

Gözdeki HSP ekspresyonunun, sitoprotektif etkisiyle (hasarlı proteinleri yeniden katlayarak) oküler stres veya yaralanmadan korumak için artabileceği gözlemlendi (Sooraj vd., 2022).

Yapılan çalışmalar sonucunda HSPs'lerin fonksiyon bozukluğunda kardiyomiyopati, miyofibril miyopati, motor nöron hastalıkları ve katarakt dahil çeşitli hastalıklara ve yan etkilere neden olur (Carra vd., 2017).

Hsp100 hücre stres durumuyla karşılaşsın veya karşılaşmasın sürekli olarak sentezlenen molekül ağırlığı 100-110 kDa olan ısı ışık proteinidir. Hsp 104 denatüre olmuş proteinlerin düzenlemeye çalışırken Hsp100 fizyolojik şartlarda proteinlerin düzenlenmesini sağlar. Bu görevlerine ilaveten hücrede hipertermi toleransının gelişmesi, vücudun ısı regülasyonunun sağlanmasında da etkili olduğu düşünülmektedir (Adıyaman, 2014).

4. SONUÇ

HSPs'ler proteinlerin yer değişmesinde, toplanmasında, katlanmasında aktif roller alarak hücre yaralanmalarında ve hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hücreyi korumakla görevlidirler. Çeşitli biyolojik ve immünolojik süreçlerle yakından ilgili oldukları için birçok terapötik uygulamalarda kullanılabilme potansiyeline sahiptirler. Yeni farmasötik yaklaşımlar veya farklı yollar ile HSPs'lerin indüklenmesi uyaranlara dayanabilen bir organizmanın gelişmesine, kardiyovasküler hastalıklar, retina yaralanmaları, organ transplantasyonları, kanser hastalıkları, otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalıkta umut verici terapötik bir ajan olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalarda göstermektedir ki; birçok hastalığın patofizyolojisinde HSPs'lerin fonksiyonel bozukluğu veya salınımı ile ilgili bozukluklar yer almaktadır ve yine birçok hastalıkta var olan patolojik durumu iyileştirmeye yönelik HSPs'lerin indüklendiği görülmektedir. Buda göstermektedir ki HSPs'ler hem fizyolojik olayların olması gerektiği gibi devam etmesini sağlarken patojik durumlarda hücrenin hayatta kalmasını ve patolojik olayı düzeltmeye çalışarak hücrenin temel dinamiğini oluşturur. Canlılar için hayati öneme sahip HSPs'lerin çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılıp kullanılamayacağı ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılarak hastalıkların altında yatan nedenlerin anlaşılması ve uygun tedavinin sağlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

- 1) Adıyaman, S. E. (2014). Saanen keçilerinde ısı şok proteini 60 (HSP 60) ve ısı şok proteini 70 (HSP 70) genlerinin kantitatif analizi (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi).
- 2) Albakova, Z., Siam, M. K. S., Sacitharan, P. K., Ziganshin, R. H., Ryazantsev, D. Y., & Sapozhnikov, A. M. (2021). Extracellular heat shock proteins and cancer: New perspectives. *Translational Oncology*, 14(2), 100995.
- 3) Beck, F. X., Neuhofer, W., & Muller, E. (2000). Molecular chaperones in the kidney: distribution, putative roles, and regulation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 279(2), F203-F215.
- 4) Benjamin, I. J., & McMillan, D. R. (1998). Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circulation research*, 83(2), 117-132.
- 5) Binder, R. J., Vatner, R., & Srivastava, P. (2004). The heat-shock protein receptors: some answers and more questions. *Tissue antigens*, 64(4), 442-451.
- 6) Brown, I. R. (2007). Heat shock proteins and protection of the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113(1), 147-158.
- 7) Carra, S., Alberti, S., Arrigo, P. A., Benesch, J. L., Benjamin, I. J., Boelens, W., ... & Tanguay, R. M. (2017). The growing world of small heat shock proteins: from structure to functions. *Cell Stress and Chaperones*, 22(4), 601-611.
- 8) Dukay, B., Csoboz, B., & Tóth, M. E. (2019). Heat-shock proteins in neuroinflammation. *Frontiers in pharmacology*, 10, 920.
- 9) Fouani, M., Basset, C. A., Mangano, G. D., Leone, L. G., Lawand, N. B., Leone, A., & Barone, R. (2022). Heat Shock Proteins Alterations in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2806.
- 10) Franklin, T. B., Krueger-Naug, A. M., Clarke, D. B., Arrigo, A. P., & Currie, R. W. (2005). The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *International Journal of Hyperthermia*, 21(5), 379-392.
- 11) Hightower, L. E., & Guidon Jr, P. T. (1989). Selective release from cultured mammalian cells of heat-shock (stress) proteins that resemble glia-axon transfer proteins. *Journal of cellular physiology*, 138(2), 257-266.
- 12) Iba, T., Helms, J., Levi, M., & Levy, J. H. (2022). The role of platelets in heat-related illness and heat-induced coagulopathy. *Thrombosis Research*.

- 13) Laszlo, A. (1992). The thermoresistant state: protection from initial damage or better repair?. *Experimental cell research*, 202(2), 519-531.
- 14) Li, C. Y., Lee, J. S., Ko, Y. G., Kim, J. I., & Seo, J. S. (2000). Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release and upstream of caspase-3 activation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(33), 25665-25671.
- 15) Liu, T., Daniels, C. K., & Cao, S. (2012). Comprehensive review on the HSC70 functions, interactions with related molecules and involvement in clinical diseases and therapeutic potential. *Pharmacology & therapeutics*, 136(3), 354-374.
- 16) Mayer, M. P., & Bukau, B. (2005). Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cellular and molecular life sciences*, 62(6), 670-684.
- 17) Milani, V., Noessner, E., Ghose, S., Kuppner, M., Ahrens, B., Scharner, A., ... & Issels, R. D. (2002). Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *International Journal of Hyperthermia*, 18(6), 563-575.
- 18) Neely, J. R., & Grottyhann, L. W. (1984). Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circulation research*, 55(6), 816-824.
- 19) Shi, L., Chevolot, Y., Souteyrand, E., & Laurenceau, E. (2017). Autoantibodies against heat shock proteins as biomarkers for the diagnosis and prognosis of cancer. *Cancer Biomarkers*, 18(2), 105-116.
- 20) Sooraj, K., Shukla, S., Kaur, R., Titiyal, J. S., & Kaur, J. (2022). The protective role of HSP27 in ocular diseases. *Molecular Biology Reports*, 1-9.
- 21) Staroverov, S. A., Kozlov, S. V., Brovko, F. A., Fursova, K. K., Shardin, V. V., Fomin, A. S., ... & Guliy, O. I. (2022). Phage antibodies against heat shock proteins as tools for in vitro cancer diagnosis. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 100211.
- 22) Stetler, R. A., Gan, Y., Zhang, W., Liou, A. K., Gao, Y., Cao, G., & Chen, J. (2010). Heat shock proteins: cellular and molecular mechanisms in the central nervous system. *Progress in neurobiology*, 92(2), 184-211.
- 23) Stocki, P., & Dickinson, A. M. (2012). The immunosuppressive activity of heat shock protein 70. *Autoimmune Diseases*, 2012.
- 24) Tsan, M. F., & Gao, B. (2004). Cytokine function of heat shock proteins. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 286(4), C739-C744.

- 25) Öztürk, E., Kahveci, N., Özlük, K., & Yılmazlar, T. (2009). Isı şok proteinleri. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi*, 25(4).
- 26) Vidyasagar, A., Wilson, N. A., & Djamali, A. (2012). Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target. *Fibrogenesis & tissue repair*, 5(1), 1-7.
- 27) Welch, W. J., Kang, H. S., Beckmann, R. P., & Mizzen, L. A. (1991). Response of mammalian cells to metabolic stress; changes in cell physiology and structure/function of stress proteins. *Current topics in microbiology and immunology*, 167, 31-55.
- 28) Yilmaz, A., Yildirim, Z. Y., Emre, S., Gedikbasi, A., Yildirim, T., Dirican, A., & Ucar, E. O. (2016). Urine heat shock protein 70 levels as a marker of urinary tract infection in children. *Pediatric Nephrology*, 31(9), 1469-1476.
- 29) Yilmaz, A., Gedikbasi, A., Yuruk Yildirim, Z., Pehlivanoglu, C., Seker, B., Sucu, A., ... & Emre, S. (2016). Higher urine heat shock protein 70/creatinine ratio in type 1 diabetes mellitus. *Renal failure*, 38(3), 404-410.
- 30) Yoshimune, K., Yoshimura, T., Nakayama, T., Nishino, T., & Esaki, N. (2002). Hsc62, Hsc56, and GrpE, the third Hsp70 chaperone system of *Escherichia coli*. *Biochemical and biophysical research communications*, 293(5), 1389-1395.
- 31) Zhao, Y., Liu, N., Liu, P., Fan, T., Ma, R., Hong, H., ... & Chen, T. (2022). Robust Boron Nanoplatform Provokes Potent Tumoricidal Activities via Inhibiting Heat Shock Protein. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

1. GİRİŞ

Isı şok proteinleri (HSPs) tüm evrende bulunan normal şartlar altında tüm proteinlerin %5-10'unu oluşturan küçük proteinlerdir. En önemli özellikleri korunmuş yapısal organizasyona sahip büyük oligomerik yapılarıdır. HSPs'ler bakterilerden bitkilere ve insanlara kadar tüm canlılarda protein homeostazını, protein stabilitesini etkileyen koşullara karşı ilk savunma mekanizması olarak hareket eden hücresel protein kalite kontrol sisteminin temel bileşenleridir. Isı şoku tepkisi, bir hücrenin zorlu çevresel stres koşullarına karşı yüksek oranda oluşturduğu bir cevaptır ve HSPs'ler olarak adlandırılan korunmuş protein seti, stres koşulları altında hücresel bütünlüğün korunması için kritik öneme sahiptir. HSPs'ler geri dönüşümü olmayan bir hasardan sonra şaperon aktiviteleri aracılığı ile proteinlerin toplanmasına yardımcı olarak hücrede protein homeostazisini sürdürmekten birinci derecede sorumludurlar. HSPs'lerin hücredeki düzeyi ısı şokunda, ortam sıcaklığının değiştiği durumlarda, glikoz yokluğunda, serbest radikallerin düzeyi arttığında, doku yaralanması ve patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonda artar.

HSPs'ler ilk olarak ısı stresi ile indüklenen bir grup protein olarak keşfedilmesine rağmen şimdilerde UV ışığına, yara iyileşmesine, dokunun yeniden şekillenmesine, patojenlere, kanserlere ve ilaçlara yanıt olarak hücrede düzeyi değişmektedir. HSPs'ler hücrenin normal fizyolojik ve patolojik süreçlerinde çok önemli roller oynadığı için biyologlar, onkologlar, immünologlar, enfeksiyon hastalıkları, embriyologlar, nörologlar ve endokrinoloji dahil olmak üzere tıbbın çeşitli alanlarında araştırma konusu olarak merak uyandırmaktadır.

2. ISI ŞOK PROTEİNLERİ

HSPs'ler tüm canlılarda bulunan hücrenin fizyolojik ve patolojik süreçlerinde hücre tamir ve yenilenme mekanizmalarında görev alan küçük proteinlerdir (Binder vd.,2004). HSPs'ler ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce tıp fakültesinden mezun olan Pramod Srivastava kanser üzerine çeşitli çalışırken tanımlanmış ve daha sonra çok sayıda yapılan çalışmalarda bu proteinler hakkında daha fazla bilgiler edinilmiştir (Binder vd.,2004). HSPs'ler hücrenin fizyolojik işlevinde ve çeşitli patolojik durumlarda koruyucu rol üstlendiklerinden dolayı moleküler şaperon olarak da tanımlanırlar. Hücre stres, aşırı sıcaklık, anoksi, ağır metaller, ilaçlar, hipoksi veya protein denatürasyonuna neden olan kimyasal ajanlar gibi homeostatik zorluklara maruz kaldığında HSPs'ler protein katlanmasını ve diğer proteinlerin doğal yapılarının ve işlevlerinin korunmasında aktif rol alırlar (Liu vd., 2012). Prokaryot hücrelerde proteinlerin katlanması posttranslasyonel, ökaryot hücrelerde ise translasyon katlanma şeklinde gerçekleşmektedir. Hücrede protein sentezlenme aşamasında katlanma esnasında oluşan hatalar da moleküler şaperonlar devreye

21. Bölüm

Karpal Tünel Sendromu

Cihat DAĞGEZ¹

¹ Uzm. Dr.,Ortopedi ve Travmatoloji, Sevgi Hastanesi, MALATYA, ORCID: 0000-0003-4823-4853
drcdaggez@hotmail.com

GENEL BİLGİLER

Tuzak nöropatiler periferik sinirlerin anatomik dar bölümlerden geçerken sıkışmasına bağlı hasarıdır. En sık görülen karpal tünel sendromu (KTS) olarak da bilinen el bileği seviyesindeki tuzak nöropatidir (1). Nervus Medianus'un el bileği seviyesinde kemik yapılarla ligamentum carpi transversum arasında digital fleksör tendonlarıyla birlikte sıkışmasıyla meydana gelir (1-3). Median sinir ön kol fleksör kasların büyük bölümünü ve elde tenar kasların motor innervasyonunu sağlarken, elin palmar yüz duysal innervasyonunda da görev alır. Elde ilk üç parmağın palmar tarafının tamamını dördüncü parmağın radial yarısının duysal innervasyonunu sağlar. Dorsal yüzde ise ikinci ve üçüncü parmağın distal ve orta falankslarını, dördüncü parmağın distal falanksının duysal innervasyon sağlar. Median sinir karpal tünelinden geçerken M. flexor digitorum superficialis ve m. flexor digitorum profundus'a ait tendonlar ve m. flexor pollicis longus ile beraber geçer (4).

Karpal tünel sendromu ilk kez distal Radius kırığı olan bir hastada 1854 yılında Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır (5,6). Takip eden yıllarda Marie ve Foix seksen yaşındaki bir hastada median sinirin uzun dönem kompresyonu sonucu tenar atrofi ve patolojik değişiklikleri tanımlamışlardır (7). Learmonth 1933 yılında ilk kez median sinir dekompresyon cerrahisini tarif etmiş ve uygulamıştır (8,9). Brain, Wright ve Wilkinson 1947 yılında cerrahi sonrası düzelen hasta serisinde “karpal tünel sendromu” terimini kullanmışlardır (10).

Patogenezi mekanizmalarıda en yaygın teori bası, mikrovasküler yetmezlik ve vibrasyon teorisidir. Kompresyon, karpal tünelde artan kompartman basıncından kaynaklanabilir ve bunun en yaygın mekanizması, önkolun dış tendonlarını çevreleyen sinovyal dokunun hipertrofisidir. Median sinir basısına bağlı myelin kılıftaki mikrovasküler hasarla beraber, uzun süren basılarda inflamasyon, fibrozis ve demiyelinizasyon geliştiği düşünülmektedir. Buna bağlı olarakta KTS'nin tipik semptomlarının iskemiye ikincil gelişir.

Etyolojide birçok faktör rol almakla beraber KTS'lerin büyük çoğunluğu idiopatik ve spesifik etyolojik faktör bulunamaz. Lokal, bölgesel ve sistemik nedenlerden kaynaklanabilirler. İnflamasyon, travma, tümoral nedenler ve anatomik varyasyonlara bağlı nedenler lokal sebepler arasında sayılabilirler. Endokrin ve metabolik durumlar (diyabetes mellitus, hipotiroidizm, akromegali, obezite), romatolojik hastalıklar (Sistemik lupus eritematozis, skleroderma, dermatomiyozit vb.) ve renal hastalıklar sistemik nedenlerdir. Bununla beraber yaygın risk faktörleri arasında cinsiyet, menapoz, gebelik, alkol kullanımı ve tekrarlayan bilek hareketi gerektiren işlerde çalışma veya hobiler sayılabilir (11,14).

KLİNİK BULGULAR

Karpal tünel sendromlu hastaların kliniği özellikle başparmak, 2. ve 3. parmaklarda çoğunlukla gece uykudan uyandıran nokturnal ağrı ve uyuşma ile başlar. Bu hastalar ellerini sallamakla rahatlarlar, elleri şiş olmasa da şişmiş gibi algılarlar. İlerledikçe gün içi başlayan semptomlar da eklenir. Hastalar gündelik işlerini yapmakta zorlanırlar. Ağrılar proksimale veya omuza kadar yayılabilir. Yüzük parmağının ulnar sinir tarafından innerve olan kısmın etkilenmemesi ile pleksopati ve radikülopatiden ayrılabilir. Zamanla duyuusal semptomlara motor semptomlarda eklenir. Ellerde güç kaybına bağlı yakınmalar olan cisimleri tutamama ve elinden sık sık düşürme başlar. Sonuçta artık gözle görünür bulgular olan el kaslarında ve tenar atrofi izlenir (15,16).

FİZİK MUAYENE ve TANI YÖNTEMLERİ

Karpal tünel sendromunda fizik muayene inspeksiyonla başlar. Eller mukayese edilir atrofi varsa gözlenmeye çalışılır. Takiben duyu muayenesi yapılır. Hastalıktan şüphelendiğinde bazı provokatif testlerle şikayetler ortaya çıkarılmaya çalışılır.

Phalen testi: El bileklerine altmış saniye boyunca zorlu tam fleksiyon yaptırılır. Bilekte median sinirin sıkışması sonucu elde median sinir dağılım alanında ağrı ve parestezi gelişmesi testin pozitif olduğunu gösterir (18).

Tinel testi: Bilekte karpal tünel üzerine proksimalden distale hafifçe vurularak median sinirin perküsyonu ile elektriklenme ağrı hissedilmesi testin pozitif olduğunu gösterir.

Ters phalen testi: Bilek ve parmaklar iki dakika hiper ekstansiyona getirilir. Ağrı ve uyuşma olması pozitif testi gösterir.

Durkan'ın testi (Karpal kompresyon testi): Başparmaklarla karpal tünelde otuz saniye süre ile median sinire kompresyon uygulanması sonrası, bir veya daha fazla parmakta uyuşma ve iğnelenme olması pozitif olarak değerlendirilir.

İskemik (turnike) test: Tansiyon aletinin manşonu önkola yerleştirilerek sistolik kan basıncına kadar şişirilir. Bir dakika ağrı ve uyuşukluk olması anlamlıdır.

Semmes-Weinstein monofilaman testleri: Deri duyu spektrumunun iki zıt ucunda yer alan hafif dokunma ve derin basınç duyuları test edilir. Naylon monofilamentler kullanarak geniş yelpazede güç uygulanır. Güç birimleri standardizedir (12-18).

İki Nokta Ayırım Testi: Karpal tünel sendromunun geç döneminde patolojikleşen test elin işlevsel durumunu değerlendirir. İki nokta ayırım diskleri iki saniye uygulanarak tek çift ayırımı yapıp yapamadığı sorgulanarak uygulanır.

Lateral kavrama testi: Muskulus abduktor pollicis brevis kas gücü değerlendirilir. Başparmak distal ortası ile 2 parmak orta falanks radialis ile pinçmetreye bastırarak uygulanan kuvvet kilogram (kg) cinsinden ölçülür (19).

İnce kavrama testi: Muskulus fleksör pollicis longus ve 2. parmak fleksör digitorum profundus kaslarının motor kuvvetlerinden yola çıkarak nervus medianus değerlendirilir. Başparmak ucu ile 2. parmak ucu arasında pinçmetreye uygun kuvvet kg cinsinden değerlendirilir.

Elektrofizyolojik çalışmalar KTS tanısında altın standart testtir. Periferik nöropati, servikal diskopati ve brakial fleksus nöropati ayırıcı tanısında, nervus medianusdaki nöropatinin şiddetini belirlemede, median sinirin tuzaklanma seviyesi ve prognoz hakkında bilgi sağlar. Motor ve duysal liflere sahip olan median sinirin ileti hızındaki değişiklikler ve distal motor latans en sık kullanılan ölçümlerdir. Duysal ileti çalışmaları motor ileti çalışmalarına göre KTS tanısında daha duyarlıdır (20).

Karpal tünel sendromu tanısı esas olarak anamnez, fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Klinik olarak KTS düşünülen hastaların bir kısmında elektrofizyolojik testler normal olarak saptanabilir. Bu durumda tanıyı doğrulamada görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanıda kullanılabilen diğer yöntemlerdir (12,13,21,22).

Ultrasonografik yüksek rezolüsyonlu problemlerin kullanıma girmesi ile karpal tünel morfolojisi ve kompresyona neden olabilecek oluşumlar, median sinir ve çevre dokularda anatomik varyasyonlar hakkında daha fazla bilgi sağlanmaktadır. Rölatif olarak düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir, kısa inceleme süresine izin veren, invaziv olmayan, gerçek zamanlı ve dinamik incelemeye olanak sağlayan bir yöntemdir. Karpal tünel sendromunun USG bulguları arasında median sinirin bilekte kesitsel alanında (cross-sectional area: CSA) artış, median sinir ekojenitesinde azalma, fleksör retinakulumda eğilme, median sinir bilek-ön kol CSA oranında artış sayılabilir (22,23). Bununla birlikte görüntüleme yöntemleri ile KTS etyolojisine yönelik bilgide elde edilebilir.

Manyetik rezonans görüntülemede median sinir sinyal artışı, yassılaşma ya da şişmesi; fleksör retinakulumun artmış palmar yaylanması ve fibrozise bağlı düşük sinyal değişikliği görülebilir. Konvansiyonel görüntüleme tekniklerinde şüpheli bulgu elde edildiğinde etyolojiyi aydınlatmaya yönelik, yumuşak doku oluşumlarını görüntülemekte, postoperatif başarısızlığın araştırılmasında tercih edilecek yöntemlerdir (12-15).

Ayırıcı tanıda servikal radikülopati, Torasik Çıkış sendromu, median sinir tuzaklanmaları ve polinöropatileri, De Quervain sendromu, Pronator teres sendromunu içerir. Öyküde eşlik eden hastalıklar bulunması (diyabetes mellitus,

alkol kullanımı, yetersiz beslenme, vitamin toksisitesi) polinöropati tanısını akla getirmede önemlidir (16,17).

TEDAVİ

Karpal tünel sendromunun tedavisi hastalığın şiddeti ve şikayetlere göre değişmekle beraber konservatif yaklaşım ve cerrahi yaklaşım olarak planlanabilir. Konservatif tedavi yaklaşımları; non-steroid antienflamatuar ilaç kullanımı, karpal tünele steroid enjeksiyonu, el bileğinin nötral pozisyonunda splint, atel uygulanması, fiziksel ajanlar, duyu eğitimi, sinir ve tendonlara hareketlilik kazandıran egzersiz programlarından oluşmaktadır. Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi (AAOS) kılavuzları, öncelikli olarak bileğin hareketsiz hale getirilmesini önermektedir (24-26).

Nihayetinde, hastanın kliniği ilerlemiş ise şiddetli hastalıklarda KTS'li hastaların çoğunluğunda uygulanacak tek ve etkili yöntem cerrahi dekompresyondur. AAOS kılavuzları, el kası atrofisi, geri dönüşümsüz medyan sinir hasarı ve/veya mesleğine devam edememe dahil, uzun vadeli komplikasyon riski taşıyan bireyler için ameliyat önermektedir (26). Konservatif yöntemler etkili olmuyorsa, hastalıkta progresyon gösteriyorsa, çok açık ve net iletim anormallikleri söz konusu ise ve sistemik hastalığın tedavisi ile bulgular giderilemiyorsa da cerrahi tedavi uygulanır (25).

KAYNAKÇA

1. Robert A. Werner, Michael Andary. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113: 1373–1381
2. Kerwin G, Williams CS, Seiler JG 3rd. The pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Hand Clin* 1996;12(2):243–51.
3. Ulusoy, M., Acar, M. & Zararsız, İ. (2013). Nervus Medianus: Anatomik Seyri, Varyasyonları ve Kliniği. *Duzce Medical Journal*, 15 (2) , 55-58 .
4. Murphy KA, Morrisonponce D. Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Median Nerve. 2019: In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
5. James P (2007) The first description of carpal tunnel syndrome, *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 32, 195-197.
6. Pfeffer GB, Gelberman RH, Boyers JH. The History of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 1988: 13; 28-34
7. Marie P, Foix C. Atrophie isolee de l'eminence thenar d'origine nevritique Role du ligament annulaire Role du ligament annulaire anterieur de carpe dans la pathogenie de la lesion. *Rev Neurol Paris.* 1913: 26; 647-649
8. Donwatt BB. Carpal tunnel syndrome: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 1984: 14;134-140
9. Kulick RG (1996) Carpal tunnel syndrome, *Orthop Clin North Am*, 27, 45-354.
10. Brain Wr, Wright Ad, Wilkinson M. Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel; six cases treated surgically. *Lancet.* 1947 Mar 8;1(6443-6445):277-82.
11. Tantik Pak A. (2020). Karpal Tünel Sendromu. *Ekstremitelerin Tuzak Ve Kompresyon Mononöropatileri* (Pp.37-50) .Akademisyen Kitabevi
12. SERARSLAN, Yurdal; MELEK, İsmet M.; DUMAN, Taşkın. Karpal tünel sendromu. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2008, 1: 45-49.
13. Wang L. Guiding treatment for carpal tunnel syndrome. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America.* 2018; 29: 751–760.
14. Joshi A, Patel K, Mohamed A, Oak S, Zhang MH, Hsiung H, Zhang A, Patel UK. Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Comprehensive Guidelines for Clinical Evaluation and Treatment. *Cureus.* 2022 Jul 20;14(7):e27053.
15. Ghasemi-Rad M, Nosair E, Vegh A, Mohammadi A, Akkad A, Lesha E, Mohammadi MH, Sayed D, Davarian A, Maleki-Miyandoab T, Hasan A (2014) A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment, *World J Radiol*, 6, 284-300

- 16.Adams RD, Victor M, Roper AH. Principles of Neurology.6 th ed., New York: McGraw-Hill,199; 1278-1385.
17. Hızır. Ulvi, Remzi. Yiğiter, Recep. Aygöl, Asuman. Orhan. Varoğlu, Karpal Tünel Sendromunda Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, Van Tıp Dergisi, 11 (4):155-160, 2004
- 18.Brüske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoff mann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Acta Orthopaedica Belgica. 2002; 68: 141–145
- 19.MacDermid JC, Wessel J (2004) Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review, Journal of Hand Therapy, 17, 309-319.
- 20.Tuğan Yıldız, B. & Şener, Ö. (2019). The diagnostic contribution of motor and sensory conduction studies of the wrist-palm segment in carpal tunnel syndrome . Journal of Surgery and Medicine,3 (2) , 128-133.
- 21.DAĞDAŞ A, IŞIK A, GÜMÜŞ C, BULUT S, ÖZTOPRAK B, TOPAKTAŞ S (2007). Karpal tünel sendromu tanısında ultrasonografinin yeri ve elektromiyografi ile karşılaştırılması. Türk Nöroloji Dergisi, 13(5), 319 - 324.
- 22.DAĞDAŞ A, IŞIK A, GÜMÜŞ C, BULUT S, ÖZTOPRAK B, TOPAKTAŞ S (2007). Karpal tünel sendromu tanısında ultrasonografinin yeri ve elektromiyografi ile karşılaştırılması. Türk Nöroloji Dergisi, 13(5), 319 - 324.
- 23.BULUT H, YILDIRIM A (2017). Hafif ve orta evre karpal tünel sendromlu hastalarda ultrasonografinin yeri. European Journal of Therapeutics, 23(1), 8 - 11.
- 24.Ostergaard PJ, Meyer MA, Earp BE: Non-operative treatment of carpal tunnel syndrome. Curr Rev Musculoskelet Med. 2020, 13:141-7.
- 25.Seven, A., Doğan, M. "Karpal Tünel Sendromu Tedavisinde Farklı Fizyoterapi Yaklaşımlarının Karşılaştırılması". Annals of Health Sciences Research 6 (2017): 23-27
- 26.American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of carpal tunnel syndrome evidence-based clinical practice guideline. (2016). Accessed: April 20, 2022.

22. Bölüm

Periodontal Tedavilerde Geleneksel Yaklaşımın Alternatif; Lazer Uygulamaları

İrem TOSUN BALCI¹

¹ Uzm. Dt. İÖzel Klinik, Burdur TÜRKİYE

1.Periodontitis tanımı, etiyolojisi, tanı ve tedavisi

Periodontal hastalık klasik olarak, periodontal kompleksin yumuşak ve sert dokularının ilerleyici yıkımı ile karakterizedir, disbiyotik mikrobiyal topluluklar ile periodontal dokulardaki anormal immün yanıtlar arasındaki etkileşimin aracılık ettiği bir durumdur. Periodontal hastalıklar kabaca gingivitis ve periodontitis olarak ikiye ayrılır. Gingivitis dediğimiz dişeti iltihabı durumu klinik olarak dişetlerinde kızarıklık, fırçalamada kanama, şişlik-ödem, zaman zaman ağrı ya da dokunmada acıma ile karakterize bir durumdur. Hastalar çoğu zaman bu durumu önemsemez hatta fırçalama sırasında oluşan kanama ve rahatsızlık hissinden dolayı oral hijyen alışkanlıklarını yerine getirmezler. Bu durumda tablo periodontal sert ve yumuşak dokuların kaybı ile karakterize periodontitise ilerler. Her periodontitisin başlangıcı mutlaka gingivitis tablosudur. Fakat her gingivitis tablosu periodontitise ilerlemeyebilir. Geri dönüştürülebilen bir tablo olan gingivitis durumunda iken yapılan başlangıç periodontal tedavi ile hastalar periodontitisin olumsuz getirileri olan dişeti çekilmesi, dişlerde sallanma hatta diş kaybı yaşamadan sağlıklı bir dişetine sahip olabilir (1). Etiyolojisinde mikrobiyal dental plak vardır. Günde en az 2 kere yapılan düzenli diş fırçalama ve arayüz temizliği ile uzaklaştırılabilen diş plakları zamanla kalsifiye hale gelerek diş taşına dönüşür. Bu durumda profesyonel bir oral hijyen prosedürüne ihtiyaç duyulur. Mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan mikroorganizmaların yıkım enzimleri, bölgede bulunma süreleri ile doğru orantılı olarak sert ve yumuşak dokuda kayıplara neden olurlar. Periodontal hastalıkların tedavisinde öncelik mutlaka başlangıç yani cerrahi olmayan periodontal tedaviye verilmelidir. Eş zamanlı olarak hastaya özgü oral hijyen motivasyonu verilmelidir. Çünkü hekim ne kadar başarılı bir periodontal tedavi yaparsa yapsın, başarılı bir tedavinin sürdürülebilirliği hastanın kendi oral hijyen idamesi ile sağlanmaktadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin ardından kalan, mikrobiyal anlamda patojenitenin devam ettiği, klinik birtakım ölçümler (sondlamada kanama ve cep derinliği ölçümü) ile karar verilen, iyileşmenin tam olarak gerçekleşmediği alanlarda cerrahi periodontal tedaviler yapılmalıdır. Periodontal tedaviler yalnızca dişetinde iltihabi durumların olduğu vakalarda yapılmaz. Gülüş estetiği yani pembe estetik dediğimiz dişeti görünürlülüğüne yönelik yapılan müdahaleler de periodontal tedavi kapsamındadır. Gingivektomi dediğimiz diş eti kesilmesi işlemi ile gülme sırasında dişetlerinin fazla görünümünden rahatsızlık duyan hastalarda, protetik tedavi yapılabilmesi için kron boyu uzatma amacıyla ya da çürüğün dişetinin altına kadar uzandığı vakalarda izolasyon ve dolgu tutuculuğu için yapılabilir.

2.Lazer Tanımı, Çeşitleri, Kullanım Alanları

LASER terimi “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin ilk harflerinden oluşmakta olup, dilimize LAZER olarak girmiştir. Albert Einstein’ın 1917 de ‘uyarılmış radyasyon emisyonu teorisi’ sayesinde keşfedilmiş ve adını da bu fikirden almaktadır (2). Tıp alanında kullanımı 1963’lerde başlamış olmasına rağmen diş hekimliğinde tedavi amaçlı kullanılmaya 1989’da yumuşak doku cerrahisinde Nd:YAG lazerin kullanılabileceğinin belirtilmesiyle başlamıştır (3) (4). Diş hekimliğinde kullanılmaya başlaması ile özellikle periodontoloji ana bilim dalında lazer ışınları yardımı yoluyla yapılan tedavilerin sayısı çok kısa sürede artış göstermiş, lazer uygulamaları bu alanda ayrı bir anlam ve önem kazanmıştır. Periodontoloji alanında en sık kullanıldığı durumlar; gingivektomi, subgingival debridman, kök yüzeylerinin ve dişeti ceplerinin sterilizasyonu, implant dekontaminasyonu, hassasiyet tedavisi, aftöz ülser tedavisinde, serbest dişeti grefti donör sahanın pıhtılaştırılmasında, dişeti depigmentasyon amacıyla ve dental implant iyileşme başlıklarının üstlerinin açılması gibi vakalar olarak sayılabilir (5). Lazerin tedavi amaçlı olarak tek başına veya geleneksel tedavilere destek amacıyla ilave (adjuvant) olarak kullanımı periodontolojide uzun yıllardır in vivo ve in vitro çalışmalarla araştırılmaktadır (6) (7) (8).

Diş hekimliği alanında en sık kullanılan lazer çeşitleri arasında CO₂-Laser, Er:YAG Laser, Ho:YAG Laser, Nd:YAG Laser, Argon Laser ve Diod Laser’i sayabiliriz (9)

LAZER TİPİ	DALGA BOYU	ÇALIŞMA MODU	ORTALAMA GÜÇ	DOZ
CO ₂	10600 nm	cw, puls	1-100 Watt	-
Nd: YAG	1067 nm	cw, puls	1-100 Watt	5-50 mJ
Ho: YAG	2140 nm	puls	1-100 Watt	5-50 mJ
Er: YAG	2940 nm	puls	1-30 Watt	50-250 mJ
Diod	780-960 nm	cw, puls	Max 7 Watt	-
HeNe	633 nm	puls	1-5 x10 ³ Watt	-
Argon	488,514 nm	puls	1-20 Watt	-

2.1. Lazer teknolojisi-etki mekanizması;

Lazer ışığı tek bir dalga boyuna sahip, tek renkli, düzenli, aynı zamanda çok güçlü, konsantre bir ışın demetidir. 1967 yılında lazerlerin biyostimülan etkisi ilgili ilk deneysel çalışmalar yapılmıştır. Mester, 1968 yılında yüksek enerjili lazerin inhibitör etkili olduğunu düşük enerjili lazerin ise hücreler üzerinde uyarıcı etkili olduğunu saptamıştır (10). Lazerlerin vasküler yapılar, hücre, interstisyel dokular ve immün sistem üzerinde de biyositümülan bir etkiden söz

edebiliriz. Bunun dışında lazer uygulamasının dokular üzerinde direkt, akupunktur noktalarına yapılan uygulama ile de sistemik etkisi görülmektedir. Ayrıca kemik iliğinde hematopoezi uyatarak immün sistemi stimüle ederek antibakteriyel etki gösterdiği düşünülmektedir (11). Hücrelerdeki fotoreseptörler düşük doz lazer ışınını absorbe ederek onu hücre mitokondrilerine aktarır ve adenoziin-tri-fosfat (ATP) üretebilirler. Dokular arasındaki sıvı alış-verişinin uyarımı sonucunda arteriokapiller vazodilatasyon gerçekleşir. Bu sayede kan akışı düzenlenir ve inflamatuvar alandaki ödem giderilir. ATP sentezi ile vazodilatasyon sonucunda artmış oksijen tüketimi ve nükleik asitlerle sitoplazmik enzimlerin aktivitesi sonucunda hücre mitozu uyarılmış olur. İşte tam da bu etki mekanizmaları sayesinde periodontal hastalıkların tedavisinde, lazerin biyostimülatif etkileri yeni bir umut olmuştur(12) (13).

Lazer cihazının tasarım şekline bağlı olarak üç çeşit lazer vardır:

1. CO₂ lazer, Gaz karışımından oluşur
2. Fiber lazer, Cam fiberlerden oluşur
3. YAG lazer, Kristal bir gövdeden oluşur

Ayrıca Lazer sistemleri güçlerine göre sınıflandırılır:

1. Düşük güçlü lazer (yumuşak lazer)
2. Orta güçlü lazer (mid lazer)
3. Güçlü lazer (sıcak veya sert lazer)

Helyum ve neon gazı düşük güçlü soft lazerlerde kullanılmaktadır. Soft lazerin 632.8 nm dalga boyu, güvenilir olması, uygulama kolaylığı sayesinde transkutan uygulamaya en uygun lazerdir. Doku penetrasyon derinliği yaklaşık 0.8 mm'nin üzerindedir. Bu derinlik mesafesi lazerin karakteristik özelliklerinin değişmeden ulaşabildiği mesafedir (14).

Orta güçlü lazerlere yarı iletken lazerler denmektedir. Aktif madde olarak Galyum, Alüminyum, Arsenid maddesi kullanılmaktadır. Bu tip lazerler pulse ışın yaymaktadır. Orta güçte (düşük doz) lazerler tedavi amacıyla oldukça yaygın kullanılmakta olup indirekt penetrasyon 5 cm ye kadar ulaşabilmektedir (10).

Güçlü (hard-sıcak) lazerler daha çok cerrahide uygulama alanı bulan lazer tipidir. Bu lazerler arasında; Karbondioksit, Argon, Neodymium YAG (Nd:YAG) lazerleri sayabiliriz. Galyum Alüminyum Arsenid (GaAlAs) lazerin de 1064 nm dalga boyundaki yüksek yoğunluklu formu da güçlü lazer grubundadır (15).

Lazerin dokulardaki etkisini belirleyen faktörler; lazerin dalga boyu, dokunun absorpsiyon karakteri, kullanılan güç miktarı, ışının odaklandığı alandaki keskinliği ve lazer probunun objeye olan uzaklığı olarak ele alınabilir (16).

3. Periodontoloji alanında lazer kullanımı:

3.1. Gingivektomi-Kron boyu uzatma işlemleri; Gingivektomi, biyolojik alan ihlali yapmadan fazla dişeti dokusunu uzaklaştırma, dişeti konturunu yeniden düzenleme işlemi olarak tanımlanabilir. Bu işlem için pek çok farklı yöntem kullanılabilir. En klasik yöntem bistüri ve gingivektomi bıçakları (Kirkland ve Orban) kullanılarak yapılan cerrahi yöntemdir. Literatürde cerrahinin postoperatif iyileşme sürecini ve yaşanabilecek komplikasyonların önüne geçmek amacıyla alternatif yöntemler araştırılmıştır. Diod lazer ile yapılan gingivektomi işleminin konvansiyonel olan yani bistüri ile yapılanlara göre; postoperatif ağrıda azalma, intraoperatif kanama azlığı (17), işlem süresinin kısa olması, anestezi ihtiyacında azalma (18), postoperatif hasta oral bakımında rahatlık, epitelizeasyonun daha hızlı olmasına bağlı iyileşme süresinde kısalma gibi avantajları olduğu gösterilmiştir (19). Buna ilaveten lazer uygulayıcı klinisyenin yapılacak işlem ile ilgili teknik hassasiyet ve bilgisinin yeterli olması gerektiği ve kullandığı lazer tipinin periodontal dokulardaki etkilerini iyi bilmesi gerektiği akıld tutulmalıdır.

3.2. Sungingival debridman, Doğal diş çevresinde sulcus dekontaminasyonu; Periodontal tedavinin temel amacı, mikrobiyal dental biyofilm, diş taşı, enfekte sement ve smear tabakasının uzaklaştırılmasıyla biyouyumlu, periodontal dokuların reataşmanı ya da rejenerasyonuna olanak sağlayan bir kök yüzeyi elde etmektir. Subgingival kök yüzeyi düzleştirme işleminin (SRP) periodontal hastalığın tedavisinde etkili bir prosedür olduğu kanıtlanmıştır (20). Bununla birlikte, sadece mekanik tedavi bazen öngörülebilir sonuçlar vermeyebilir. Hastalarda dişeti çekilmeleri, hassasiyet gibi istenmeyen etkilere sebep olabilir. Ayrıca derin periodontal cepler, kök konkavite, furkasyon alanları gibi periodontal aletlerle ulaşılamayan bölgelerdeki patojenik mikroorganizmaların ortamdan uzaklaştırılamaması nedeniyle yetersiz kalabilir (21) (22). Son yıllarda lazerler, kronik periodontitis için ek veya alternatif bir tedavi prosedürü olarak artan bir ilgi kazanmıştır (23) (24). Erbiyum katkı: itriyum, alüminyum ve garnet (Er:YAG) lazer, sert dokuyu etkili bir şekilde kesme, diş taşı uzaklaştırma, kök yüzeyini daha pürüzsüz ve homojen bir topografiye ulaştırma ve bakterisidal etkilerini çevre dokularda termal yan etkilere sebep olmadan gerçekleştirirler (25) (26) (27). Literatürde yapılmış bazı çalışmalar,Er-YAG lazer kullanılarak yapılan bir cerrahi olmayan periodontal tedavinin, önemli klinik ataşman kazancı sağladığını göstermiştir (28) (29). Yakın zamanda yapılan bir incelemede, Er:YAG lazerin klinik kullanımının ameliyat sonrası 3. ayda SRP ile karşılaştırılabilir bir ataşman kazancı sağladığını göstermiştir (30). Periodontal hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan bir diğer lazer sistemi neodimiyum katkı:itriyum, alüminyum ve garnet (Nd:YAG) lazerdir. Nd:YAG

lazerler, güçlü bakterisidal ve detoksifikasyon etkileri ile birlikte mükemmel doku ablasyonu sağlayabilir. Ayrıca geleneksel aletlerin ulaşamadığı yerlere de ulaşabilmektedirler (31). Nd:YAG lazerle tedavi edilen yumuşak doku yüzeyinde oldukça kalın bir pıhtılaşma tabakası oluşturması nedeniyle önemli ölçüde hemostaz gözlemlenmiştir (32). Qadri ve ark. SRP'nin su soğutmalı bir Nd:YAG lazerin tek bir uygulamasıyla birleştirildiğinde, periodontal inflamasyonun klinik belirtilerini tek başına SRP'ye kıyasla dramatik bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir (33). Başka bir çalışmada Eltaş ve Orbak, Nd:YAG kullanımının sigara içenlerin periodontal tedavisinde ekstra faydalar sağladığını bulmuşlardır (34). Diğer araştırmacılar, periodontitis tedavisinde Nd:YAG lazerin herhangi bir ek avantajını gösterememişlerdir (35) (36). Son dönemde yapılan bir çalışmada SRP'ye ek olarak kombine Er-YAG ve Nd-YAG uygulaması ile derin ceplerde (7mm'den derin) ilk 3 ayda daha iyi ataşman kazancı gösterdiği bulunmuş (37).

3.3. Hassasiyet-Dentin Aşırı Duyarlılığı tedavisi; Dentin aşırı duyarlılığı terimi, açığa çıkmış dentinden kaynaklanan ağrı olarak tanımlanır (38). Tipik olarak dentin aşırı duyarlılığındaki ağrı; kısa, keskin, termal, dokunsal, ozmotik veya kimyasal uyarılara yanıt olarak gelişen, iyi lokalize edilebilen ve başka herhangi bir diş patolojisini düşündürmeyen tiptedir (39). Dentin aşırı duyarlılığı, dünya çapında yetişkinlerin %40'ından fazlasını ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir oral problemdir (40). Dentin hipersensitivitesinde ağrı uyarılarının iletilmesiyle ilgili teoriler, dentin tübülleri ağız boşluğuna açıldığında ağrının arttığını öne sürer (41). Etiyoloji ve predispozan faktörleri arasında; abrazyon, atrizyon, erezyon, fraktür, beyazlatma tedavileri, dişeti çekilmeleri, periodontal tedavi sayılabilmektedir. Dentin aşırı duyarlılığının tedavisinde kullanılan lazerler iki gruba ayrılır:

- 1- Düşük güçlü (düşük seviyeli) lazerler [(He-Ne) helyum-neon ve (GaAlAs) galyum-alüminyumarsenid (diyet) lazerler]
- 2- Orta güçlü (Karbondioksit Lazer (CO_2), neodimyum veya erbiyum katkılı itriumalüminyum garnet (Nd:YAG, Er:YAG lazerler) ve erbiyum, krom katkılı: itriyum, skandiyum, galyum ve granat (Er,Cr: YSGG) lazerler) (42) (43).

Düşük güçlü lazer tedavisi, biyomodülatör etkileri teşvik etmek, ağrıyı en aza indirmek ve inflamatuvar süreçleri azaltmak için uygun bir tedavi stratejisidir. Literatürde bildirilen tatmin edici sonuçlar nedeniyle kullanımı yaygın olarak kabul görmüş ve onaylanmıştır. Diyet lazer ile dentin aşırı duyarlılığının tedavisinde ani analjezik etki Brugnera Júnior ve ark. Bu çalışmaya dayanarak, diş pulpası ile lazer etkileşimi, fotobiyomodülasyon etkisine neden olur, odontoblastların hücresel metabolik aktivitesini artırır ve üçüncül dentin üretiminin yoğunlaştırılmasıyla dentin tübüllerini yok eder (44).

3.4. Aftöz ülser tedavisi; Düşük lazer tedavisi, inflamasyon, ağrı, yara iyileşmesi ve düzensiz immün yanıtları yönetiminde umut verici bir potansiyel göstermektedir. Bu, analjezik, antienflamatuar ve biyostimüle edici etkisine dayanmaktadır (45) (46). Aftöz ülser ve diğer ağız yaralarının tedavisinde lazerin etkilerini açıklamak için birçok fikir ortaya atılmıştır. Araştırmacılar, lazer tedavisinin anti-inflamatuar etkilerini; histamin, kininler, tümör nekroz faktörünün salgılanmasını modüle ederek ve baskılayıcı T lenfositleri aktive ederek gösterdiğini düşünmektedirler. Analjezik etkisi, prostaglandin üretiminin azalmasına ve / veya nosiseptörlerin modüle edilmesine bağlanabilir (47). Bu tedavi prosedüründe daha çok diod lazerler kullanılmıştır. Behçet hastalarında gelişen oral lezyonların tedavisinde topikal steroidler ile diod lazerin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre; diod lazerler analjeik ve nüksü önleme/geciktirme, yara iyileşme hızı açısından anlamlı bir üstünlük göstermişlerdir (48).

3.5. Dental implant dekontaminasyonu; Doğal diş çevresinde yapılan çalışmalara benzer metodolojide implant çevresinde de geleneksel mekanik debridmana ilaveten lazer uygulamaları son dönemde oldukça popülerdir. İmplant yüzeylerinde detoksifikasyon amacıyla yiv adımlarını düzleştirme şeklinde bir yaklaşımdan çok, titanyum fırçalar ile debris uzaklaştırmaya ilaveten kimyasal antibakteriyel ajanlarla yapılan irrigasyon (klorheksidin, EDTA, povidon iodin gibi), lazer uygulamaları çalışmalara konu olmuştur. Almoharib ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada; titanyum fırça, küret gibi mekanik debridman ile Er-YAG lazerin biyofilm uzaklaştırma etkinliğini karşılaştırmışlar. Araştırmacılar lazer kullanımının fırça ve küret kullanımına anlamlı bir üstünlüğü olmadığını belirtmekle beraber cerrahi yaklaşımın kontrendike olduğu hastalarda iyi bir alternatif olabileceğini göstermişlerdir (49).

4. Sonuç

Lazer uygulamaları tıp ve diş hekimliğinin birçok alanında gün geçtikçe daha da yaygınlaşan bir endikasyon alanı bulmaktadır. Periodontal hastalıkların tedavisinde ve dişeti kozmetiğinde lazerin, hassasiyet giderici, analjezik, anti-inflamatuar ve iyileşme sürecini hızlandırıcı etkilerinden yararlanmak mümkündür. Lazer uygulamalarının en önemli avantajları; uygulamadaki kolaylığı, tedavi süresinin diğer uygulamalara kıyasla kısa olması ve non-invaziv bir yöntem olmasıdır. Ama yine de lazer parametresi ve ışınlama protokolü hakkında herhangi net bir bilgi tanımlanamamış olması dolayısıyla, daha ileri vaka kontrollü kohort çalışmalarına ve büyük popülasyonlarda yapılmış, standardizasyonu iyi olan, mekanizmayı ve etki yeterliliğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. AXELSSON, P. ve LINDHE, Jan. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 1981, 8.4: 281-294.
2. ANGELOV, Nikola, et al. Periodontal treatment with a low-level diode laser: clinical findings. *General dentistry*, 2009, 57.5: 510-513.
3. POGREL, M. A., MUFF, D. F. ve MARSHALL, G. W. Structural changes in dental enamel induced by high energy continuous wave carbon dioxide laser. *Lasers in surgery and medicine*, 1993, 13.1: 89-96.
4. DE ANDRADE, Ana Karina Pinto, et al. Nd: YAG laser clinical assisted in class II furcation treatment. *Lasers in medical science*, 2008, 23.4: 341-347.
5. KAYNAK, Besime Ahu. Periodontal Hastalıkların Tedavisinde Lazer Uygulamasının Etkileri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42.5: 109-118.
6. BADER, H. I. ve EPSTEIN, S. R. Clinical advances of the pulsed Nd: YAG laser in periodontal therapy. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry: PPAD*, 1997, 9.6 Suppl: 6-9.
7. BADERSTEN, Anita, NILVÉUS, Rolf ve EGELBERG, Jan. Effect of nonsurgical periodontal therapy: I. Moderately advanced periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 1981, 8.1: 57-72.
8. BOYRAZ, İ. ve YILDIZ, A. Laser types and using of high intensity laser. *J Contemp Med*, 2016, 6: 104-109.
9. CHOI, Bong-Kyu, et al. Prostaglandin E2 is a main mediator in receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii*. *Journal of periodontology*, 2005, 76.5: 813-820.
10. LINDHE, Jan ve NYMAN, Sture. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 1985, 12.5: 374-388.
11. MIDDA, M. ve RENTON-HARPER, P. Lasers in dentistry. *British dental journal*, 1991, 170.9: 343-346.
12. NAESER, Margaret A., et al. Carpal tunnel syndrome pain treated with low-level laser and microamperes transcutaneous electric nerve stimulation: a controlled study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2002, 83.7: 978-988.
13. NOMURA, K., YAMAGUCHI, M. ve ABIKO, Y. Inhibition of interleukin-1 β production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers in medical science*, 2001, 16.3: 218-223.
14. O'LEARY, Timothy J. Araştırmanın ölçekleme ve kök planlaması üzerindeki etkisi. *Periodontoloji Dergisi*, 1986, 57.2: 69-75.

15. OZCELIK, Onur, CENK HAYTAC, Mehmet ve SEYDAOGLU, Gulsah. Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intra-bony defects: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 2008, 35.2: 147-156.
16. BJORDAL, Jan Magnus, et al. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomedicine and Laser Therapy*, 2006, 24.2: 158-168.
17. POURZARANDIAN, Amir, et al. Effect of low-level Er: YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*, 2005, 76.2: 187-193.
18. HARAJI, A. ve RAKHSHAN, V. Chlorhexidine gel and less difficult surgeries might reduce post-operative pain, controlling for dry socket, infection and analgesic consumption: a split-mouth controlled randomised clinical trial. *Journal of oral rehabilitation*, 2015, 42.3: 209-219.
19. ZEINOUN, Tony, et al. Myofibroblasts in healing laser excision wounds. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 2001, 28.1: 74-79.
20. ADRIAENS, Patrick A., et al. Periodontal hastalıklı insan dişlerinin sement ve radiküler dentinindeki bakteri istilası üzerine ultrastrüktürel gözlemler. 1988.
21. AOKI, A., et al. In vitro evaluation of Er: YAG laser scaling of subgingival calculus in comparison with ultrasonic scaling. *Journal of periodontal research*, 2000, 35.5: 266-277.
22. AOKI, Akira, et al. Bir erbium:YAG lazer ile subgingival diş taşının lazerle ölçeklenmesi üzerine in vitro çalışmalar. *Periodontoloji Dergisi* , 1994, 65.12: 1097-1106.
23. SCHWARZ, Frank, et al. In vivo effects of an Er: YAG laser, an ultrasonic system and scaling and root planing on the biocompatibility of periodontally diseased root surfaces in cultures of human PDL fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 2003, 33.2: 140-147.
24. CRESPI, Roberto, et al. Effects of Er: YAG laser and ultrasonic treatment on fibroblast attachment to root surfaces: an in vitro study. *Journal of periodontology*, 2006, 77.7: 1217-1222.
25. OGITA, Mayumi, et al. Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er: YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. *Lasers in medical science*, 2015, 30.7: 1855-1866.

26. DOMINGUEZ, Arantza, et al. Floresan kontrollü Er: YAG lazer radyasyonu ile tedavi edilen kronik periodontitiste IL-1 β , TNF- α , toplam antioksidatif durum ve mikrobiyolojik bulgular. Cerrahi ve Tıpta Lazerler: Amerikan Lazer Tıbbı ve Cerrahisi Derneği Resmi Gazetesi , 2010, 42.1: 24-31.
27. FOROUTAN, Tahereh, AMID, Reza ve KARIMI, Mohammad Reza. Comparison of manual tools, ultrasonic and erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er: YAG) laser on the debridement effect of the surface of the root of teeth suffering from periodontitis. Journal of lasers in medical sciences, 2013, 4.4: 199.
28. ZHOU, Xuan, et al. Efficacy of Er: YAG laser on periodontitis as an adjunctive non-surgical treatment: A split-mouth randomized controlled study. Journal of Clinical Periodontology, 2019, 46.5: 539-547.
29. GOLD, Steven I. ve VILARDI, Mario A. Pulsed laser beam effects on gingiva. Journal of clinical periodontology, 1994, 21.6: 391-396.
30. AOKI, Akira, et al. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. Periodontology 2000, 2015, 68.1: 217-269.
31. KARAM, Paula Stephania Brandão Hage, et al. Stimulation of human gingival fibroblasts viability and growth by roots treated with high intensity lasers, photodynamic therapy and citric acid. Archives of Oral Biology, 2017, 81: 1-6.
32. LOSIN, Kyle J., et al. Evaluation of Different Dental Lasers' Ability to Congeal Pooled Blood: An In Vitro Study. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 2020, 40.4.
33. SLOT, Dagmer Else, et al. Adjunctive effect of a water-cooled Nd: YAG laser in the treatment of chronic periodontitis. Journal of clinical periodontology, 2011, 38.5: 470-478.
34. JENSEN, Jørgen, et al. Nd: YAG (1064 nm) laser for the treatment of chronic periodontitis: a pilot study. Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2010, 1.1: 16-22.
35. SMILEY, Christopher J., et al. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. The Journal of the American Dental Association, 2015, 146.7: 525-535.
36. PAPAPANOU, Panos N., et al. Periodontitis: Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Koşullarının Sınıflandırılmasına İlişkin 2017 Dünya Çalıştayı'nın 2. çalışma grubunun fikir birliği raporu. Periodontoloji Dergisi , 2018, 89: S173-S182.

37. ZHU, Jie, et al. Efficacy of a combined Er: YAG laser and Nd: YAG laser in non-surgical treatment for severe periodontitis. *Lasers in Medical Science*, 2022, 37.2: 1095-1100.
38. COHEN, Stephen, BURNS, Richard C. ve KEISER, Karl (ed.). *Pathways of the pulp*. St Louis: Mosby, 1998.
39. TRUSHKOWSKY, Richard D. ve OQUENDO, Anabella. Treatment of dentin hypersensitivity. *Dental Clinics*, 2011, 55.3: 599-608.
40. IRWIN, C. R. ve MCCUSKER, Paul. Prevalence of dentine hypersensitivity in a general dental population. *Journal of the Irish Dental Association*, 1997, 43.1: 7-9.
41. ROBERSON, Theodore, HEYMANN, Harald O. ve SWIFT JR, Edward J. *Sturdevant's art and science of operative dentistry*. Elsevier Health Sciences, 2006.
42. KIMURA, Yuichi, et al. Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review. *Journal of Clinical Periodontology: Review article*, 2000, 27.10: 715-721.
43. MATSUMOTO, Koukichi ve KIMURA, Yuichi. Laser Therapy of Dentin Hypersensitivity. *Journal of Oral Laser Applications*, 2007, 7.1.
44. BRUGNERA JR, Aldo, et al. LLLT in treating dentinary hypersensibility: a histologic study and clinical application. In: *Lasers in Dentistry IX*. SPIE, 2003. p. 46-53.
45. Rocca, J. P., Zhao, M., Fornaini, C., Tan, L., Zhao, Z., & Merigo, E. (2018). Effect of laser irradiation on aphthae pain management: A four different wavelengths comparison. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 189, 1-4.
46. Huo, X., Han, N., & Liu, L. (2021). Effect of different treatments on recurrent aphthous stomatitis: laser versus medication. *Lasers in Medical Science*, 36(5), 1095-1100.
47. De Souza, T. O. F., Martins, M. A. T., Bussadori, S. K., Fernandes, K. P. S., Tanji, E. Y., Mesquita-Ferrari, R. A., & Martins, M. D. (2010). Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(S2), S-85. .
48. Nagieb, C. S., Harhash, T. A. E., Fayed, H. L., & Ali, S. (2022). Evaluation of diode laser versus topical corticosteroid in management of Behcet's disease-associated oral ulcers: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 26(1), 697-704.
49. AlMoharib, H. S., Steffensen, B., Zoukhri, D., Finkelman, M., & Gyurko, R. (2021). Efficacy of an Er: YAG laser in the decontamination of dental implant surfaces: An in vitro study. *Journal of Periodontology*, 92(11), 1613-1621.

50. Pogrel, M. A., Muff, D. F., & Marshall, G. W. (1993). Structural changes in dental enamel induced by high energy continuous wave carbon dioxide laser. *Lasers in surgery and medicine*, 13(1), 89-96.

Bölüm 22

Alveoler Kret Koruma

Fatma ALTIPARMAK¹

Fatma UÇAN YARKAÇ²

Dilek ÖZKAN ŞEN³

Zeynep TAŞTAN EROĞLU⁴

1 Arş. Gör.Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü
Orcid No:0000-0002-3077-0968

2 Doç. Dr.,Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü
Orcid No:0000-0001-8126-585X

3 Dr. Öğr. Üyesi,Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü
Orcid No:0000-0002-0531-1217

4 Dr. Öğr. Üyesi,Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü
Orcid No:0000-0002-0003-2120

GİRİŞ

ALVEOLER KRET KORUMA

Diş Çekimi Sonrası Alveoler Kret Değişiklikleri

Periodonsiyumun bir parçası olan alveoler süreç, sürmüş bir diş çevreleyen ve dişlerin gelişimi ve sürmesi ile uyumlu oluşan kemik dokusu olarak tanımlanabilir. Alveoler sürecin histolojik değerlendirmelerinde; soket duvarının iç kısmının bundle bone (demet kemik) olarak adlandırılan çevresel lameller kemikten oluştuğu ve kalınlığının 0.2-0.4 mm olduğu bildirilmektedir. Bu yapı kök sementi ve periodontal ligamente benzer şekilde diş ağızda olduğu sürece varlığını sürdürür [1]. Lamina dura olarak da bilinen bundle bone, bir dişin etrafındaki periodontal ligamenti kaplar ve bir implantın immedat yerleştirilip yerleştirilmediğine bakılmaksızın, diş çekildikten sonra rezorpsiyon olmaya başlar [2]. Diş çekimi sonrası rezorpsiyon süreci incelendiğinde; çekimi takiben oluşan pıhtının, zamanla rezorbe olarak granülasyon dokusuyla yer değiştirdiği, yeni kollajen liflerin oluşumuyla birlikte yeni oluşan kan damarlarının geçici bir matris oluşturduğu gözlenir. Çekimi takiben yedinci günde ise bundle bone parçalanmaya başlar ve osteoklastik aktivite sonrası kemikte boşluklar meydana gelir [3]. Bukkal kemik duvarının kalınlığı 2 mm'den azsa, diş çekimi sonrasında çekim soketinde daha yüksek bir rezorpsiyon oranı ve bukkal kemik duvarında daha fazla kayıp gözlenir [4-6]. Bukkal kemik duvarının kalınlığı 2 mm'den fazla olduğu durumlarda ise çekim soketinde daha az rezorpsiyon meydana gelir ve bukkal kemik duvarı alveoler kemikten gelen kan damarlarıyla beslenebildiği için daha az bukkal kemik kaybı gerçekleşir. Bu nedenle 2 mm bukkal kemik kalınlığı, immedat implant yerleştirmesi için bir ön koşul olmalıdır [7]. Bu kalınlık, alveoler kretin öngörülebilir şekilde yeniden şekillenmesine izin verir [8].

Alveoler kretin hacim ve morfolojik değişimi, diş çekiminin ilk 3-6 ayı arasında oldukça hızlıdır, daha sonra ise kademeli olarak yavaş bir oranda değişim devam eder. Alveoler krette hem mutlak değerlerde hem de yüzde olarak meydana gelen horizontal boyut değişikliğinin, vertikal boyut değişikliğinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir [9]. Literatürde diş çekimi sonrası alveoler krette meydana gelen değişiklikler; diş pozisyonu, komşu diş kökünün pozisyonu, periodontal fenotip, diş formu, gülümseme çizgisi, çekim bölgesi anatomisi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörlere bağlı kretteki değişimi değerlendirmek için yumuşak ve sert doku parametreleri göz önüne alındığında çekim soketleri için çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir.

Funato ve arkadaşları [10] tarafından dişeti fenotipine ve bukkal kemik yıkımının şiddetine bağlı olarak immedat implant yerleşim bölgeleri 4 sınıfa ayrılmıştır. Sınıf 1'de sağlam bukkal kemik ve kalın bir dişeti fenotipi varken, Sınıf 2'de bukkal kemik ince fakat bozulmamış, daha scallop bir dişeti fenotipi vardır. Bu iki sınıf implant yerleşim bölgesi, immedat implant yerleştirilmesi için ideal bölgelerdir. Sınıf 3'te bukkal kemik kaybolmuştur ancak yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, eş zamanlı bağ

doku grefti uygulamalarıyla gerekli kemik desteği sağlanarak immediat implant yerleşimi sağlanabilir. Bu sınıflamada bukkal kemiğin ciddi şekilde zarar gördüğü sınıf 4'te, kalan palatal kemik içine implant yerleştirme, önemli ölçüde eksen dışı bir implant pozisyonuna neden olur, implantın uzun eksenini bukkale doğru eğilir ve nihai restorasyonun estetik açıdan önemli bir şekilde taviz vermesine neden olabilir. Bu durumlarda, immediat implant cerrahisi yerine gecikmeli yaklaşım tercih edilmelidir. Funato ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu sınıflamanın yoksunluğu, yumuşak ve sert dokuların konumu, palatal/lingual alanların yanı sıra bukkal taraftaki defekt konfigürasyonu gibi tedavi kararlarını etkileyebilecek önemli klinik özellikleri içermemesidir.

Elian ve arkadaşları [11] ise sert ve yumuşak doku kayıplarına dayalı çekim soketi defektleri için basitleştirilmiş bir sınıflandırma sistemi önermiştir. Bu sınıflamaya göre:

- Tip I Soket: Fasiyal yumuşak doku ve bukkal kemik, çekilmiş dişin mine-sement birleşimine göre normal seviyelerdedir ve çekim sonrasında bozulmadan kalır.

- Tip II Soket: Fasiyal yumuşak doku vardır ama dişin çekilmesinden sonra bukkal kemikte kısmen azalma olur.

- Tip III Soket: Diş çekildikten sonra fasiyal yumuşak doku ve bukkal kemik belirgin şekilde azalır [11].

Elian ve arkadaşlarının 2007 sınıflamasına göre, Tip I soketler, tedavisi en kolay ve en öngörülebilir olanlardır. İmplantlarla mükemmel estetik gösteren vakaların çoğu Tip I soketlerdir. Tip III soketlerin tedavisi ise çok zordur ve kayıp dokuyu yeniden oluşturmak için aşamalı bir yaklaşımla yumuşak doku ogmentasyonuna ek bağ dokusu greftleri veya bağ dokusu ve kemik greftleri gerektirir. Bu vakalar, yumuşak doku kaybı ve çekimden önce diş üzerindeki bukkal kemik kaybı ile ilişkilidir. Sınıflandırmadaki soketlerin yönetimi çok yüksek deneyim, beceri ve zaman gerektirir [11]. Tip II soketler çoğu zaman teşhisi en zor olanlardır, deneyimsiz bir diş hekimi bu soketleri Tip I soket olarak ele alma hatasına düşebileceğinden, bu soketler çok yanıltıcı olabilir. Bu durum genellikle idealden daha az estetik sonuca yol açar. Estetik problemlerin en büyük grubunu, özellikle immediat implant yerleşimi yapıldığında tedavi sonrası oluşabilecek yumuşak doku çekilmesi nedeniyle Tip II soketlerin yanlış tedavi edilmesi oluşturur [12, 13]. Bununla birlikte, Tip II çekim soketinin daha ayrıntılı bir açıklama gerektirdiği açıktır, bu yüzden Tip II soketlerde bir alt sınıflama Chu ve arkadaşları tarafından 2015'te geliştirilmiştir [14]. Bu alt sınıflamada;

- Tip 2A: Serbest dişeti kenarından 5 mm ile 6 mm arasında çekim soketinin labial/bukkal kemik duvarının koronal üçte birinin yokluğu [14].

- Tip 2B: Serbest dişeti kenarından yaklaşık 7 mm ile 9 mm uzaklıkta çekim soketinin labial/bukkal kemik duvarının orta ile koronal üçte ikisinin yokluğu [14].

- Tip 2C: Çekim soketinin labial/bukkal kemik duvarının apikal üçte birinin, serbest dişeti kenarından 10 mm veya daha fazla olmaması [14] şeklinde Tip 2 soketler üç alt gruba ayrılmıştır.

2005 yılında Caplanis ve arkadaşları [15], esas olarak estetik alanı hedefleyen 4 tipi ayırt etmek için fenotip gibi ek parametrelerin dikkate alındığı başka bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflamaya göre Tip 1 soket; sistemik olarak sağlıklı bir hastada kalın bir periodontal fenotipe sahip, bozulmamış, hasarsız tek köklü bir soket ile karakterize edilir. Bu kusur, protetik olarak ideal bir pozisyonda öngörülebilir immediat implant yerleşimine izin verir. Tip 2 soket; ince veya kalın bir fenotip, 1 mm'den az bukkal kemik kalınlığı veya bunların herhangi bir kombinasyonu ile hafif derecede krestal kemik hasarı veya 2 mm'ye kadar interproksimal doku kaybı olan herhangi bir sokettir. Tip 3 soket; genellikle sistemik olarak sağlıklı bir hastada lokal dokuların orta derecede kaybı ile karakterizedir. Bu 3-5 mm arasında bir vertikal veya horizontal sert ve/veya yumuşak doku kaybını, kalın veya ince bir periodontal fenotipi veya bunların herhangi bir kombinasyonunu içerir. Tip 4 soket sistemik olarak sağlıklı bir bireyde ciddi şekilde sınırlı bir soket ile karakterize edilir. 5 mm'den fazla vertikal veya horizontal sert ve/veya yumuşak doku kaybı, iki veya daha fazla azalmış soket duvarını içerir.

Smith ve Tarnow [16] ise özellikle molar dişler için farklı bir sınıflandırma önermiş ve çekim soketlerindeki anatomik konfigürasyona bağlı olarak, özellikle septal kemiğin varlığına bağlı 3 tip sınıf olduğunu belirtmişlerdir. Soket içindeki septal kemiğin boyutu sadece implant stabilitesi için değil, aynı zamanda immediat implant yerleştirildiğinde iyileşme modeli için de çok önemlidir. A tipi sokette, implantın koronal kısmını tamamen çevreleyecek yeterli septal kemik mevcuttur. B tipi sokette, implantı stabilize etmek için yeterli septal kemik mevcuttur ancak tamamen çevreleyecek miktarda kemik mevcut değildir. C tipi sokette ise implantın stabilizasyonu için septal kemik mevcut değildir. Geniş çaplı bir implantın stabil olabilmesi için soket duvarlarını ve/veya soket apikalindeki kemiğin iç kısımlarını kavraması gerekir.

Çekim soketlerindeki alveoler kret değişikliklerinin sıklıkla yaşanması ve çekimi takiben implant yerleştirilmesini güçleştirmesi sebebiyle literatürde çekim soketlerinin çekimi takiben korunması gerektiği ve bu amaçla yapılan uygulamaların, implant uygulamalarının başarısını önemli ölçüde arttırdığı gözlenmektedir.

Alveoler Kret Koruma (Alveolar Ridge Preservation-ARP)

Alveoler kretin korunması (ARP) terimi, diş çekildikten sonra alveoler kretin boyutsal değişikliklerini en aza indirme mantığıyla ortaya çıkmıştır [17]. 1980'lerin ortalarında ortaya çıkan bu prosedür, bir bariyer membran veya yumuşak doku uygulanarak/uygulanmadan, çekim sonrasında greft materyalinin bir diş soketine yerleştirilmesiyle kret hacmini korumayı amaçlayan bir prosedürdür [18]. Literatürde,

prosedürü tanımlamak için farklı terimler kullanılmıştır: Soket koruması, soket grefti, kret koruması ve alan koruması.

Diş çekimi sonrası alveoler kret değişikliklerinin ortadan kaldırılması veya en azından değişikliklerin sınırlandırılması; çekim soketi içindeki yumuşak ve sert doku iyileşmesinin desteklenmesi ve implantların başka ogmentatif prosedürlere ihtiyaç duymadan protetik olarak ideal bir konuma yerleştirilmesinin kolaylaştırılması ana hedeftir [17, 19]. Ancak, soketin tam olarak korunması ve/veya tamamen yenilenebildiği henüz belgelenmemiştir [20]. Bununla birlikte ARP; diş çekimi sonrası kret genişliği ve kret yüksekliği kaybını, desteksiz kret iyileşmesi ile karşılaştırıldığında, sırasıyla 1.25-1.86 mm ve 1.36-1.62 mm azaltmada etkilidir [21, 22]. İmmediat ve erken implant yerleştirme gibi ARP'ye alternatifler de daha kısa vadede benzer sonuçlar sunmaktadır [23]. Hacimsel değişikliklerin hızı, iyileşme şekli ve yeni oluşan kemiğin kalitesi ve miktarı birkaç faktörden etkilenebilir; uygun tedavi yaklaşımı seçilirken tüm bu faktörler değerlendirilmelidir [24].

Klinik bir bakış açısından, belirli bir alveoler kret koruma tekniğini uygulama kararı esas olarak; seçilen zaman ve implantı yerleştirme yeteneği; çekim soketi bölgesindeki yumuşak dokunun kalitesi ve miktarı; kalan bukkal kemik yüksekliği ve beklenen implant sağ kalım ve başarı oranlarına bağlıdır [25].

2011 yılında diş çekimi sonrası kret değişimi ve kretin korunması; diş çekimini takiben implant yerleştirilmesi ile ilgili iki konuda dört kapsamlı sistematik inceleme yapılan Osteoloji Workshop'unda; ARP'nin diş çekiminin gerekli olduğu ve o bölgeye geç dönem dental implant yerleştirilmesi planlandığı durumlarda uygulanması gerektiği vurgulanmış ve ARP endikasyonları belirlenmiştir [2, 26]:

- İmplant yerleştirme, diş çekiminden sonraki bir zamanda planlandığında:

1. Herhangi bir nedenle implant yerleştirmenin ertelenmesi gereken durumlarda (>6 ay) [3],
2. Hastalar immedat veya erken implant yerleştirme için uygun olmadığına,
3. Bir implantın primer stabilitesi elde edilemediğinde,
4. Adölesanlarda,

- Geleneksel protetik tedavi için konturların şekillendirilmesi gerektiğinde, özellikle pontik bölgesinin şekillendirilmesinde,

- Maliyet/fayda oranı göz önüne alındığında: Diş çekimi sırasındaki ARP'nin maliyeti, daha sonra yapılacak yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) olasılığı ve buna bağlı maliyet ile karşılaştırıldığında avantaj sağladığında,

- Sinüs tabanının elevasyon ihtiyacının azaltılması gereken durumlarda ARP tekniği uygulanmalıdır.

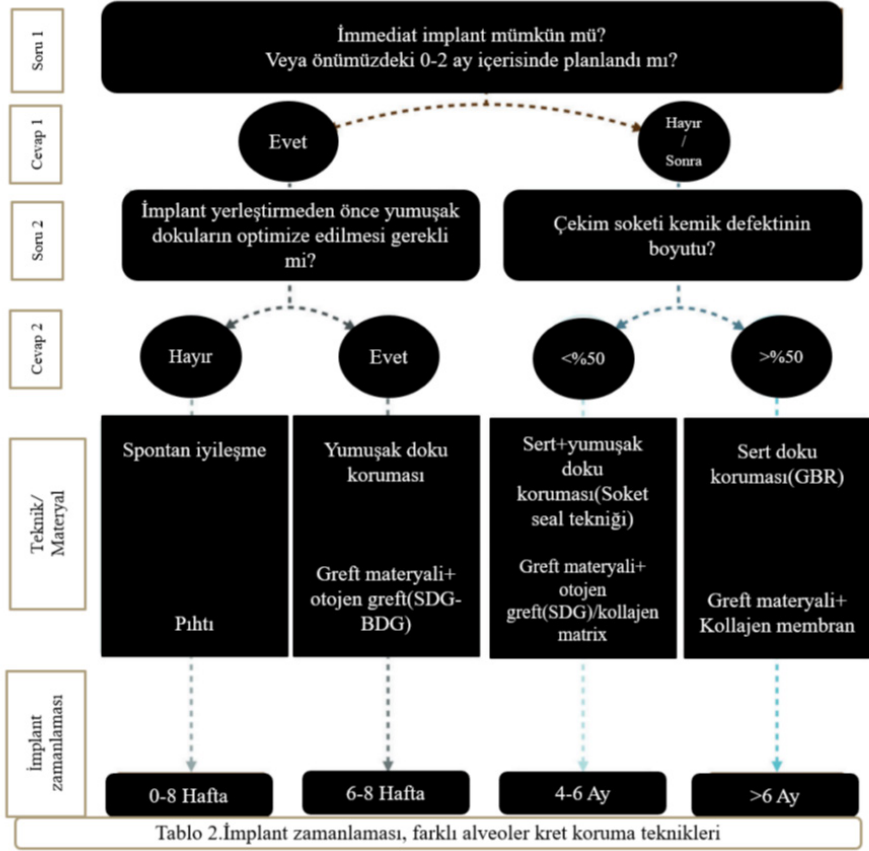
İmplantın yerleştirildiği zamandan bağımsız olarak, başarılı implant sonuçlarının anahtarı önerilen bölgedeki kemik hacminin nasıl yönetileceğini planlamaktır [2]. Kemik rezorpsiyonunun ideal implant yerleşimini etkilemesi muhtemel olduğunda ARP tekniği dikkate alınmalıdır. İmplant uygulamalarında rezorpsiyon riskini en aza indirmek için osteotomiye takiben 1.8-2 mm'den fazla bukkal kemik kalınlığı gereklidir [25]. Bukkal kemik kalınlığı maksiller dişlerin konumlarına ve pozisyonlarına göre farklılık gösterir. Gluckman ve arkadaşları (2018) 591 maksiller ön dişte 150 hastadan alınan konik ışınli bilgisayarlı tomografiyle radyal düzlemde kök pozisyonlarını ve buna bağlı bukkal kemik kalınlığını inceledikleri çalışmalarında; ince bukkal kemiğin (<1 mm) popülasyonda baskın olduğunu bulmuşlardır [27]. Braut ve arkadaşları (2011) bukkal kemik kalınlığını değerlendirmek amacıyla anterior maksilladaki 498 dişin konik ışınli bilgisayarlı tomografisini incelediklerinde bireylerin %90'ında 1 mm'den daha az kalınlıkta bukkal kemik varlığına rastlamışlardır [28]. Literatür taramaları incelendiğinde de çıkan sonuçlar paralel olup implantlar için ideal olan bukkal kemik kalınlığına rastlamanın güç olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sebeple ARP tekniğinin kullanımı her geçen gün artmıştır.

Diş çekimini takiben oluşan rezorpsiyonları, yumuşak ve sert doku değişikliklerini elimine etmek için kullanılan bu teknikte doku iyileşme süreleri göz önüne alındığında, literatürde 3 farklı uygulama belirtilmiş ve ARP tekniği endikasyonları, limitasyonlar ve tedaviler Tablo 1' de belirtildiği gibi sınıflandırılmıştır (Tablo 1) [25].

Tablo 1. ARP tekniğinde doku iyileşme süreleri göz önüne alındığında, literatürde 3 farklı zamanlamada uygulanması gereken endikasyonları, limitasyonları [25]

Tedavi opsiyonları	Amaç	Klinik endikasyonlar	Limitasyonlar
Yumuşak doku koruması	Diş çekimi sırasında yumuşak dokuların miktarını ve kalitesini iyileştirmek	Vertikal yumuşak doku eksiklikleri olan ankiloz dişler. Yumuşak doku çekilmesi olan dişler Keratinize dokusu olmayan dişler	Akut enfeksiyonlu dişler Büyük kemik defektleri Kapsamlı yumuşak doku defektleri olan bölgelerde yumuşak doku yönetimi açısından teknik hassasiyet
Sert & Yumuşak (socket seal) doku koruması	Flep elevasyonu olmadan diş çekimi sırasında sert ve yumuşak dokunun korunması ve rejenerasyonu	Yumuşak doku defektleri olan veya olmayan küçük bukkal kemik defektleri (<%50 kayıp) 4-6 ay sonra implant yerleştirme yöntemi olarak Pontiklerin konvansiyonel rekonstrüksiyonu	Soket seal tekniği kret konturunun %100 korunmasına izin vermez, yüksek estetik alanlarda ayrıca küçük kontur ogmentasyonuna ihtiyaç duyar
Sert doku koruması (GBR)	Diş çekimi sırasında alveoler kemiğin rejenerasyonu ve ogmentasyonu	Geç (>6 ay) implant yerleştirme için planlanmış büyük bukkal kemik defektlerinde (bukkal kayıp >%50)	Uzun iyileşme süreci İmplant yerleştirilmeden invaziv cerrahi diş çekimi

Tablo 2. İmplant zamanlaması, farklı alveoler kret koruma teknikleri [25]



ARP’de implant zamanlaması ve alveoler kret koruma amaçlı kullanılan farklı teknikler ise Tablo 2’de sunulmuştur. Bu tabloya göre (Tablo 2); alveoler soket korumasında ne zaman hangi tedaviyi tercih edeceğimize hangi materyalleri kullanacağımıza karar verirken ilk sorulması gereken soru “İmplant cerrahisi mümkün veya diş çekildikten sonraki 0–2 ay içinde implant cerrahisi planlandı mı?” olmalıdır. Eğer cevap 'evet' ise genellikle bir alveoler kret koruma prosedürü endike değildir. Ancak diş çekimi öncesinde ek bir soru olarak “İmplant yerleştirmeden önce yumuşak dokuların optimize edilmesi gerekli mi?” sorusunu sormalıdır. Cevap 'hayır' ise ekstraksiyon soketi spontan iyileşme için bırakılır. Ancak bu sorunun cevabı evet ise yumuşak dokuları bu erken zaman noktasında iyileştirmek için bir yumuşak doku koruma tekniği endikedir. Bu durumda genellikle kemik graft materyallerine ve otojen yumuşak doku graftlerine de ihtiyaç duyulur.

İlk sorunun cevabı “hayır” ise implant yerleşimi mümkün değilse veya daha sonraki bir zamanda (>2 ay) belirtilmişse, günümüz literatürüne göre bir alveoler kret koruma

prosedürü önerilebilir. En uygun tekniği belirlemek için sonraki soru kalan bukkal kemik miktarı ile ilgilidir. Çekim soketindeki kemik defektinin boyutuna göre; bukkal kemiğin %50'sinden azı eksikse, yavaş rezorbe olan bir greft materyali ve bir otojen greft veya bir kollajen matris kullanılarak flepsiz bir kret koruma prosedürü (sert ve yumuşak doku koruma = soket seal tekniği) endikedir. Ancak bukkal kemiğin %50'sinden fazlası eksikse, flep açılarak yönlendirilmiş kemik rejenerasyonuyla sert doku koruma prosedürlerinin uygulanması endikedir. Bu nedenle, daha büyük kemik defektleri için daha invaziv ve tekniğe duyarlı bir prosedür belirtilirken, daha küçük kemik defekti varlığında ekstraksiyon soketleri için flepsiz prosedürler kullanılabilir [25].

Yumuşak Dokunun Korunması:

Diş çekimi sonrası alveoler krette meydana gelen rezorpsiyon oranını etkileyen faktörlerden biri dişeti fenotipidir. Yapılan araştırmalarda, kalın dişeti fenotipine sahip bireylerde, diş çekimi sonrası azalmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış dişeti çekilmesi olduğu ve çekim soketi iyileşmesinin ince fenotipe sahip bireylere kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir [29, 30]. Bu durumun artan vasküleriteden, ekstraselüler matriks ve kollajenin daha fazla varlığından kaynaklandığı savunulmuştur [31]. Yumuşak dokunun özellikleri ve kalitesi, nihai estetik ve tedavi sonucu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve bu nedenle implant destekli restorasyon yapılırken hastanın dişeti fenotipi dikkate alınmalıdır. Kalın fenotipteki dişeti daha fazla peri-implant mukozal boyutlara sahiptir bu nedenle implantın yumuşak doku üzerindeki renk yansıması ince fenotipe göre daha düşüktür. İnce fenotipte kalın fenotipe göre aynı konturu elde etmek için daha fazla destek ve daha konservatif bir tedavi yaklaşımı gerekir [32]. Bu nedenle aynı estetik sonucu elde etmek için kalın ve ince fenotipin farklı şekilde ele alınması gerekir.

Dişeti fenotipin alveoler krette rezorpsiyona etkisi literatürde birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmalar dişeti fenotipinin ince olmasının alveoler kretteki rezorpsiyonun daha fazla olması için bir etken olduğunu ortaya koymuştur., Çekim sonrası yumuşak dokuda meydana gelen değişimi inceleyen bir çalışmada ise ilginç bir şekilde, alveoler kretin bukkal ve lingual yüzeylerindeki yumuşak dokunun, ekstraksiyondan sonra kalınlık artışı eğilimi gösterdiği rapor edilmiştir. Yazarlar, doğal bir iyileşme soketi ile rezorbe membran, greft kullanılarak ogmente edilmiş soketler arasında yumuşak doku kalınlığı değişimini karşılaştırmış ve doğal iyileşme grubunda yumuşak doku kalınlığı kazancının olduğunu, ogmente grupta ise yumuşak dokuda kayıp olduğunu belirtmişlerdir. Bu gözlem için olası bir açıklama, yumuşak dokuda vasküler beslenmenin alttaki kemikten kaynaklandığı ve membran veya greft yerleştirilmesinin yumuşak dokuların yeniden vaskülarizasyonunu engelleyebileceği gerçeğiyle yerleştirilen membran veya greftin, yumuşak doku vaskülaritesini bozmuş olabileceğidir. Buna karşılık, doğal olarak iyileşen soketlerde kemik ile üzerini örten

yumuşak dokular arasında araya giren herhangi bir materyal olmaması doğal olarak iyileşen bir soket üzerinde yumuşak doku kalınlığında bir artış olabileceğini düşündürmektedir [9].

Diş çekimi öncesinde veya sonrasında kaybedilen yumuşak dokuların kalitesini artırmak ve/veya miktarını yeniden oluşturmak amacıyla yumuşak doku koruması tanımlanmıştır [25]. Mevcut seçenekler arasında otojen bir doku kullanılması (tüber bölgesi veya damaktan alınan subepitelyal bağ dokusu grefti, serbest dişeti grefti) veya yumuşak doku alternatifleri, yumuşak doku yarasının kapanmasını artıran rezorbe olabilen bir membran sayılabilir.

Otojen serbest dişeti greftleri ve subepitelyal bağ dokusu greftleri, rezorbe olabilen membranlarla karşılaştırıldığında [33], keratinize dokuyu korumak veya kazanmak için en öngörülebilir yumuşak doku greft uygulamaları gibi görünmektedir [34]. Rezorbe membranların daha az morbidite, daha az cerrahi süre ve greftin komşu dokulara renk uyumu gibi avantajları olmasına rağmen yumuşak doku greftleri ile kıyaslandığında daha az başarı gösterirler [2].

Prosedürler, keratinize dokuyu korumak veya kazanmak için ağırlıklı olarak flepsiz bir yaklaşım veya minimal koronale flep ileletilmesiyle gerçekleştirilir [25]. Böyle bir müdahalenin iyileşme periyodu 6-8 hafta arasında tutulduğu için, soket içinde sadece minimal yeni kemik oluşumu ancak yumuşak dokunun tamamen kapanması ile beklenebilir [35].

Sert Dokunun Korunması:

Diş çekimi sonrası alveoler krette meydana gelen değişimler sonrasında planlanan implant cerrahisi için oldukça önemlidir. Bu değişimleri değerlendirmek amacıyla, Tan ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede 104 makale için tam metin analizi ve dahil etme kriterlerini karşılayan 20 çalışma kullanılmıştır. Diş çekimini takiben gözlenen spontan iyileşmede, 6 ay sonra %11-22 oranında vertikal boyut değişikliğine (bukkalde 1.24 ± 0.11 mm, mezyalde 0.84 ± 0.62 mm ve distalde 0.80 ± 0.71 mm) rastlanırken, tespit edilen horizontal boyut değişikliği %29-63 (3.79 ± 0.23 mm) oranındadır [9]. Bu çalışmada araştırmacılar diş çekimini takiben alveoler kret genişliğinde %63, vertikal yüksekliğinde ise %22 oranında bir kayıp olabileceğini belirtmişlerdir [9].

Van der Weijden ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede 1244 MEDLINE PubMed, 106 Cochrane makalesinin başlık ve özetleri bağımsız olarak taranmış, uygunluk kriterlerini karşılayan 12 yayın değerlendirilmiştir. Diş çekimi sonrası vertikal ve horizontal boyutta değişikliklerle ilgili rapor edilen verilerle alındığında, diş çekiminin ardından horizontal boyutta 3.87 ± 0.82 mm ve vertikal boyutta 0.64 ± 0.19 mm'lik ortalama klinik kaybın meydana geldiği bulunmuştur [36]. Bukkal kemiğin şiddetli kaybında (>%50) ise, implant yerleştirmeden önce uzun

bir iyileşme süresi ile sert dokunun korunması önerilmiştir. Bu amaçla kullanılan ARP tekniği, alveoler soket bir membranla kaplanarak ve kemik yerine geçen bir materyal kullanılarak gerçekleştirilir, ardından tam veya kısmi yara kapanmasını sağlamak için flep ilerletilir [25].

ARP'de kullanılan başlıca kemik grefti materyalleri otojen, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastlar olarak sınıflandırılır. Bu materyallerin her biri, diş çekimi sonrası gözlenen boyutsal kaybı azaltmada etkinlik göstermiştir [17, 37].

Otogreftler: Ekstra-oral (örneğin iliak kret ve kemik iliği blok otogreftleri) ve intra-oral (örneğin mandibula ramusu, maksilla tüber bölgesi, ekstraksiyon sonrası iyileşme bölgeleri ve ekzostozlar) elde edilebilirler. Ancak nispeten yüksek morbidite nedeniyle ARP için rutin olarak kullanılmazlar [2].

Kansellöz kemik, muhtemelen kemik iliğindeki hücrelerin bolluğundan dolayı kortikal kemikten daha fazla osteogenez sağlar [38]. Dezavantajı öngörülemeyen rezorpsiyondur ve donör saha morbiditesi ve rezorbsiyon eğilimi, toplanma tekniği ile değişir [39]. Bir çalışmada, bone mill ve bone scraper ile toplanan otojen kemik greftlerinin, 4-8 saatte hücre tutunmasını önemli ölçüde iyileştiren daha yüksek hücre içeriği gösterdiği ayrıca piezocerrahi ve bone slurry numuneleri ile karşılaştırıldığında in vitro olarak mineralize dokuyu ayırt etme ve üretme yeteneklerinin fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak bu varsayımın histometrik klinik öncesi çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir [39].

Allogreftler: İkinci bir cerrahi alan olmaması nedeniyle morbiditenin azalması faydasıdır. Bu greftler doku bankalarında saklanır. Bu bankalar standardize edilmemiştir [2]. Bu nedenle greftlerin kullanımıyla geçmişte hastalık bulaştığı bildirilmiştir [40]. Nakil için insan dokuları sağlamada güvenli ve güvenilir önlemlere bağlı olan kurumdan kemik allogreftlerinin alınması, diş hekiminin hastalarının güvenliği ve greftin klinik etkinliği ile ilgili endişelerini hafifletecektir [41]. Allogreftlerin mineralize donmuş veya dondurularak kurutulmuş kemik (FDBA) ve demineralize donmuş veya demineralize dondurularak kurutulmuş kemik (DFDBA) olmak üzere 2 tipi vardır. FDBA osteokondüktif etkiye sahiptir ve DFDBA'dan daha yavaş rezorbe olur. Ancak, DFDBA'nın osteoindüksiyon avantajı vardır ARP tekniğinde DFDBA ve FDBA'nın kullanımını takiben alveoler kret boyutundaki değişim incelendiğinde,, her iki kemik greftinde de benzer kret değişikliği gözlenmiştir. Ancak DFDBA kullanımı sonrası 4-5. ayda oluşan yeni kemik miktarı, FDBA kullanımı ile kıyaslandığında daha fazla bulunmuştur (%38.45'e karşı %26.63), rezidüel greft partikülü ise DFDBA da daha az gözlenmiştir (%8.88'e karşı %25.42). Allogreftlerde, daha küçük partiküller makrofajlar tarafından emildiğinden ve daha büyük partiküller vaskülarizasyon için alanı kısıtladığından, ek olarak sekestre edilebildiğinden, bu greftlerin ideal partikül boyutunun 100-380 µm arasında olması gerektiği öne sürülmüştür [42, 43].

Ksenogreftler: Heterogreft olarakta adlandırılırlar. Farklı türlerden elde edilen greft materyalleri olarak bilinirler. Elde edildikleri materyallere göre;

Sığır kaynaklı ksenogreftler; %75-80 gözeneklilikte ve kortikal granüler formda, yaklaşık 10 mm kristal büyüklüğünde, deproteinize, sterilize edilmiş sığır kemiğinden oluşan greftlerdir. Hem kimyasal hem de fiziksel özellikler değerlendirildiğinde, bu greftlerin birçok özelliğinin insan kemiğine benzer olduğu kabul edilir [44]. Sığır kaynaklı kemik greft partikülleri ve blokları alveoler kret ogmentasyonu prosedürlerinde ve kemik içi defektlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu greftler (Bio-Oss®) kullanılarak yerleştirilen dental implantların klinik başarılarının otojen greftlere benzer özellikte olması ilgi çekicidir. Bununla birlikte, sığır kaynaklı kemik blok greftleri osteokondüktif potansiyeli yüksek olmasına rağmen kırılmandır ve gerekli kalınlığa sahip değildirler. Bu durum, implantasyon prosedürleri sırasında ve/veya sonrasında fiksasyonda başarısızlığa neden olabilir [45]. Ksenogreftlerin dondurularak kurutulmuş demineralize kemikle karşılaştırıldığında verici alan için cerrahi operasyon gerektirmemesi, malzeme kaynağının sınırsız oluşu, iyi bir cerrahi prensip ile steril bir ortam sağlandığında ve üretici firma tarafından önerildiği şekilde kullanıldığında başarılı olması gibi çeşitli avantajları bulunmaktadır [44]. Sığır kaynaklı ksenogreftin dezavantajı ise; elde edilirken uygulanan ısı ve kimyasal işlemin, osteojenik bileşenlerin çoğunu kemikten uzaklaştırması, potansiyel hastalık aktarımı (sığır spongiform ensefalopati) ve greft reddi riskinin tamamen ortadan kaldırılamamasıdır [46].

Domuz kaynaklı ksenogreftler; ağırlıklı olarak kalsiyum fosfattan oluşan, poröz ve osteokondüktif özellik gösteren bir anorganik kemik greftidir. Bu greftler (Gen-Os®) 0.25-1 mm ve 1-2 mm'lik partikül büyüklüğündeki granül formlarda bulunup, domuz kemiğinden organik bileşenlerin çıkarılmasıyla üretilirler. Anorganik kemik mineral matriksi, implantasyon bölgesinde yeni kemiğin oluşumunu ve büyümesini destekler. Bu greftlerin biyouyumlu olduğu gösterilmiştir [45].

Koralin kalsiyum karbonat ksenogreftler; koraline kalsiyum karbonat deniz mercanlarının dış iskeletinden üretilmektedir. Deniz mercanları, 1970'lerin başlarında hayvanlarda ve 1979'da insanlarda potansiyel kemik grefti malzemesi olarak kullanmaya başlanmıştır [44]. Bu malzemeler, sulu fosfat çözeltileri varlığında, basınçlı işlem altında, mercanın yüksek sıcaklığa maruz bırakılmasıyla üretilirler. İşlem sırasında kalsiyum, hidroksiapatite dönüştürülür. Aynı zamanda yüksek oranda organize, geçirgen ve birbirine bağlı poröz yapı korunmaktadır. Bu greft yüksek osteokondüktif potansiyele sahiptir. Ayrıca 100 ila 200 µm gözenek boyutuna sahip olma özelliğiyle kansellöz kemiğe benzemektedir. Daha fazla rezorpsiyon ve yeni kemik infiltrasyonu sağlayan %45 gözenekliliğe sahip bu greftler, periodontal rejenerasyon uygulamalarında gelişmiş defekt dolumu için potansiyel olarak kullanılırlar [44].

Alloplastlar; alloplastik sentetik biyomateriyaller, otogreftlerin dezavantajlarının üstesinden gelmek için geliştirilmiş, çeşitli fizikokimyasal özelliklere sahip greftlerdir. Alloplastlar genellikle osteokondüktif özelliğe sahiptir. Rutin olarak kullanılan alloplastik greftler hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat (TCP) ve biyoaktif camlardır [47].

Hidroksiapatitler (HA), doğal kemik mineraline benzer bir bileşime ve yapıya sahip olması nedeniyle, kemik rejenerasyon uygulamaları için yaygın olarak kullanılan bir kalsiyum fosfat biyomateriyalidir ancak osteojenik özellikleri bulunmaz. Bu greftler temel olarak osteokondüktif materyal olarak işlev görürler. HA bazlı greftler implante edildikten sonra doğrudan kemiğe kimyasal bir bağ oluşturur [48]. HA granülleri tek başına veya otogreftler ile kombine şekilde kret ogmentasyon çalışmaları için kullanılmaktadır [49]. HA greftler yavaş ve sınırlı şekilde rezorbe olurlar. HA'nın bozunma hızı, seramik formasyonuna, kalsiyum/fosfat oranına, kristalografik yapısına ve porözitesine bağlıdır [49].

Biyoaktif Camlar; bu greftler, silikon dioksit, kalsiyum oksit, sodyum oksit ve fosfor pentoksitten oluşmaktadırlar. Biyoaktif camların (Bio-Glass®) partikül boyutları 90-710 µm ila 300-355 µm arasındadır. Biyoaktif camın implantasyonundan sonra, seramik yüzey üzerinde, osteojenik hücreler ve kollajen lifler için bir bağlanma yüzeyi görevi gören, silikon açısından zengin bir tabaka oluşur [50]. Biyoaktif cam nanopartiküllerin, sementoblast çoğalmasını indüklediği gösterilmiştir [50]. Ayrıca, biyoaktif camla yapılan alveolar kret ogmentasyonu işlemlerinde, partiküllere yakın temasta olan bölgelerde rejenerasyon görüldüğü belgelenmiştir [51].

Kalsiyum Fosfat Seramikler (CPC); içerdiği seramik oranının yüksek olması nedeniyle kemik mineraline kimyasal ve yapısal benzerlikler göstermektedir. Periodontal rejenerasyon için yaygın olarak kullanılan kalsiyum fosfat seramikler, rezorbe olmayan veya rezorbe olabilen formlarda bulunmaktadır [52].

β-Trikalsiyum Fosfatlar (TCP); trikalsiyum fosfatın kemik oluşumunu uyardığı, HA ile karşılaştırıldığında birçok vakada daha başarılı sonuçlar elde edildiği [53] , biyoaktif camlara göre ise başarı oranının azaldığı gösterilmiştir [54]. TCP'nin α-TCP ve β-TCP olmak üzere iki kristalografik formu vardır. β-TCP greftlerin, otojen kemik, FDBA, DFDBA ve süngerimsi kemiğin kollajenine benzer olduğu gösterilmiştir. TCP biyomalzemeler çeşitli klinik çalışmalarda, periapikal ve marjinal periodontal defektlerin yanı sıra alveoler kemik defektlerini onarmak için de kullanılmıştır [55].

Polimerler; kalsiyum hidroksit içerikli, polimetilmetakrilat (PMMA) ve polihidroksietilmetakrilat (PHEMA) çekirdeğinden oluşan, biyolojik olarak uyumlu mikro gözenekli polimerler, periodontal defektlerin tedavisinde kemik grefti olarak kullanılabilirler. Bu bileşik vücuda yerleştirildiğinde kalsiyum karbonat apatit oluşturarak kemik iliği ile etkileşime girer [56].

Bifazik Alloplastik Materyaller; paris alçısı olarak da bilinen kalsiyum sülfat, kalsiyum hidroksit süspansiyonu ve poröz titanyum granülleri bu grupta incelenir [57].

Kalsiyum sülfat; süngerimsi kemiklerden daha büyük bir basınç dayanıklılığına sahiptir. Kalsiyum sülfat, periodontal rejenerasyon tedavisinin klinik sonuçlarını iyileştirmek için genellikle bir bariyer malzemesi olarak uygulanır. Bir bariyer olarak kullanıldığında, diğer greft materyalleriyle birlikte görev yapar [58]. Membran gerektirmeyen, maliyeti düşüren, cerrahi süreyi azaltan ve periodontal kemik içi defektleri tedavi etme potansiyeline sahip olan bir β -TCP ve kalsiyum sülfat kombinasyonu araştırılmıştır. Kalsiyum sülfat kullanımının, kollajen membran kullanımı ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası dişeti çekilmesinin azaltılmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sınıf II mandibular molar furkasyon defektlerinin tedavi sonucunun, kalsiyum sülfat ve DFDBA karışımının kullanılmasıyla daha başarılı olduğu belirtilmektedir [58].

Tüm bunlar değerlendirildiğinde mevcut literatür, bir materyalin diğerine üstünlüğüne dair kanıt sağlamamaktadır. Bununla birlikte, bazı greft materyalleri, örneğin ksenogreftlar ve alloplastlar, greftleme prosedüründen 7 ay veya daha uzun süre sonra kalan partikülleri ile daha yavaş rezorbe olabilir; bu nedenle, uzun süreli ARP için daha uygun olabilirler [17, 59, 60]. Öte yandan, allogreft daha az rezidüel partiküle sahiptir ve daha hızlı rezorbe olur, bunun yanı sıra yeni oluşan kemiği indükler [59]. Bu özellikler kısa süreli ARP için daha uygun olabilir. Rezidüel greft materyalinin ise implantın hayatta kalması ve başarısı üzerindeki uzun vadeli etkisi rapor edilmemiştir [24].

ARP’de Kullanılan Diğer Materyal ve Teknikler

Membranlar:

Gingival epitelin boşluğun olduğu bölgeye migrasyonunu önlemek, progenitor hücrelerin bölgeye ulaşmasını sağlamak, kullanılan greft materyallerine çatı görevi görmesi amacıyla bariyer membranlar kullanılır.

Rezorbe olan veya rezorbe olmayan membranlar diş çekimi sonrası alveoler kret rezorbsiyonunu azaltmada etkili olmuşturlar [17]. Rezorbe olmayan membranlar birçok materyalden yapılabilirler: selüloz asetat filtreden oluşan membranlar (Millipore filtre), genişletilmiş politetrafluoroetilen den oluşan e-PTFE/Teflon veya titanyumla güçlendirilmiş e-PTFE membranlar. Bu membranların avantajı rezorbe olmadan uzun süre defekt alanında kalarak defektin rejenerasyonu için boşluk oluşturmaları ve ilgili alanda rejenerasyon için fayda sağlamasıdır. Dezavantajları ise membran ekspozunun olması ve çıkarılması için ikinci bir cerrahiye ihtiyaç duymasındır. Bu da iyileşme ve rejenerasyonu önemli ölçüde bozmaktadır. Son yıllarda, rezorbe olmayan membranların dezavantajlarının elimine edilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış ve membran ekspozunu elimine etmek amacıyla yüksek yoğunluklu politetrafluoroetilen (d-PTFE) geliştirilmiştir [2]. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise membran ekspozunun önlenmesinde uygun cerrahi tekniğin önemi vurgulanmıştır.

Rezorbe olabilen membranlar; poliglikozit sentetik kopolimerler, kollajen ve kalsiyum sülfattan oluşan membranlardır. Çıkarılması için ikinci bir cerrahi gerektirmezler ve iyi bir yumuşak doku iyileşmesi gösterirler [49]. Rezorbe olabilen membranların, rezorbe olmayan membranlara göre avantajlarına ekspoz ve enfeksiyona maruz kalma olasılıklarının daha düşük olması da eklenebilir. Dahası, rezorbe olmayan membranlara benzer kemik kazancı sağladığı öne sürülmüştür [61, 62].

Kollajen membranlar boşluk oluşturma, doku entegrasyonu, hücre tıkayıcılığı, biyoyumluluk ve klinik yönetilebilirlik gibi bariyer membran teknikleri için ideal ve gerekli kriterleri karşılamasıyla günümüzde rezorbe olan membranlar arasında en çok kullanılan membranlardır. Kollajen membranın avantajları arasında postoperatif komplikasyonların minimal düzeyde olması, iyi düzeyde iyileşme oranı elde edilmesi ve materyel dehissensi, doku perforasyonu, immün yanıt, iyileşmede gecikme veya postoperatif enfeksiyon gibi olumsuz özelliklerinin olmaması sayılabilir.

Kollajen membranlar, pıhtı oluşumuna, pıhtının stabilizasyonuna ve dolayısıyla rejenerasyona yardımcı olabilecek aşağıdaki faydalara sahiptir [2]. Bunun yanı sıra:

- Trombosit bağlanmasını uyarır.
- Fibrin bağlantısını güçlendirir.
- Fibroblastları çeker.
- Manipülasyonu kolaydır.
- Kemiğe uyumludurlar. Bu nedenle ogmentasyon prosedürlerinde sıklıkla tercih edilirler.

Trombositten Zengin Ürünler:

Trombositten zengin ürünler(TZP) ilk olarak 1954 yılında, Kingsley tarafından trombosit konsatrati olarak geliştirilmiş ve trombositopenili hastaların tedavisinde kullanılmıştır [63]. Birinci jenerasyon olarak isimlendirebileceğimiz bu tür fibrin adezivlerde, elde edilirken otojen olmalarına rağmen tamamen otojen olmayan ve elde edilmeleri sırasında içlerinde sığır trombinini veya kalsiyum klorit (CaCl₂) gibi yabancı maddelerin ilavesiyle ani fibrin polimerizasyonu başlatılır [64]. Bu durum sitokinler ve fibrin arasındaki sinerjinin kaybına yol açarak, sitokin ve büyüme faktörlerinin uzun süreli ve yavaş salınımı gerçekleştirilemez. Salınımları hızlı ve kısa ömürlü olur [65]. Dahası, maliyetinin yüksek olması, hazırlama sürecinin birçok basamaktan oluşması ve dışardan yapay maddelerin eklenmesi dezavantajları arasındadır.

Büyüme hormonu konsantresi içeren trombosit zengin plazma, periodontal sahada iyileşmeyi ve rejenerasyonu indüklediği için tercih edilmektedir. Birçok çalışmada yumuşak ve sert doku üzerinde çeşitli sistemik hormon ve büyüme faktörlerinin etkisi araştırılmıştır [66]. Hem sert dokuda hem de yumuşak dokuda iyileşmeyi olumlu etkilediği gösterilmiştir.

Trombositler, yara iyileşmesini başlatan ve aktif olarak bazı büyüme faktörleri salgılayarak yara tamirini de destekleyen hücrelerdir [67, 68]. Trombositler tarafından salınan büyüme faktörlerinin, hücre çoğalmasını uyarıcı sinyaller oluşturarak bağ dokusu iyileşmesini, kemik rejenerasyonu ve tamirini, fibroblastların mitogenezi ve yara bölgesinin anjiogenezi ile makrofajların aktivasyonunu etkilediği ileri sürülmüştür [69]. Yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemek ve rejenerasyon kapasitesini geliştirmek için içeriğindeki büyüme faktörlerinin yoğunluğunun artırılması amacı ile içerikleri, fibrin yoğunluğu ve organizasyon özelliklerine göre birçok trombosit kaynaklı kan ürünü geliştirilmiştir [70]. Bu trombosit kaynaklı kan ürünleri:

- Saf trombositten zengin plazma (TZP)
- Lökosit ve trombositten zengin plazma
- Saf trombositten zengin fibrin (TZF)
- Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)
- Makrofaj aktivitesi artırılmış geliştirilmiş trombositten zengin fibrin (A-TZF) olarak sıralanabilir.

Trombositten Zengin Fibrinler (TZF)

TZF; bir kan örneğinden elde edilen, iyileşme ve bağışıklık için uygun tüm bileşenleri fibrin içinde toplayan, immün sistem hücrelerini içeren trombosit konsantrsidir [71]. Saf trombosit açısından zengin fibrin, tanımı gereği yüksek yoğunluklu bir fibrin matrisi olan lökositleri olmayan bir preparattır [72]. İkinci nesil, doğal bir trombosit konsantrasyonu olarak isimlendirilmesinin sebebi içerisine herhangi bir antikoagülan veya sığır trombin ilavesi gerekmeden elde edilebilmesidir [73]. TZF'nin hazırlanmasındaki temel amaç büyüme faktörleri içeren trombositlerin konsantrasyonunun artırılmasıdır. Trombositler, hücre mitozunun ve kollajen yapımının artışı sağlayan, diğer hücreleri yara bölgesine toplayan vasküler büyümeyi başlatan ve hücre farklılaşmasını indükleyen önemli büyüme faktörleri içermektedir. Bunlar erken yara iyileşmesinde çok önemli aşamalardır. Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı iyileşme sağlanabilmektedir. Bu büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I ve II), fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF- α ve FGF- β) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) sayılmaktadır. Çalışmalar, TZF'nin yara iyileşme mekanizmasını desteklediğini göstermiş ve açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için kullanımını desteklemiştir [71]. TZF iyileşme ve yumuşak doku maturasyonunun üç önemli basamağında etkin rol oynar. Bunlar; anjiyogenez, immün kontrol ve epitelin kapanması ile yaranın korunmasıdır [71].

TZF elde edilirken venöz kan, kuru cam içerisinde toplanır ve düşük hızda santrifüj edilir. Antikoagülan kullanılmadığı için trombosit aktivasyonu ve fibrin

polimerizasyonu hemen başlatılır. 10 ml'lik tüplere alındıktan sonra, bekletilmeden yaklaşık 400G'de 10-12 dakika boyunca santrifüj edilir. Bu işlemin başarısı, kanın alınması ve ardından santrifüje yerleştirilmesi için ayrılan zamana bağlıdır. Çünkü antikoagülan yokluğunda trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu, trombositler kanın alındığı tüpün duvarı ile temas ettiği anda başlar. Klinik olarak kullanılabilir özellikteki TZF elde etmek için, alınan kanın hızla santrifüj edilmesi çok önemlidir. Kanın alınması için geçen süre ve santrifüje aktarma süresi uzar ise, TZF elde edilemeyebilir. Bu durumda, tüp içerisinde fibrin dağınık bir şekilde polimerize olur ve az miktarda kıvamsız bir kan pıhtısı gözlenir [73]. Santrifüj işleminden sonra tüp içerisinde üç tabaka oluşur; en alt katmanında kırmızı kan hücreleri, orta kısımda TZF pıhtı, en üst kısımda hücresiz plazma trombosit ve lökositlerin fibrin içerisindeki dağılımları homojen değildir. Lökositler ve trombositlerin en yoğun olarak bulunduğu kısım 'buffy coat' olarak adlandırılan kırmızı kan hücreleri ile fibrin pıhtı arasında gözle görülebilen kısımdır. Özellikle lökosit ve trombositlerden zengin olan bu kısmın cerrahi işlemlerde tamamen uzaklaştırılmayıp, fibrinin üzerinde bir miktar bu kırmızı tabakanın da bulunması önerilir [74, 75].

Cam ile aktive edilen TZF'nin, fibrin yapısı insan dokularında 7-21 günde rezorbe olduğu, bu rezorbsiyon süresinin yumuşak doku iyileşmesi için yeterli olduğu rapor edilmiştir [64]. TZP ile karşılaştırıldığında TZF pıhtısı daha güçlüdür ve 7 günden fazla büyük miktarda pıhtılaşma, iyileşme molekülleri (trombospondin-1, fibronektin, vitronektin) ve büyüme faktörleri özellikle trombosit büyüme faktörleri; TGF- β 1, PDGF ve VEGF salınımı yapar [70]. TZF pıhtısından büyüme faktörlerinin salınması pıhtılaşmadan 5 ila 10 dakika sonra başlar ve en az 60 ila 300 dakika devam eder [76, 77]. Salınımı 7. günde en yüksek seviyeye ulaşır ve 21. günde azalarak salınımı devam eder. Fibrin matrisinin, belli bir süre sonra salınan trombositleri ve sitokinleri hapsettiği için osteoblastların ve fibroblastların farklılaşması üzerinde önemli etkileri vardır [78].

TZF'nin oral kavitede kullanımı, soket koruma, kemik içi defektler, sinüs ogmentasyonu, sinüs lifting prosedürleri, kemik ogmentasyonu, kök kapama prosedürleri ve donör sahada iyileşmeyi hızlandırmak gibi farklı prosedürlerde başarılı sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [71]. TZF'nin birçok kullanım alanı tanımlanmış olmasına rağmen alveoler kret yüksekliğine dair çok az çalışma bulunmaktadır. 2012'den 2019'a kadar yayınlanmış 7 makale arasından sadece 2 çalışmada TZF'nin alveolar osteitis, mezial ve distal kemik yüksekliği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir [79]. Meta-analizlerde, TZF diş çekimi sonrası daha küçük mezial kemik yüksekliği değişiklikleri ve daha fazla kemik dolumu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [80, 81]. Bununla birlikte, dahil edilen randomize kontrollü grupların az sayıda olması ve çalışmaların çoğunda yanılma riskinin yüksek olması nedeniyle, TZF'nin ilk hafta boyunca postoperatif ağrıyı azaltmada, sert ve yumuşak doku iyileşmesine fayda sağlayıp sağlayamayacağına dair kanıtlar yetersiz kalmaktadır [79].

Soket kalkanı tekniği

Soket kalkanı tekniği ilk olarak 2010 yılında Hürzeler ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. 2010 yılında Hürzeler ve arkadaşları bukkal kemiği korumak için diş köklerinin kısmi olarak tutulmasını öneren bir hayvan çalışması yayınlamışlardır [82]. Bu çalışmada bir beagle köpeğinde, üçüncü ve dördüncü mandibular premolar dişleri hemisekte edilmiş ve distal kökün bukkal fragmanı, bukkal kemiğe yaklaşık 1 mm koronal olarak bırakılmıştır. Mine matriks türevi uygulanmasının ardından, bu bukkal diş fragmanı ile temaslı veya temassız olarak titanyum implant yerleştirilmiş ve bir iyileşme abutmenti takılmıştır. İmplant yerleştirilmesinden dört ay sonra histolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Hürzeler ve arkadaşlarının histolojik çalışması, kasıtlı olarak tutulan köklerle temas halinde yerleştirilen implant yüzeylerinde sement oluşumunu göstermiştir[20]. Bu çalışmayla ortaya konan soket kalkanı tekniğinde, kök parçasının, bukkal kemiği rezorpsiyondan koruyan bir kalkan gibi işlev gördüğü savunulmuştur. Bu teknikte implant bölgesinin bukkalinde 1 mm kalınlığında bir kök parçası bırakmanın[20], dental implantın optimal yerleşimi için yeterli alan bırakacağı ve aynı zamanda bukkal kemiği koruyacağını varsayılır[20].

Bugüne kadar kemiği korumak için köklerin kasıtlı olarak tutulması diş implantolojisinde rutin olarak kullanılmamıştır. Soket kalkanı literatürde sadece ön dişlere immediat implant yerleştirilmesi için uygulanmıştır. Bununla birlikte, teknik uygulama tüm diş bölgelerine yönelik olabilir. Tek sınırlama, alt ön dişlerde görüldüğü gibi daha küçük köklerin ve arka bölgelerde görüldüğü gibi kavisli köklerin hazırlanmasındaki zorluktur. Klinisyenin daha küçük ve kavisli kökleri hazırlamaya çalışırken teknik hassasiyet göstermesi gerekir [83].

Geçmişte yapılan çok sayıda çalışma, diş çekimi sırasında saptanamayan kök kırıklarından sonra kalan kök parçalarının akıbetini belgelemiştir [84]. Bir klinik insan çalışması, 2000 kişilik bir örnekleme kırık kök parçalarının %16.2'sinin semptomatik hale geldiğini göstermiştir. Diş çekimi sırasında kalan kırık kök parçalarının histolojik değerlendirmesinde ise bunların %27'sinde sinüs yolu, iltihaplanma ve kist gibi patolojilerin olduğunu ortaya çıkarmıştır [85]. Ayrıca, kök parçaları, hücresiz sement ile sürekli rezorbsiyon ve tamir belirtileri göstermiştir [85]. Bu nedenle, soket koruyucunun yakınına yerleştirilen implantlar için enfeksiyon riski oluşturma olasılığı vardır. Ayrıca, enfeksiyonu takiben rezorbsiyon veya ekstraksiyon yoluyla soket koruyucusunun kaybının, implant yüzeyini ekspoza yatkın hale getirerek koruduğu kemiğin kaybına yol açma olasılığı vardır [86]. Soket kalkanı tekniğinin en yaygın komplikasyonu veya yan etkisi kalkanın internal ekspoza (%46), ardından implant osseointegrasyonunun başarısızlığı (%19), kalkanın eksternal ekspoza (%15), kalkan mobilitesi ve enfeksiyonu (%12), kalkan migrasyonu (%4) ve apikal kök rezorpsiyonudur (%4) [18].

Komplikasyonların ve yan etkilerin çoğu postoperatif 12 ay içinde meydana gelir ve çoğu başarıyla çözümlenebilir [87]. Kalkanın yumuşak dokudan ekspozu, kalan dişin keskin kenarları [83] olduğu için meydana gelirken, enfeksiyona, implant yüzeyi ile temas eden çekim veya hazırlık prosedürlerinden kaynaklanan diş artıkları neden olabilir [88]. Bu nedenle, soket kalkanı tekniğinde komplikasyonların oluşmasını önlemek veya azaltmak için klinisyenler, patoloji kanıtı olmayan sağlıklı bir kök seçmelidir [89]. Soket kalkan tekniğinin başarısızlık oranını azaltmak için, klinisyenlerin doğru endikasyon koyması oldukça önemlidir [18]. Özellikle vertikal kırıkların yada restore edilemeyen bir diş veya çekim gerektiren bir dişin varlığında immediat implant yerleştirmesi planlanıyorsa, bukkal-palatal kollapsı önlemek ve implant çevresindeki papilla veya yumuşak dokuyu korumak için bu teknik kullanılabilir [90, 91]. Soket kalkanı tekniğinin kontrendikasyonları arasında pulpa veya apikal patolojiler, periodontal hastalık ve travmatik oklüzyon ile kalan köklerin varlığı sayılabilir [83, 90, 92]. Bununla birlikte, mutlak bir kontrendikasyon, önceden hastalıklı bir periodonsiyumun varlığı, travmatik oklüzyon veya benzerlerinin bir sonucu olarak diş kökünün hareketliliğidir. Hazırlanan diş kökü bölümü mobilite açısından kontrol edilmelidir. Yazarlar ayrıca dişteki aktif periodontitisin, onu bir soket koruyucusu olarak hazırlamak için mutlak bir kontrendikasyon olduğunu ileri sürmektedir [83]. Öte yandan, başka bir çalışmada, planlama aşamasında 3D görüntüleme/konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) kullanımıyla soket kalkanı tekniğinin başarısızlık oranında azalma olduğu bildirilmiştir [83]. Bukkal bölgede 1 mm kalınlığında hilal şeklinde bir kök içeren bir kalkan ile bukkal rezorpsiyon önlenabilir, bu yaklaşım hasta için daha az invaziv iken, teknik önemli cerrahi hassasiyet gerektirir [93]. Genel olarak, soket kalkanı tekniğinin uzun vadeli ve estetik sonuçları konusunda ise hala bir fikir birliği yoktur.

Mevcut literatürü gözden geçirdikten sonra genel kanıtlar, soket-kalkan tekniğinin şu anda sınırlı endikasyonu olduğunu göstermektedir. Histolojik kanıtlar, kalkana yakın implant yüzeylerinde hızlı kemik kaybı, osseointegrasyon başarısızlığı, sement oluşumu ve periodontal ligament (PDL) veya PDL benzeri fibröz doku olduğunu gösterir ve bu tekniğin biyolojik inandırıcılığını zayıflatır [86].

SONUÇ

Sonuç olarak; diş çekimi sonrası alveoler kret değişikliklerinin ortadan kaldırılması veya en azından değişikliklerin sınırlandırılması; çekim soketi içindeki yumuşak ve sert doku iyileşmesinin desteklenmesi ve implantların başka augmentatif prosedürlere ihtiyaç duymadan protetik olarak ideal bir konuma yerleştirilmesini kolaylaştırmak, alveoler kret koruması için ana hedef olmalıdır.

Günümüzde implant cerrahisi ve estetiğe olan ilgi ve istediğın artması, ARP tekniklerini kullanmamızın en önemli gerekliliklerindendir. ARP tekniğini seçerken implantın zamanlaması, yumuşak doku koruması gerekıp gerekmediğı, kemik defektinin boyutu gibi durumlar değerlendirmelidir. Bu sayede uygun teknik ve materyal seçimi yapılarak hastanın gelecekteki tedavileri için uygun zemin hazırlanmış olur.

KAYNAKÇA

1. Araújo, M.G., et al., *Alveolar socket healing: what can we learn?* Periodontology 2000, 2015. **68**(1): p. 122-134.
2. Kalsi, A.S., J.S. Kalsi, and S. Bassi, *Alveolar ridge preservation: why, when and how.* British Dental Journal, 2019. **227**(4): p. 264-274.
3. Fee, L., *Socket preservation.* British Dental Journal, 2017. **222**(8): p. 579-582.
4. Vignoletti, F., et al., *Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review.* Clinical oral implants research, 2012. **23**: p. 22-38.
5. Spray, J.R., et al., *The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering.* Annals of periodontology, 2000. **5**(1): p. 119-128.
6. Araújo, M.G. and J. Lindhe, *Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog.* Journal of clinical periodontology, 2005. **32**(2): p. 212-218.
7. Cardaropoli, D., et al., *Relationship between the buccal bone plate thickness and the healing of postextraction sockets with/without ridge preservation.* International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 2014. **34**(2).
8. Qahash, M., et al., *Bone healing dynamics at buccal peri-implant sites.* Clinical Oral Implants Research, 2008. **19**(2): p. 166-172.
9. Tan, W.L., et al., *A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans.* Clinical oral implants research, 2012. **23**: p. 1-21.
10. Funato, A., et al., *Timing, positioning, and sequential staging in esthetic implant therapy: a four-dimensional perspective.* International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 2007. **27**(4).
11. Elian, N., et al., *A simplified socket classification and repair technique.* Practical Procedures and Aesthetic Dentistry, 2007. **19**(2): p. 99.
12. Warrar, K., et al., *Guided tissue regeneration ensures osseointegration of dental implants placed into extraction sockets. An experimental study in monkeys.* Clinical Oral Implants Research, 1991. **2**(4): p. 166-171.
13. Becker, W., et al., *The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study.* International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 1994. **9**(1).
14. Chu, S., et al., *Subclassification and clinical management of extraction sockets with labial dentoalveolar dehiscence defects.* Compendium, 2015. **36**(7): p. 516-525.

15. Caplanis, N., J.L. Lozada, and J. Kan, *Extraction defect assessment, classification, and management*. Cda Journal, 2005. **33**(11).
16. Smith, R.B. and D.P. Tarnow, *Classification of molar extraction sites for immediate dental implant placement*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2013. **28**(3).
17. Horváth, A., et al., *Alveolar ridge preservation. A systematic review*. Clinical oral investigations, 2013. **17**(2): p. 341-363.
18. Ogawa, T., et al., *Effectiveness of the socket shield technique in dental implant: A systematic review*. Journal of Prosthodontic Research, 2022. **66**(1): p. 12-18.
19. Mardas, N., et al., *Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review: Group 4: Therapeutic concepts & methods*. Clinical oral implants research, 2015. **26**: p. 180-201.
20. Hürzeler, M.B., et al., *The socket-shield technique: a proof-of-principle report*. Journal of clinical periodontology, 2010. **37**(9): p. 855-862.
21. Bassir, S.H., et al., *Systematic review and meta-analysis of hard tissue outcomes of alveolar ridge preservation*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2018. **33**(5): p. 979-994.
22. Weng, D., V. Stock, and H. Schliephake, *Are socket and ridge preservation techniques at the day of tooth extraction efficient in maintaining the tissues of the alveolar ridge? Systematic review, consensus statements and recommendations of the 1st DGI Consensus Conference in September 2010*. European journal of oral implantology, 2011. **4**.
23. Chen, S.T. and D. Buser, *Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites*. International journal of oral & maxillofacial implants, 2009. **24**.
24. Al Yafi, F., B. Alchawaf, and K. Nelson, *What is the optimum for alveolar ridge preservation?* Dental Clinics, 2019. **63**(3): p. 399-418.
25. Jung, R.E., et al., *Alveolar ridge preservation in the esthetic zone*. Periodontology 2000, 2018. **77**(1): p. 165-175.
26. Hämmerle, C.H., et al., *Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets*. Clinical oral implants research, 2012. **23**: p. 80-82.
27. Gluckman, H., C.C. Pontes, and J. Du Toit, *Radial plane tooth position and bone wall dimensions in the anterior maxilla: a CBCT classification for immediate implant placement*. The Journal of prosthetic dentistry, 2018. **120**(1): p. 50-56.
28. Braut, V., et al., *Thickness of the anterior maxillary facial bone wall—a retrospective radiographic study using cone beam computed tomography*. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry, 2011. **31**(2): p. 125.

29. Vervaeke, S., et al., *The influence of initial soft tissue thickness on peri-implant bone remodeling*. Clinical implant dentistry and related research, 2014. **16**(2): p. 238-247.
30. Giannobile, W.V., et al., *Evidence-based knowledge on the aesthetics and maintenance of peri-implant soft tissues: Osteology Foundation Consensus Report Part 1—Effects of soft tissue augmentation procedures on the maintenance of peri-implant soft tissue health*. Clinical Oral Implants Research, 2018. **29**: p. 7-10.
31. Hwang, D. and H.L. Wang, *Flap thickness as a predictor of root coverage: a systematic review*. Journal of periodontology, 2006. **77**(10): p. 1625-1634.
32. Edgard El Chaar, D., S. Oshman, and P.F. Abed, *Single-Rooted Extraction Sockets: Classification and Treatment Protocol*.
33. Thoma, D.S., et al., *A systematic review assessing soft tissue augmentation techniques*. Clinical oral implants research, 2009. **20**: p. 146-165.
34. Thoma, D.S., et al., *Impact of a collagen matrix on early healing, aesthetics and patient morbidity in oral mucosal wounds—a randomized study in humans*. Journal of clinical periodontology, 2012. **39**(2): p. 157-165.
35. Lindhe, J., et al., *Ridge preservation with the use of deproteinized bovine bone mineral*. Clinical oral implants research, 2014. **25**(7): p. 786-790.
36. Van der Weijden, F., F. Dell'Acqua, and D.E. Slot, *Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review*. Journal of clinical periodontology, 2009. **36**(12): p. 1048-1058.
37. Troiano, G., et al., *Combination of bone graft and resorbable membrane for alveolar ridge preservation: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis*. Journal of periodontology, 2018. **89**(1): p. 46-57.
38. Tomlin, E.M., S.J. Nelson, and J.A. Rossmann, *Suppl 1: ridge preservation for implant therapy: a review of the literature*. The open dentistry journal, 2014. **8**: p. 66.
39. Miron, R., et al., *Osteogenic potential of autogenous bone grafts harvested with four different surgical techniques*. Journal of dental research, 2011. **90**(12): p. 1428-1433.
40. Boyan, B.D., et al., *Osteoinductive ability of human allograft formulations*. Journal of periodontology, 2006. **77**(9): p. 1555-1563.
41. Malinin, T., H. Temple, and A. Garg, *Bone allografts in dentistry: a review*. Dentistry, 2014. **4**(2): p. 1.
42. Shapoff, C.A., et al., *The effect of particle size on the osteogenic activity of composite grafts of allogeneic freeze-dried bone and autogenous marrow*. Journal of periodontology, 1980. **51**(11): p. 625-630.

43. Zaner, D.J. and R.A. Yukna, *Particle size of periodontal bone grafting materials*. Journal of Periodontology, 1984. **55**(7): p. 406-409.
44. Piattelli, M., et al., *Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans*. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, 1999. **14**(6): p. 835-840.
45. Festa, V.M., et al., *Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans*. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2013. **15**(5): p. 707-713.
46. Wenz, B., B. Oesch, and M. Horst, *Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone*. Biomaterials, 2001. **22**(12): p. 1599-1606.
47. Sheikh, Z., et al., *Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications*. Materials, 2015. **8**(9): p. 5744-5794.
48. Wang, H., et al., *Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering*. Biomaterials, 2007. **28**(22): p. 3338-3348.
49. Tevlin, R., et al., *Biomaterials for craniofacial bone engineering*. Journal of dental research, 2014. **93**(12): p. 1187-1195.
50. Shue, L., Z. Yufeng, and U. Mony, *Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers*. Biomatter, 2012. **2**(4): p. 271-277.
51. Carvalho, S.M., et al., *Characterization and induction of cementoblast cell proliferation by bioactive glass nanoparticles*. Journal of tissue engineering and regenerative medicine, 2012. **6**(10): p. 813-821.
52. Kumar, J., et al., *Journey of bone graft materials in periodontal therapy: A chronological review*. Journal of Dental and Allied Sciences, 2016. **5**(1): p. 30.
53. Fetner, A., M. Hartigan, and S. Low, *Periodontal repair using PerioGlas in nonhuman primates: clinical and histologic observations*. Compendium (Newtown, Pa.), 1994. **15**(7): p. 932, 935-8; quiz 939.
54. Wilson, J. and S.B. Low, *Bioactive ceramics for periodontal treatment: comparative studies in the Patus monkey*. Journal of Applied Biomaterials, 1992. **3**(2): p. 123-129.
55. Nyan, M., et al., *Feasibility of alpha tricalcium phosphate for vertical bone augmentation*. Journal of investigative and clinical dentistry, 2014. **5**(2): p. 109-116.
56. Gross, J., *Bone grafting materials for dental applications: a practical guide*. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 1997. **18**(10): p. 1013-8, 1020.

57. Jangid, M.R., et al., *Bone grafts and bone graft substitutes in periodontal regeneration: A review*. Int J Curr Res Med Sci, 2016. **2**(8): p. 1-7.
58. Sukumar, S., et al., *Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with beta-tricalcium phosphate: clinical observations two years post-surgery*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2011. **54**(1): p. 13-20.
59. De Risi, V., et al., *Alveolar ridge preservation techniques: A systematic review and meta-analysis of histological and histomorphometrical data*. Clinical Oral Implants Research, 2015. **26**(1): p. 50-68.
60. Wallace, S., M. Snyder, and H. Prasad, *Postextraction ridge preservation and augmentation with mineralized allograft with or without recombinant human platelet-derived growth factor BB (rhPDGF-BB): a consecutive case series*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2013. **33**(5): p. 599-609.
61. Chiapasco, M. and M. Zaniboni, *Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review*. Clinical oral implants research, 2009. **20**: p. 113-123.
62. Carpio, L., et al., *Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers*. Journal of periodontology, 2000. **71**(11): p. 1743-1749.
63. Kingsley, C., *Blood coagulation: evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma*. Nature, 1954. **173**(4407): p. 723-724.
64. Kasnak, G., M. Tunali, and H. Fıratlı, *Geçmişten günümüze kan kaynaklı ürünler ve trombositten zengin fibrinler*. Türkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics, 2017. **3**(3): p. 109-12.
65. Dohan, D.M., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **101**(3): p. e45-e50.
66. Tozum, T.F. and B. Demiralp, *Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry*. Journal-Canadian Dental Association, 2003. **69**(10): p. 664-665.
67. Laurens, N., P.d. Koolwijk, and M. De Maat, *Fibrin structure and wound healing*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. **4**(5): p. 932-939.
68. Carlson, N.E. and R.B. Roach Jr, *Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry*. The Journal of the American Dental Association, 2002. **133**(10): p. 1383-1386.
69. Bhanot, S. and J.C. Alex, *Current applications of platelet gels in facial plastic surgery*. Facial plastic surgery, 2002. **18**(01): p. 027-034.

70. Ehrenfest, D.M.D., L. Rasmusson, and T. Albrektsson, *Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF)*. Trends in biotechnology, 2009. **27**(3): p. 158-167.
71. Choukroun, J., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **101**(3): p. e56-e60.
72. Ardakani, M.R.T., et al., *The effect of platelet-rich fibrin (PRF), plasma rich in growth factors (PRGF), and enamel matrix proteins (Emdogain) on migration of human gingival fibroblasts*. Journal of Dentistry, 2019. **20**(4): p. 232.
73. Dohan, D.M., et al., *Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **101**(3): p. e37-e44.
74. Langer, B. and L. Langer, *Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage*. Journal of periodontology, 1985. **56**(12): p. 715-720.
75. Haghighat, K., *Modified semilunar coronally advanced flap*. Journal of periodontology, 2006. **77**(7): p. 1274-1279.
76. Su, C.Y., et al., *Quantitative assessment of the kinetics of growth factors release from platelet gel*. Transfusion, 2008. **48**(11): p. 2414-2420.
77. Perut, F., et al., *Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells*. Cytotherapy, 2013. **15**(7): p. 830-839.
78. MOSESSON, M.W., *Fibrinogen and fibrin structure and functions*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2005. **3**(8): p. 1894-1904.
79. Pan, J., et al., *Effect of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation: A systematic review*. The Journal of the American Dental Association, 2019. **150**(9): p. 766-778.
80. Hauser, F., et al., *Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study*. Implant dentistry, 2013. **22**(3): p. 295-303.
81. Suttapreyasri, S. and N. Leepong, *Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation*. Journal of Craniofacial Surgery, 2013. **24**(4): p. 1088-1094.
82. Blaschke, C. and D.R. Schwass, *The socket-shield technique: A critical literature review*. International Journal of Implant Dentistry, 2020. **6**(1): p. 1-17.
83. Gluckman, H., M. Salama, and J. Du Toit, *Partial Extraction Therapies (PET) Part 2: Procedures and Technical Aspects*. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 2017. **37**(3).

84. Nayyar, J., et al., *Fractured root tips during dental extractions and retained root fragments. A clinical dilemma?* British dental journal, 2015. **218**(5): p. 285-290.
85. Herd, J.R., *The retained tooth root*. Australian Dental Journal, 1973. **18**(3): p. 125-131.
86. Gharpure, A.S. and N.B. Bhatavadekar, *Current evidence on the socket-shield technique: a systematic review*. Journal of Oral Implantology, 2017. **43**(5): p. 395-403.
87. Gluckman, H., M. Salama, and J. Du Toit, *A retrospective evaluation of 128 socket-shield cases in the esthetic zone and posterior sites: partial extraction therapy with up to 4 years follow-up*. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2018. **20**(2): p. 122-129.
88. Pal, A., et al., *The socket shield technique*. Int J Curr Res, 2018. **10**: p. 67200-4.
89. Kan, J.Y. and K. Runcharassaeng, *Interimplant papilla preservation in the esthetic zone: a report of six consecutive cases*. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry, 2003. **23**(3): p. 249-260.
90. Anas, B. and K.K. Shenoy, *Socket shield technique-A neoteric approach in ridge preservation*. Scholars Journal of Dental Sciences, 2017. **4**(3): p. 125.
91. Calvo-Guirado, J.L., et al., *Different configuration of socket shield technique in peri-implant bone preservation: An experimental study in dog mandible*. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 2016. **208**: p. 109-115.
92. Salama, M. and D.J. Du Toit, *Partial extraction therapies (PET) part 1: maintaining alveolar ridge contour at pontic and immediate implant sites*. Periodontics, 2016. **36**(5): p. 681-687.
93. Aslan, S., *Improved volume and contour stability with thin socket-shield preparation in immediate implant placement and provisionalization in the esthetic zone*. Int J Esthet Dent, 2018. **13**(2): p. 172-183.

24. Bölüm

Tiroid Nodüllerine Güncel Yaklaşım

İbrahim Ali ÖZEMİR¹

¹ Doç. Dr., Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Tiroid nodülleri (TN) tiroid dokusu içinde yer kaplayan ve çevresindeki normal tiroid dokusundan farklı kıvamda olup, radyolojik olarak tanımlanabilen lezyonlardır. Toplumda TN sıklığı yüksek olmasına rağmen birçoğu herhangi bir girişim gerektirmeyecek görünüm ve yapıdadır. Dünya genelinde nodül oluşumunun en sık sebebi iyot eksikliğidir (1). Kanseri taşıma potansiyeli, oluşturabileceği lokal bası semptomları, hiperfonksiyon gören bir nodülün tirotoksikoz oluşturma riski ve kozmetik nedenlerle nodülü olan hastalar cerrahiye yönlendirilebilmektedir. Hangi hataya cerrahi uygulanıp, hangi hastanın takibe alınacağına anamnez, muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri sonrası yapılacak risk değerlendirmesi ile karar verilmelidir. Özellikle de ultrasonografi (USG) bulgularının doğru yorumlanması, İİAB uygulanacak hastaların doğru seçilmesini ve gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınılmasını sağlayacaktır (2). Ultrasonografik olarak TN'nin kanser riskinin değerlendirilmesinde kullanılan TIRADS sınıflaması ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçlarının sınıflandırıldığı Bethesda sınıflamasının yaygın kullanımı sayesinde TN'lerine yaklaşım giderek daha iyi bir standardizasyon kazanmaktadır.

1)- Tiroid Nodüllerinin Prevalansı

Toplumda palpe edilebilen tiroid nodül sıklığı %3-7 civarında saptanırken (3). günümüzde yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin kullanılmasıyla tiroid nodüllerinin çoğu insidental olarak saptanmakta ve prevalansı %60'lara kadar yükselmektedir (4). Otopsi serilerinde de TN saptanma oranı benzer şekilde %50-70 olarak bildirilmiştir (5). Tiroid nodül prevalansı kadınlarda 4 kat daha fazla görülmektedir. İyot eksikliği olan endemik bölgelerde tiroid bezinin uyarılmasının artmasına bağlı olarak da TN görülme sıklığı artmaktadır (6). Yaşla birlikte de TN görülme olasılığı artar. Toplumda saptanan nodüllerin %5'ten azı malign nodüldür (7). Malign nodül saptanma oranları ise erkeklerde kadınlara göre iki kat fazladır (%8 vs. %4) (5). Toplumda böyle yüksek oranda saptanan TN'lerinde benign/malign ayrımını yapabilmek tedavi planlaması açısından da büyük önem taşımaktadır.

2)- Tiroid Nodüllerinin Sınıflaması

Tiroid nodüllerini öncelikle benign ve malign olmalarına göre, daha sonra ise hiperfonksiyon görmelerine göre sınıflandırmak mümkündür (Tablo-1).

Tablo-1: Tiroid nodüllerinin fonksiyon ve yapılarına göre sınıflaması (8).

Benign Nodüller
• Non-fonksiyone Nodüller; ○ İnflamatuvar nodüller (Psödonodül) ○ Adenomlar (Foliküler adenom, Hurthle hücreli adenom) ○ Kistler (Kolloidal kist, Basit kist, Hemorajik kist) • Fonksiyonel Nodüller; ○ Toksik Adenom
Malign Nodüller
• Primer Karsinomlar ○ Papiller kanserler ○ Foliküler kanserler ○ Medüller kanserler ○ Anaplastik kanserler • Primer Tiroid Lenfoması • Metastatik Kanserler • Sarkom ve Teratomlar

3)- Tiroid Nodüllerinin Klinik Yöneden Değerlendirilmesi

Tiroid nodülü olan hastalarda öncelikle mevcut nodül veya nodüllerin kanser riskini ortaya koymamız gerekmektedir. Bu nedenle sorgulanması gereken semptom ve bulgular şunlardır (2);

- Çocukluk çağında göğüs ve/veya baş-boyun bölgesine eksternal radyoterapi uygulanmış olması veya iyonize radyasyona maruziyet varlığı,
- Ailede tiroid kanseri öyküsü olması,
- Ailede Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) sendromlu birey bulunması,
- Yirmi yaş altı veya 60 yaş üstü hastalarda gelişen nodüller,
- Erkek hastalarda nodül varlığı,
- Nodülün son 3-6 aylık sürede hızlı büyüme göstermiş olması,
- Fizik muayene bulgusu olarak sert, düzensiz sınırlı ve/veya yumuşak dokuya fikse nodül olarak palpe edilmesi,
- Hastada yeni gelişen disfoni varlığı,
- Tiroid nodülüne servikal bölgede lenfadenomegalilerin eşlik ediyor olması.

Ailede kanser öyküsü olan hastalarda daha genç yaşta kanser geliştiği, daha agresif ilerlediği ve multisentrisitenin daha sık görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur. Yirmi yaş altı hastalarda nodül saptandığında kanser riskinin 3-4 kat

fazla olduğu da bilinmektedir. Yıllık takip periyotları arasında yapılan çap ölçümünde nodülün >2 mm/yıl boyut artışı göstermesi veya en az iki eksen de çapının %20'den fazla artması veya nodül volümünde %50'den fazla artış saptanması hızlı büyüme olarak kabul edilmektedir (9).

Nodülün kanser riskinin belirlenmesi dışında tirotoksikoz ve bası bulgularına yol açıp amadığı açısından disfaji, dispne, disfoni, terleme, titreme, çarpıntı gibi semptomların varlığı da sorgulanmalıdır.

4)-Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Laboratuvar Bulguları

Tiroid nodülü saptanan tüm hastalarda TSH düzeyi ölçülmelidir. TSH düzeyi düşük saptanan hastalar hiperfonksiyone nodül açısından tiroid sintigrafisi ile değerlendirilmelidir. TSH düzeyi düşük olup sıcak nodül saptanan hastalarda malignite riski düşük olmakla beraber, TSH düzeyi düşük olan hastalarda mikropapiller kanser saptanma oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (10).

TSH düzeyi normal veya yüksek olan hastalarda nodüle yaklaşım benzer şekilde tiroid USG'si ile olmakla beraber TSH düzeyi yüksek olan hastalarda psdonodl varlığının yüksek oranda olduğu da akılda tutulmalıdır. TSH düzeyi yüksek hastalarda tiroidit varlığı açısından Anti-tiroglobulin ve Anti-TPO düzeyleri bakılabilir. Tiroid nodül varlığında kalsitonin düzeyinin bakılması konusu tartışmalı olup, kimi kılavuzlar cerrahi uygulanacak hastalarda en az bir kalsitonin değerinin görülmüş olmasını önermektedir (11). Bununla birlikte literatürde serum tiroglobulin düzeyinin tiroid nodülü olan hastalarda tümör belirtici olarak kullanılmasını destekleyecek yeterli veri de bulunmamaktadır.

5)-Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

Muayene bulguları veya laboratuvar testleri neticesinde tiroid hastalıklarından şüphelenilen hastalarda nodül varlığını değerlendirmek amacıyla en yararlı tetkik tiroid ultrasonografisidir. Bunun yanında TSH düzeyi düşük saptanan hastalarda tiroid sintigrafisi de nodül hakkında bize ek bilgiler verecektir.

5.1. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi nodülün varlığını, lokalizasyonunu, boyut ve yapısal özelliklerini tariflemesi açısından en önemli görüntüleme yöntemidir. Günümüzde nodüllere İİAB uygulama kararı büyük oranda USG verilerine göre verilmektedir. Tiroid ultrasonografi raporunda aşağıdaki verilere yer verilmesi nodüle yaklaşımımız açısından önem taşımaktadır;

- Nodülün tiroid bezi içindeki lokalizasyonu,
- Nodülün boyutu (3 boyutlu olarak),
- Nodülün şekli (Anterior-posterior / Transvers çap oranı)
- Nodülün iç yapısı
 - Solid,
 - Kistik,
 - Kompleks nodül
- Ekojenitesi
 - Hiperekoik,
 - Hipoekoik,
 - İzoeoik
- Nodül sınır düzeni
 - Düzenli,
 - Düzensiz
- Halo varlığı
 - Kalın/İnce,
 - Sürekli/Kesikli
- Nodül içi kan akımı varlığı ve paterni
 - Tip I (Avasküler),
 - Tip II (Nodül periferinde kanlanma artışı),
 - Tip III (İntranodüler kanlanma artışı)
- Ekstratiroidal invazyon ve/veya yayılım varlığı,
- Peritiroidal, santral veya servikal şüpheli lenfadenomegali varlığı
- Nodül kalsifikasyon varlığı
 - Mikrokalsifikasyon,
 - Makrokalsifikasyon,
 - "Egg-shell" kalsifikasyon

Ultrasonografide pür kist saptanan hastalarda bası semptomları varlığında aspirasyon 3 kez uygulanabilir. Şikayetlerin devamı halinde lobektomi veya perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) gibi girişimsel tedaviler denenebilir (12).

Tiroid bezi Doppler USG'si sayesinde hem nodülün kan akım paternine göre malignite riskini ortaya koymak mümkün, hem de Graves hastalarında artmış doppler sinyali saptamak mümkündür. Yukarıdaki ultrasonografik özelliklere göre nodülün malignite riskini arttıran bulgular Tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo-2: Ultrasonografi kriterlerine göre malign ve benign özellikler (1).

Malignite Düşündürecek Özellikler	Benign Özellikler
• Hipoekojen olması • Solid/Kompleks nodül • Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu • Sınır düzensizliği • Halo olmaması veya inkomplet olması • İntranodüler kanlanma artışı (Tip III) • Yüksekliği genişliğinden fazla büyümüş nodül • Nodül boyutunda önceki tetkiklere göre artış olması • Patolojik görünümlü LAM saptanması • Anterior boyun kaslarına invazyon bulgusu varlığı	• İzo-Hiperekoik olması • Pür kistik/Spongiform nodül • Kesintisiz "Egg-shell" kalsifikasyon varlığı • Düzenli sınır varlığı • Düzenli halo varlığı • Vaskülerite artışı olmaması (Tip I) veya Periferik kanlanma artışı (Tip II) • Nodülün zamanla boyut ve yapısının sabit kalması

Tiroid nodülünün malignite riskini ve İİAB gerekliliğini belirlemede ultrasonografi kriterleri kullanılarak çeşitli sınıflamalar tanımlanmıştır. EU-TIRADS(13) ve ACR TI-RADS(14) en sık kullanılan sınıflamalardır. EU-TIRADS sınıflamasında nodüller 5 kategoriye ayrılarak risk sınıflaması yapılmaktadır (Tablo-3).

Tablo-3: EU-TIRADS sınıflaması (13).

	Sonografik Risk Sınıfı	Malignite Riski	USG Özellikleri
EU-TIRADS 1	Normal	%0	Nodül yok
EU-TIRADS 2	Benign	%0	Pür kistik nodül Süngerimsi (spongiöz) nodül
EU-TIRADS 3	Düşük risk	%2-4	Düzgün sınırlı, İzo/hiperekoik nodül
EU-TIRADS 4	Orta risk	17	gün sınırlı, Hipoekoik nodül
EU-TIRADS 5	Yüksek risk	%26-87	Aşağıdakilerden en az biri bulunan nodül; -Düzensiz sınır -Mikrokalsifikasyon -Uzunluğu genişliğinden fazla olan nodül -Belirgin hipoekoik yapı

EU-TIRADS sınıflamasına göre 1. kategorilerdeki hastalara İİAB önerisi bulunmazken, 2. kategoride bası bulgusu varsa İİAB önerilmektedir. Üçüncü kategoride yer alan nodüllerde 20 mm'den büyük olanlarda, 4. kategoride yer alan nodüllerde ise 15 mm'den büyük olanlarda İİAB önerilmektedir. Beşinci kategoride yer alan ve 10 mm'den büyük nodüllere İİAB önerilirken, 10 mm'den

küçük nodüllerde aktif takip veya İİAB uygulanması klinisyene bırakılmıştır (13).

ACR TI-RADS sınıflamasında ise nodülün ultrasonografik paternlerine göre ayrı ayrı puanlamalar yapılmaktadır (Tablo-4).

Tablo-4: ACR TI-RADS puanlama sistemi (14).

Klasifikasyon	Puan
Nodül yapısı; -Kistik -Spongioz -Miks -Solid	0 0 1 2
Ekojenite; -Anekoik -Hiper/İzoekoik -Hipoekoik -Belirgin hipoekoik	0 1 2 3
Nodül şekli; -Eni daha geniş -Boyu daha uzun	0 3
Sınırları; -Düzgün -Belirsiz -Lobule veya irregüler -Extratiroidal yayılım	0 0 2 3
Kalsifikasyon; -Yok / comet-tail artefaktı -Makrokalsifikasyon -Periferik (Rim) kalsifikasyon -Punktat / Mikrokalsifikasyon	0 1 2 3

ACR TI-RADS sınıflamasına göre nodüller 5 kategoride değerlendirilmektedir. Bunlardan 1. ve 2. kategorideki nodüller için İİAB endikasyonu bulunmamaktadır. Üçüncü kategoride yer alan nodüllerden 2.5 cm'den büyük olanlara, 4. kategorideki nodüllerde 1.5 cm'den büyük olanlara, 5. kategorideki nodüller için ise 1 cm'den büyük olanlarda İİAB endikasyonu bulunmaktadır (Tablo-5).

Tablo-5: ACR TI-RADS sınıflamasına göre İİAB endikasyonları (14).

	Risk Durumu	Puan Aralığı	İİAB Endikasyonları
ACR TI-RADS 1	Benign	0 puan	Yok
ACR TI-RADS 2	Risk yok	2 puan	Yok
ACR TI-RADS 3	Hafif Risk	3 puan	≥2.5 cm nodül varlığında
ACR TI-RADS 4	Orta risk	4-6 puan	≥1 cm nodül varlığında
ACR TI-RADS 5	Yüksek risk	≥7 puan	≥1 cm nodül varlığında

5.2. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid nodülü olan bir hastada sintigrafi sadece TSH düşüklüğü tespit edildiğinde uygulanmaktadır. Burada amaç aşikar veya subklinik hipertiroidiye mevcut nodülün yol açıp açmadığını, yani nodülün sintigrafik olarak sıcak nodül olup olmadığını ortaya koymaktır. Toksik adenomlar tüm nodüllerin yaklaşık %3 kadarını teşkil eder. Bu nodüllerde malignite riski çok daha düşük olduğundan İİAB ihmal edilebilir (1). Toksik adenom saptanan hastalarda cerrahiye alternatif bir diğer yöntem Radyoaktif İyot (RAI) tedavisidir. TSH baskılı ve sintigrafide diğer tiroid dokusu baskılanmış olgularda özellikle RAI tedavi etkinliği yüksek saptanmıştır (15.).

5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

MRG ve BT tiroid nodüllerinin rutin değerlendirilmesinde kullanılmaz. Ancak hastada trakea ve/veya özefagusu bası bulgusu, ses kısıklığı, retrosternal uzanım (palnjon guatr) şüphesi varsa, ya da çevre dokulara invazyon şüphesi varlığında cerrahi öncesi MRG veya BT istenmesinde fayda vardır.

6)-Tiroid Nodüllerinin İİAB Sonuçlarına Göre Yönetimi

Tiroid nodüllerinde malignite riskini veya varlığının belirlemesinde, kolay uygulanır, güvenilir ve ucuz bir yöntem olan İİAB günümüzde en uygun yaklaşım olarak kabul görmektedir. EU-TIRADS veya ACR TI-RADS klasifikasyona göre İİAB uygulanan nodüllerde sitolojik inceleme Bethesda Klasifikasyonuna göre yapılmalıdır (16).

Bethesda sınıflamasına göre sitoloji sonuçları 6 kategoride toplanmaktadır. Her bir kategori için malignite riski ve tedavi/takip önerileri Tablo-6'da belirtilmiştir.

Tablo-6: İİAB uygulanan nodüllerinin sitolojik inceleme sonuçlarının Bethesda Sınıflamasına göre taşıdıkları malignite riski ve tedavi yönetimi (16).

Kategori	Malignite Riski (%)	Takip / Tedavi Önerisi
Yetersiz materyal /Non-diagnostik Sitoloji	5-10	İİAB tekrarı
Benign	0-3	Aktif takip
Önemi belirsiz atipi / foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL)	6-18	İİAB tekrarı / Moleküler testler / Lobektomi
Foliküler / Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	10-40	Moleküler testler / Lobektomi
Malignite şüphesi	45-60	Lobektomi / Total Tiroidektomi
Malign	94-96	Lobektomi / Total Tiroidektomi

İİAB sonucu Non-diagnostik sitoloji saptanan hastalarda İİAB'sinin tekrarlanması yanlış negatifliği azaltmaktadır. Non-diagnostik sitoloji saptanan hastalarda USG bulguları da göz önünde tutularak küçük bir kısmında ameliyat kararı alınmaktadır. Cerrahi uygulanan hastalarda kanser saptanma oranı %9-32 olarak bulunmuşken, Non-diagnostik sitoloji saptanan hastalarda genel malignite riskinin ise %5-10 civarında olduğu düşünülmektedir (17). Bu hastalarda bası semptomları veya tirotoksikoz varsa cerrahi tedavi ön planda düşünülebilir.

Benign sitoloji saptanan hasta grubunda malignite riski ihmal edilebilecek düzeylerdedir (%0-3). Bu hastalarda 6-12 aylık sürelerle USG takibi yapılmalı, boyut artışı olması veya ultrasonografik malignite kriterleri gelişmesi durumunda İİAB'sinin tekrarlanması uygundur (1). 4 cm'den büyük nodüllerin bası etkisi yaratması ve İİAB'sinin tanısal değeri düşük olduğundan bu hastalarda cerrahi tedavi yaklaşımı benimsenebilir. Cerrahi öncesi büyük nodülerde de İİAB uygulanması olası malignite tespitinde santral diseksiyon gibi ek cerrahilerin uygulanmasında yol gösterici olacaktır.

Önemi belirsiz atipi / foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL) saptanan nodüllerde de çoğunlukla hastalar takibe alınmakla beraber, cerrahi rezeksiyon genellikle endişe verici klinik veya sonografi bulgu varlığında, tekrarlanan İİAB'de malignite riski yüksek sonuçlar elde edilmesi, veya moleküler test sonucunda genetik açıdan malignite riski saptanması durumunda uygulanmaktadır (16). ÖBA veya ÖBFL saptanıp opere edilen hastalarda malignite saptanma oranı %6-18 civarındadır (18).

Foliküler neoplazi veya neoplazi şüphesi saptanan nodüller opere edildiğinde %35 kadarında neoplazi dışındaki foliküler lezyon veya multinodüler guatr gibi patolojiler saptanmaktadır (19). Bununla beraber bu nodüllerin %10-40

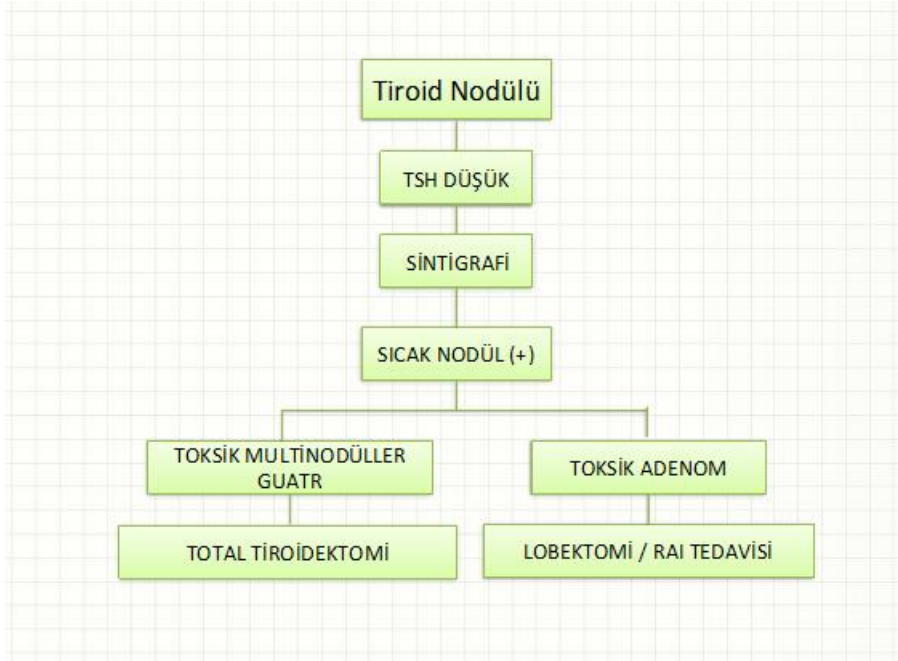
kadarına ise cerrahi sonrası malignite tanısı konmaktadır. Bu hastalarda tavsiye edilen tedavi yaklaşımı cerrahi olup, diğer lobda cerrahi gerektiren bir lezyon yoksa tercihen lobektomi uygulanmaktadır. Bu hastalarda cerrahi öncesi kanser riskini ortaya koymaya yardımcı bir diğer yöntem de moleküler testlerdir. Bu amaçla "Genetik mutasyon paneli (GMP)" veya "Genetik ekspresyon sınıflandırıcı (GEC)" testler uygulanabilir. GMP testleri yüksek pozitif prediktif değer ve spesifisite nedeniyle hüküm verici (rule-in) teslerken, GEC testleri yüksek sensitivite ve negatif prediktif değer nedeniyle ekarte edici (rule-out) testlerdir (20).

İİAB sonucu malign ve malignite şüphesi saptanan hastalarda kanser saptanma oranı sırasıyla %95-98 ve %45-60'dır. Yüksek malignite riski nedeniyle bu hastalarda tedavi yöntemi doğrudan cerrahidir. Tek lobda sınırlı ve <1cm çapında tümörü olup, ekstratiroidal yayılım veya patolojik lenf nodu görünümü olmayan hastalarda lobektomi uygulanabilirken, bunun dışındaki malignitelerde genel yaklaşım bilateral total tiroidektomi uygulanmasıdır.

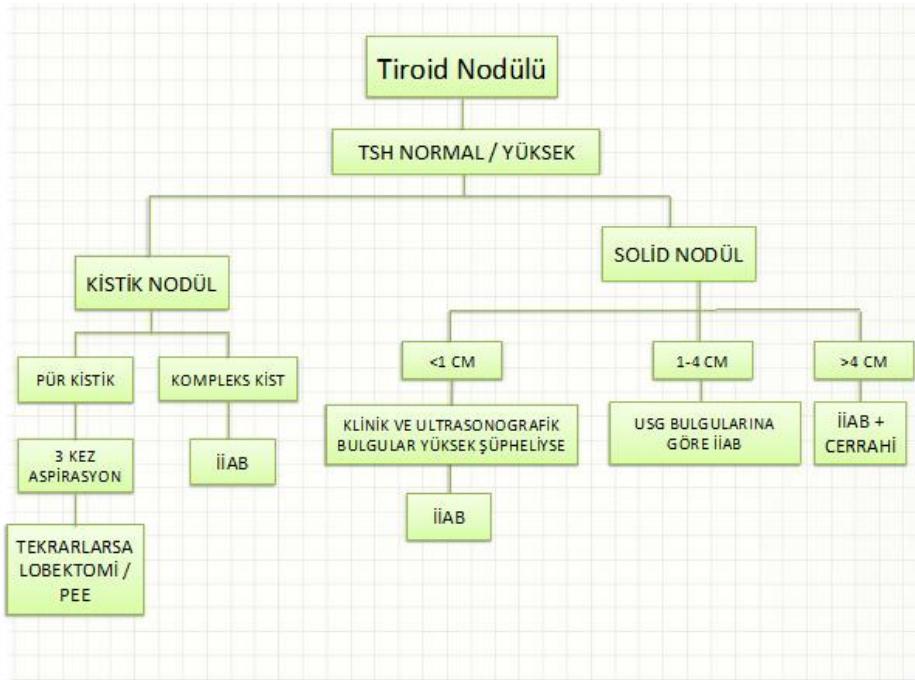
Son yıllarda papiller mikrokanserlerde cerrahi uygulamaksızın "Aktif Gözetim" yaygınlık kazanmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda 60 aylık süre hastaların %3.5'unda tümör progresyonu saptanmış olup progresyon en çok 40 yaş altı hasta grubunda (%8.9) görülmüştür (21). Aktif gözetim metastaz veya lokal invazyon bulguları olmayan, sitolojik veya moleküler olarak agresif gidişat beklenmeyen mikropapiller kanser hastaları ile, ko-morbidite nedeniyle cerrahi riski yüksek hastalarda uygulanabilir (22).

7)- Tiroid Nodüllerine Yaklaşım Algoritması

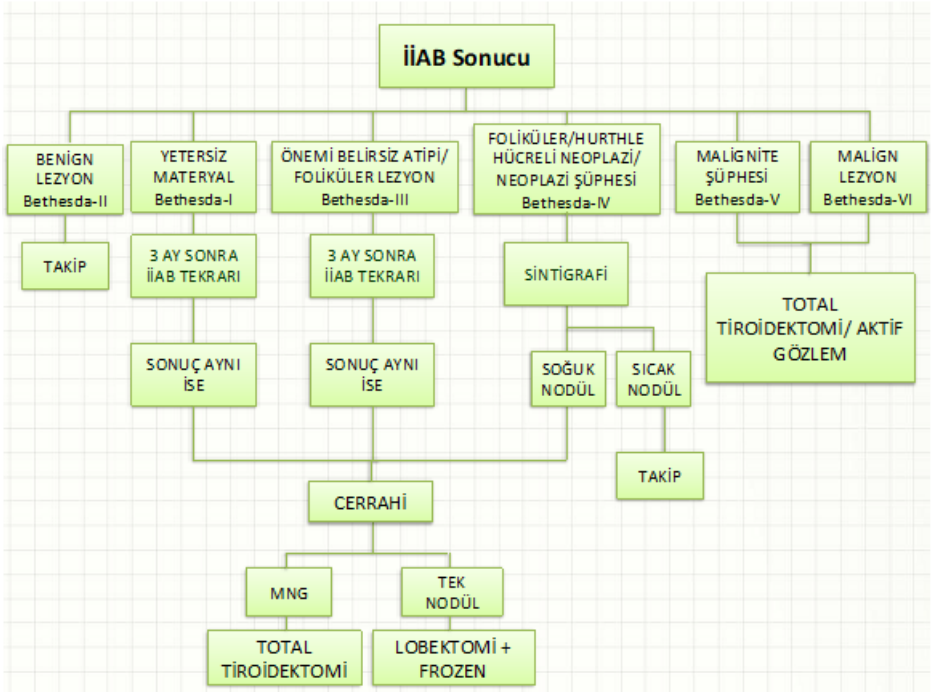
Tiroid nodüllerine yaklaşımımızı algoritmik hale getirecek olursak birkaç karar aşamasına yanıt bulmamız gerekmektedir. Bunlar sırasıyla hastanın semptomatik olup olmaması, hastanın TSH değeri, USG bulguları ve İİAB sonuçlarıdır. Tüm bunlar göz önüne alınarak nodüle yaklaşımda aşağıdaki algoritmaları uygulamamız mümkündür (Şekil-1, Şekil-2, Şekil-3).



Şekil-1: TSH düzeyi düşük saptanan hastalarda nodüle yaklaşım.



Şekil-2: TSH düzeyi normal veya yüksek saptanan hastalarda nodüle yaklaşım.



Şekil-3: İİAB sonuçlarına göre nodüle yaklaşım.

Referanslar

- 1- Türkiye endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2020.
- 2- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2010;33(5 Suppl):1-50.
- 3- Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 29:187-203, 2000.
- 4- Akçakaya A. Current Status of Approach to Thyroid Nodules. *Bezmialem Science* 2022;10(2):131-4.
- 5- Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. 2021 Sep 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 6- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CD. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-1262.
- 7- Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2869-83.
- 8- AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines, *Endocr Pract.* 2010 Lin JD, Chao TC, Huang BY, *Thyroid* 2005;15:708.
- 9- Farwell AP. Rate of nodule growth on surveillance ultrasound predicts risk of cancer. *Clinical Thyroidology for the Public* 2018 July;11(7)p.7-8.
- 10- Ozemir IA, Gurbuz B, Bayraktar B, Aslan S, Baskent A, Yalman H, Yigitbasi R, Alimoglu O. The effect of thyroid stimulating hormone on tumor size in differentiated thyroid carcinoma. *Indian J Surg* 2015 Dec;77:967-70.
- 11- Gagel RF, Hoff AO, Cote GE 2005 Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman L, Utiger R (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, pp 967–988.
- 12- Bennedbaek FN, Hegedus L 2003 Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5773–5777.
- 13- Russ G, Bonnema SJ, Erdoğan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L, European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The EU-TIRADS, 2017, European

Thyroid Journal.2017 Sep;6(5):225-237.

- 14- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Reading CC, et al. ACR Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. J Am Coll Radiol 2017;14:587-595.
- 15- Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553-559.
- 16- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2017 Nov;27(11):1341-1346.
- 17- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2016 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26:1–133.
- 18- Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA 2015 The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. Thyroid 25:987–992.
- 19- Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS 2001 Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. Thyroid 11:271–277.
- 20- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 56:333–339.
- 21- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A 2014 Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 24:27–34.
- 22- Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K 2007 Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. Thyroid 17:1061–1066.

25. Bölüm

Torakolomber Bileşke Kırıkları

Savaş Yıldırım¹
Ahmet Faruk Özdemir²

1 Opr. Dr., Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kırklareli/Türkiye, drsavasyldrm@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0677-4720

2 Opr. Dr., Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kırklareli/Türkiye, dr.ahmetfarukozdemir@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7919-1609

1. Giriş

Omurga yaralanmalarının sıklıkla T10-L2 arasında görülmektedir ve bu bölge torakolomber bileşke olarak adlandırılmaktadır (Gertzbein, 1992). Torakolomber omurga kırıkları, torakolomber bölgenin anatomik ve biyomekanik olarak geçiş bölgesi olduğu için, tüm omurga kırıkları içerisinde en sık görüleni olup ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilecek kırıklardır. Etiyolojisinde %40-80 oranında yüksekten düşme ve trafik kazaları gibi yüksek enerjili travmalar vardır (Meves & Avanzi, 2005). Travmatik nedenlere bağlı omurga kırıkları 40 yaş altı popülasyonda daha sık görülmektedir. T10-L2 bölgesi daha stabil torakal vertebradan hareketli lomber vertebralara geçiş bölgesi olduğu için travmatik olaylarda önemli ölçüde mekanik strese maruz kalır.

2. Görüntüleme

2.1. Direkt Radyografi

Direkt radyografiler torakolomber omurga kırıklarının tanısında kullanılabilen hızlı ve uygun bir görüntüleme yöntemidir. Birçok merkezde kolay ulaşılabilmesi diğer bir avantajıdır. Anteroposterior (AP) grafiler koronal planda bozulmaları göstermek için idealdir. Aynı zamanda interpediküler mesafe ölçümüyle patlama tarzı kırıkların tanısında yardımcı olmaktadır (Gehweiler Jr, Daffner, & Osborne Jr, 1981). Spinöz prosesler arasındaki mesafenin artması da posterior ligamentöz kompleksteki bir yaralanmayı düşündürür. Lateral grafilerde sagittal planda bozulmaların, omurga yüksekliğindeki çökmelerin ve korpusun arka duvarının değerlendirilmesinde fayda sağlar (McGrory, VanderWilde, Currier, & Eismont, 1993).

2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Omurganın çeşitli planlarda değerlendirilmesini sağlamaktadır. Oldukça yaygın olarak kullanılan BT direkt radyografilere göre torakolomber yaralanmalar hakkında daha iyi bilgi vermektedir. Özellikle posterior elemanlara ait kırıkların tespiti, korpusun posterior duvarının ve kanalın bütünlüğünün değerlendirilmesinde faydalıdır (McAfee, Yuan, Fredrickson, & Lubicky, 1983).

2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG özellikle yumuşak dokuların değerlendirilmesinde yüksek sensitiviteye sahiptir. Yumuşak doku görüntülenmesinde BT'ye göre daha iyi bilgi verir. Posterior bağların sağlam olup olmadığını değerlendirmede en uygun noninvaziv yöntemdir (Lee vd., 2000). Omurilikte yaralanma ile oluşan kanama ve ödematöz değişiklikler ayrıntılı olarak tanımlanabilir. Posterior yapılarıdaki ödem varlığı

posterior bağ hasarına işaret etmektedir (Vaccaro, Lehman, vd., 2005; Vaccaro, Zeiller, vd., 2005).

3. Kırık Tipleri

3.1. Kompresyon Kırıkları

En sık görülen yaralanma şeklidir. Posterior yapıların zedelenmediği stabil kırıklardır (Magerl, Aebi, Gertzbein, Harms, & Nazarian, 1994). Radyolojik olarak omur cisminin ön yüksekliği azalmış, arka yüksekliği değişmemiştir. Genellikle nörolojik hasara neden olmazlar.

3.2. Patlama Kırıkları

Aksiyel yüklenme sonucu ön ve orta kolon yetmezliğe uğrar. Omurganın posterior duvarı tipik olarak kanal içine yer değiştirmiştir. AP grafide interpediküler mesafede artış görülür (Vaccaro vd., 2013).

3.3. Distraksiyon Kırıkları

Orta ve arka kolondaki distraksiyon kuvvetlerine bağlı olarak oluşur. Ön kolonun rotasyon merkezini oluşturduğu hiperfleksiyon yaralanmalarıdır (McCormack, Karaikovic, & Gaines, 1994; Wood, Li, Lebl, & Ploumis, 2014). Yaralanma yalnızca kemik yapılar boyunca olduğunda ‘chance kırığı’ olarak adlandırılırlar. Radyolojik olarak interspinöz mesafede artış görülür. İç organ yaralanmalarıyla birlikte görülme oranları yüksektir (Denis, 1983).

3.4. Rotasyon Translasyon Kırıkları

Üç kolonun tutulduğu en instabil kırık tipidir. Genellikle nörolojik yaralanma ile birlikte görülür. En kısa sürede stabilizasyon önerilmektedir (Denis, 1984).

4. Sınıflandırma

Omurga kırıklarında hastalara doğru tedavi yönetimlerinin yapılabilmesi ve ortak bir hastalık tanımlama, anlaşma ve tartışma dili yaratabilmek için, bilim dünyası uzun yıllardır sınıflama yapma gayreti içerisinde olmuştur. İyi bir sınıflandırma basit ve mantıksal olmalı, yaralanma morfolojisini içermeli, kolay öğrenilebilmeli ve tedaviyi yönlendirebilmelidir (Vaccaro, Zeiller, vd., 2005).

İlk olarak Böhler tarafından 1930 yılında torakolomber kırıklar beş kategoride sınıflandırarak tanımlanmıştır. 1938 yılında Watson-Jones, Böhler’in sınıflamasında ek olarak bir instabilite konsepti ve bunun torakolomber bölge kırıklarının tedavisinde etkilerini tanımlamıştır. Watson-Jones sınıflaması, spinal stabilitenin sağlanmasında posterior ligaman kompleksinin (PLC) önemini vurgulayan ilk sınıflamadır (Sethi, Schoenfeld, Bono, & Harris, 2009).

Holdsworth 1963 yılında iki kolon teorisini tanımlamıştır. Bu sınıflamada yaralanma mekanizması, spinal kolon üzerine etki eden kuvvetler ve ilişkili paraspinal yumuşak dokular dikkate alınmıştır. Posterior kolonu, posterior ligaman kompleksi olarak tanımlamış, Holdsworth'e göre spinal stabilite posterior ligaman kompleksinin bütünlüğünün korunmasına bağlıdır (Sethi vd., 2009). Denis 1983 yılında 412 hastanın olduğu bir çalışmada, radyolojik incelemeleri de kullanarak 3 kolon teorisini tanımlamıştır (Denis, 1983). Denis'in 3 kolon teorisi, anatomik bir sınıflamadan daha çok biyomekanik temeline dayanan bir sınıflamadır. Denis orta kolonu tanımlayarak torakolomber kırıklara farklı bir bakış açısı katmış olup, torakolomber kırıkların daha iyi analiz edilmesini sağlamıştır. Pratik bir sınıflama olmasına rağmen farklı mekanizmalar ile oluşan kırıkların benzer radyografik görünümünün olabilmesi, posterior ligaman kompleksini ve nörolojik yaralanmaları değerlendirmeye almaması eksik yanları olarak görülmektedir. Denis sınıflamasına göre orta kolonun hasar gördüğü patlama kırıkları instabil kırıklar olarak tanımlanmaktadır. Ancak, McAfee ve ark. daha sonra yaptıkları sınıflama ile Denis sınıflamasına ek olarak, "stabil burst" kırığı kavramını kullanmışlar ve posterior elemanların sağlam olduğu patlama kırıklarını stabil kırıklar olarak tanımlamışlardır (Denis, 1983; Sethi vd., 2009).

1994 yılında Magerl ve ark. tarafından biyomekanik temellere dayanan bir sınıflama yapılmıştır (Magerl vd., 1994). Bu sınıflama tüm kırık tiplerini kapsayan kompleks bir sınıflama olup hastanın nörolojik durumunu dikkate almaması nedeniyle eksikleri olan bir sınıflamadır. Kırıklar 3 ana tipe ayrılmıştır. Tip A kompresyon tipi, Tip B distraksiyon tipi ve Tip C rotasyonla beraber kırıklı çıkıklar olarak adlandırılmıştır.

2002 yılında 'Spine Trauma Study Group' olarak Vaccaro ve arkadaşları, torakolomber yaralanma sınıflaması ve skorlaması (TLICS) geliştirmeye başladılar (Vaccaro, Lehman, vd., 2005; Vaccaro, Zeiller, vd., 2005). Yaralanmanın morfolojisi, posterior ligament kompleksinin sağlamlılığı ve hastanın nörolojik durumunu göz önüne alarak yapılan bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre üç puan altındaki olgularda cerrahi girişim önerilmemektedir. Dört puan olan olgularda cerrahin tercihine bırakılırken, 5 puan veya fazla olan olgularda cerrahi yaklaşımlar önerilmektedir.

2013 yılında hem klinik uygulamada hem de araştırmada kullanılmak üzere gözlemciler arası güvenilirliğe sahip, yaygın olarak kabul gören, kapsamlı ancak basit bir sınıflandırma sistemi geliştirmek amaçlı AO Spine çalışma grubu tarafından Magerl sınıflaması modifiye edilerek Vaccaro-AOSpine sınıflaması yapılmıştır (Vaccaro vd., 2013). Bu sınıflandırma kırığın morfolojik sınıflaması ve nörolojik hasarın değerlendirilmesine dayanmaktadır.

5. Tedavi

5.1. Konservatif Tedavi

Omurga kırıklı hastanın tedavisinde amaç; nörolojik fonksiyon kaybının engellenmesi, kırık ve çıkığın redüksiyonu ve ağrısız stabil omurganın sağlanmasıdır. Torakolomber vertebra kırıklarının çoğu stabil kırıklardır. Nörolojik defisit olmadığı, posterior ligamentöz yapıların sağlam olduğu basit kompresyon ve stabil patlama kırıklarında konservatif tedavi endikasyonu bulunmaktadır (Wood vd., 2003). Konservatif tedavide hiperekstansiyon ortezi veya uygun bir torakolumbosakral ortez kullanılabilir.

Anterior cisim yüksekliği, %10'nun altında olan vakaların sadece izlenmesi yeterlidir, eksternal bir immobilizasyon gerektirmez. 20° altında kifotik deformiteye sahip, %10- %40 arası cisim yükseklik kaybı olan kompresyon kırıkları stabil olup hiperekstansiyon (Jewett) korsesi ile 6 – 8 hafta immobilizasyonu yeterlidir (Eastlack & Bono, 2001). PLK yaralanmasını teyit etmek için MR görüntüleme yararlı olabilir. Bu tür olgularda interspinöz mesafenin artması PLK yaralanma şüphesi lehine alınmalıdır (Ferguson & Allen Jr, 1984). Bu vakalarda posterior enstrümantasyon en uygun fiksasyon metodudur.

Cerrahi dışı tedaviler infeksiyon, iatrojenik nörolojik yaralanma, psödoartroz, implant yetmezliği gibi operasyon morbiditelerinden ve anestezi komplikasyonlarından uzak durmamızı sağlar (Vaccaro vd., 2004).

5.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi konservatif tedavinin başarısız olduğu durumlarda hastanın konservatif tedaviye uygun olmadığı durumlarda, instabil kırıklarda, nörolojik hasar varlığında, dekompresyon ve stabilizasyon için, kalıcı sinir hasarında ise erken rehabilitasyon için yapılır.

Erken rehabilitasyon ve mobilizasyona izin vermesi, sagittal dengeyi daha iyi düzeltebilme imkanı vermesi, kırık fragmanlarının daralttığı kanalda dekompresyona imkan vermesi avantajlarıdır (Chipman, Deuser, & Beilman, 2004).

En sık kullanılan cerrahi yöntem posteriordan pedikül vidaları ile yapılan fiksasyon yöntemidir. Anterior kolon desteği yeterli ise bir veya iki seviye üst ve alt omurlar vida atılarak tespit sağlanır. Anterior kolonda ileri derecede parçalanma mevcutsa anterior yaklaşım ile anterior kolon tespiti yapılmalıdır.

Sonuç olarak torakolomber bileşke farklı biyomekanik ve anatomik özellikleri nedeniyle omurga travmalarının sık görüldüğü bir bölgedir. Yüksek enerjili travmalar sonucu oluşan yaralanmalarda ek yaralanmalara da bağlı olarak morbidite ve mortalite yüksektir. Tedavi kararında kırık morfolojisi, hastanın nörolojik durumu, konservatif tedaviye uygun olup olmaması, posterior ligamentöz kompleksin sağlamlılığı önemlidir.

6. Kaynaklar

1. Chipman, J. G., Deuser, W. E., & Beilman, G. J. (2004). Early Surgery for Thoracolumbar Spine Injuries Decreases Complications. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 56(1).
2. Denis, F. (1984). Spinal instability as defined by the three-column spine concept in acute spinal trauma. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 189(189), 65–76.
3. Denis, F. (1983). The Three Column Spine and Its Significance in the Classification of Acute Thoracolumbar Spinal Injuries. *Spine*, 8(8).
4. Eastlack, RK., & Bono, CM. (2001). Fractures and dislocations of the thoracolumbar spine. In RW. Bucholz & JD. Heckman (Eds.), *Rockwood and Green's Fractures in Adults* (5th ed., Vol. 2, pp. 1543–1580). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.
5. Ferguson, R. L., & Allen Jr, B. L. (1984). A mechanistic classification of thoracolumbar spine fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 189(189), 77–88.
6. Gehweiler Jr, J. A., Daffner, R. H., & Osborne Jr, R. L. (1981). Relevant signs of stable and unstable thoracolumbar vertebral column trauma. *Skeletal Radiol.*, 7(3), 179–183.
7. Gertzbein, S. D. (1992). Multicenter Spine Fracture Study. *Spine*, 17(5).
8. Lee, H.-M., Kim, H.-S., Kim, D.-J., Suk, K.-S., Park, J.-O., & Kim, N.-H. (2000). Reliability of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Posterior Ligament Complex Injury in Thoracolumbar Spinal Fractures. *Spine*, 25(16).
9. Magerl, F., Aebi, M., Gertzbein, S. D., Harms, J., & Nazarian, S. (1994). A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *European Spine Journal*, 3(4), 184–201. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/BF02221591>
10. McAfee, P. C., Yuan, H. A., Fredrickson, B. E., & Lubicky, J. P. (1983). The value of computed tomography in thoracolumbar fractures. An analysis of one hundred consecutive cases and a new classification. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 65(4), 461–473.
11. McCormack, T., Karaikovic, E., & Gaines, R. W. (1994). The Load Sharing Classification of Spine Fractures. *Spine*, 19(15).
12. McGrory, B. J., VanderWilde, R. S., Currier, B. L., & Eismont, F. J. (1993). Diagnosis of Subtle Thoracolumbar Burst Fractures: A New Radiographic Sign. *Spine*, 18(15).

13. Meves, R., & Avanzi, O. (2005). Correlation between neurological deficit and spinal canal compromise in 198 patients with thoracolumbar and lumbar fractures. *Spine (Phila. Pa. 1976)*, 30(7), 787–791.
14. Sethi, M. K., Schoenfeld, A. J., & Bono Christopher M and Harris, M. B. (2009). The evolution of thoracolumbar injury classification systems. *Spine J.*, 9(9), 780–788.
15. Vaccaro, A. R., Kim, D. H., Brodke, D. S., Harris, M., Chapman, J. R., Schildhauer, T., ... Sasso, R. C. (2004). Diagnosis and management of thoracolumbar spine fractures. *Instr. Course Lect.*, 53, 359–373.
16. Vaccaro, A. R., Lehman, R. A. J., Hurlbert, R. J., Anderson, P. A., Harris, M., Hedlund, R., ... Öner, F. C. (2005). A New Classification of Thoracolumbar Injuries: The Importance of Injury Morphology, the Integrity of the Posterior Ligamentous Complex, and Neurologic Status. *Spine*, 30(20).
17. Vaccaro, A. R., Oner, C., Kepler, C. K., Dvorak, M., Schnake, K., Bellabarba, C., ... Forum, for the AOS. S. C. I. & T. K. (2013). AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System: Fracture Description, Neurological Status, and Key Modifiers. *Spine*, 38(23).
18. Vaccaro, A. R., Zeiller, S. C., Hulbert R John and Anderson, P. A., Harris, M., Hedlund, R., Harrop, J., ... Oner, F. C. (2005). The thoracolumbar injury severity score: a proposed treatment algorithm. *J. Spinal Disord. Tech.*, 18(3), 209–215.
19. Wood, K. B., Li, W., Lebl, D. R., & Ploumis, A. (2014). Management of thoracolumbar spine fractures. *Spine J.*, 14(1), 145–164.
20. Wood, K., Buttermann, G., Mehbod, A., Garvey, T., Jhanjee, R., & Sechriest, V. (2003). Operative Compared with Nonoperative Treatment of a Thoracolumbar Burst Fracture without Neurological Deficit: A Prospective, Randomized Study. *JBJS*, 85(5).

26. Bölüm

Sternoklavikuler Eklem Yaralanmaları

Cüneyd GÜNAY¹

¹ Doç. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. cunganay@hotmail.com ORCID 0000-0002-5050-3701

Giriş:

Sternoklavikuler (SK) eklem yaralanmaları nadirdir. Sternoklavikuler eklem, sternum ve klavikuladan oluşan diartrodial bir eklemdir. Ön-arka stabiliteyi sağlayan arka kapsüler bağ ve süperiora yer değiştirmeyi kısıtlayan ön sternoklaviküler bağ tarafından stabilize edilir. Kostoklaviküler bağ, medial klavikula ve anterior birinci kaburga stabilitesi sağlamaya yardımcı olur. İnterklaviküler bağ, her iki klavikulanın medial çekişini sağlamak için sternumun üzerinden geçer. Eklem arası disk bağı, ilk kaburgaya yapışır ve ayrıca sternoklavikuler eklem stabilitesini sağlar. İki eklem yüzeyi arasında ve eklem boşluğu içinde önemli bir şok emici olarak işlev gören fibro-kıkırdaklı bir eklem diski bulunur. Üst ekstremité ve aksiyal iskelet arasındaki tek sinovyal eklemdir (1). Subklavius kası da eklem bütünlüğünü destekler. Klavikula arkasında, innominat arter ve ven, vagus siniri, frenik sinir, internal juguler ven, trakea ve özofagus gibi hayati anatomik yapılar vardır. Medial klavikula fizisi geç ergenlik döneminde ortaya çıkar ve 25 yaşına kadar kemikleşmez. Eklem hareketi, skapuladan ve omuz kuşağının geri kalanından hareketin iletilmesiyle oluşur. Abdüksiyonda, sternoklavikuler eklem 35 derece hareket aralıdır. Ön-arka 70 derece hareket edebilir. Rotasyonel komponent de mevcuttur (1-3). Sternoklavikuler eklem yaralanmaları travmatik veya atravmatik olabilir. Travmatik yaralanmalarda mekanizma genellikle motorlu araç kazası veya temas veya çarpışma sporları sırasında yaralanma gibi yüksek enerjili bir yaralanmadır. Gevşeklik veya dengesizlik olmadığında eklem burkulması meydana gelebilir. Anterior çıkık, komşu mediastinal ve vasküler yapılar nedeniyle daha fazla morbidite ile ilişkili olan posteriordan daha yaygındır. Atravmatik subluksasyonlar, kolun yükseğe doğru elevasyonu olan genç hastalarda görülür. Bu en yaygın olarak çok yönlü instabilitesi olan ergen kadınları etkiler. Subluksasyon genellikle ağrısızdır ve günlük yaşam aktivitelerini etkilemez. Trapezius felci veya spinal aksesuar sinir felci ile birlikte olabilir.

Etyoloji:

Sternoklavikuler eklem spontan atravmatik subluksasyonu meydana gelebilir. Tipik hasta, çok yönlü instabilitesi ve bağ gevşekliği olan bir kadındır. Medial klavikulanın sternumdan uzağa aşırı fakat eksik bir translasyonu veya rotasyonu vardır. Bu genellikle bir burkulma olarak adlandırılır. Sternoklavikuler çıkık, tüm sternoklavikuler ve kostoklavikuler bağların tamamen yırtılması anlamına gelir. Bu, en yaygın olarak bir motorlu taşıt kazası veya ragbi veya Amerikan futbolu gibi çarpışma sporları gibi iyi tanımlanmış tek bir travmadan kaynaklanır. Kuvvet tipik olarak omuzda dolaylıdır. En yaygın olarak bu, omuza yönlendirilen bir anterolateral veya posterolateral kuvvet vektöründen gelir (2-5).

Epidemiyoloji:

Sternoklavikuler eklem yaralanmaları, omuz kuşağındaki tüm yaralanmaların sadece %3 ila %5'ini temsil eder. Akromiyoklavikuler ve glenohumeral eklemlerdeki yaralanmalar çok daha sık meydana gelir. En sık neden motorlu araç kazaları, ardından temas ve çarpışma sporlarında atletik yaralanmalar ve ardından düşmelerdir. Bu nedenle hastaların çoğu aktif genç erkeklerdir.

Eklem burkulmaları ve deplase olmayan medial klavikula fizis kırıkları çıkıklardan daha yaygındır. Sternoklavikuler eklem hastalığını değerlendirirken, medial klavikula fizyel kırığından ayırt etmek önemlidir. Medial fizis, 20-25 yaşlarında meydana gelen erişkinlerde kaynayan son büyüme plağıdır.

Patofizyoloji:

Sternoklavikuler eklem yaralanması, omuz kuşağının nadir görülen bir yaralanmasıdır (1). Bunun nedeni, omuz kuşağının daha periferik olarak yerleştirilmiş kemikleri ve eklemlerinin künt travmadan daha fazla enerji alma eğiliminde olmasıdır. Nispeten güçlü, iyi güçlendirilmiş sternoklavikuler eklem, eklem boşluğunu bozmak için belirli bir vektörün önemli bir kuvvetini gerektirir. Yüksekten düşme, temas ve çarpışma sporları ve motorlu araç kazaları, böyle bir kuvvet üretmek için önemli mekanizmalardır. Travma medial klavikulaya yönlendirilebilir veya daha yaygın olarak omuza indirekt bir darbeden kaynaklanabilir. Mekanizma tipik olarak sternoklavikuler çıkığın tipini belirler. Anterior çıkıklarda, kuvvet tipik olarak omuza anterolateral olarak yönlendirilir ve omuzu geriye iter ve klavikulayı medial tarafta öne doğru zorlar. Tersine, bir posterolateral vektör omuzu öne doğru iterek posterior klavikula çıkığına yol açar. Daha az yaygın olmasına rağmen, medial klavikulaya doğrudan travmadan dolayı posterior klavikula çıkığı da oluşabilir. Sternoklaviküler subluksasyonlar, ligamentöz yapıların başarısız iyileşmesi ile anterior çıkıklardan sonra veya spontan olarak ortaya çıkabilir. En yaygın olarak, bu çok yönlü instabilitesi olan kadınlarda görülür. Bu trapezius sinir felci ile ilişkili olabilir (6-9).

Hikaye ve Fizik Muayene:

Bu yaralanmaya sahip hastalar, genellikle önemli bir travmadan sonra genellikle ön göğüs ve omuz ağrısından şikayet edeceklerdir. Bu ağrı, travma öyküsü olmadan da sinsidir. Genellikle omuz ağrılarını sternoklavikuler eklemden lokalize ederler. Klavikulanın belirli hareketlerle dışarı çıktığı ancak kol nötr konuma getirildiğinde kendiliğinden azaldığı tekrarlayan subluksasyonu tanımlayabilirler. Muayenede klinisyen, yaralanma derecesine, mekanizmaya ve anterior veya posterior çıkık olup olmadığına bağlı olarak sternum veya klavikulanın belirginliğini takdir edebilir. Etkilenen omuz daha kısa görünecektir. Kolun abduksiyonu ve kaldırılması, çıkıntı

bulgusunu abartacaktır. Eklem deri altı yerleşimi şişmeyi erken muayene bulgusu yapar. Hastada etkilenen eklem aralığında ağrı, hassasiyet, ödem ve ekimoz olabilir. Kol ve omuz muhtemelen azalmış hareket aralığına sahip olacaktır. Başını etkilenen tarafa çevirmek ağrıyı hafifletebilir (3,4). Ağrı genellikle hareket veya sırtüstü yatarken daha kötüdür. Ön-arka stabilite, orta köprücük kemiği tutularak ve koronal düzlemde translasyon kuvveti uygulanarak değerlendirilebilir. Translasyon miktarı karşı tarafla karşılaştırılmalıdır. I. derece burkulmalarda, istikrarsızlık takdir edilmemelidir. Derece II ve derece III yaralanmaları klinik olarak ayırt etmek daha zor olabilir. Derece III yaralanmalar tipik olarak etkilenen eklem üzerinde derece II' den daha fazla ağrıya sahiptir. Eklem manuel olarak gerilmesi, derece II yaralanmalarda eklem instabilitesini göstermelidir; derece III' te şişme çok büyük olabilir ve veya sabit bir çıkık olabilir. Anterior çıkıklarda, hastanın diğer göğüs yapılarına zarar verme olasılığı düşüktür. Posterior çıkıklar daha ciddidir ve kapsamlı bir değerlendirme gerektirir. Hastada dispne, stridor, disfaji veya parestezi gibi daha önemli mediastinal yaralanmaları düşündüren semptomlar olabilir. Klinisyen, takipne veya hipoksi, solunum sıkıntısı, sekresyonları kontrol etme zorluğu, renk değişikliği, şişme veya etkilenen uzuvda nabız azalması gözlemleyebilir (7).

Değerlendirme:

Radyografiler, şüpheli sternoklavikuler ayrılma veya çıkıklarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Ön-arka görünüm yardımcı olabilir; üst üste binen yapılar nedeniyle eklemi değerlendirmek için yan görünümün önemli bir faydası olması muhtemel değildir. Işın 40 derece kraniyal yatırılarak elde edilen serendipity görünümü, sternoklaviküler eklem daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olabilir (4,5). Bir Hobbs görünümü de elde edilebilir. Anterior çıkıklarda, etkilenen klavikula kontralateral klavikulanın üzerinde görüntülenecektir; posterior çıkıklarda bunun tersi doğrudur. Şüpheli veya radyografiyle doğrulanmış sternoklavikuler çıkıklarda, Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması tercih edilen görüntüleme çalışmasıdır. Bu, üç boyutlu rekonstrüksiyon ile eklem boşluğunun çok düzlemli bir değerlendirmesini sağlar. Posterior çıkıklarda, BT görüntüleri mediastinal yapıları ve birlikte meydana gelen yaralanmaları daha iyi görselleştirebilir. Çocuklarda, BT' de daha iyi görüntülenen bir fizyol kırktan ayırt etmek de önemlidir. Vasküler yaralanmadan şüpheleniliyorsa anjiyografi kullanılmalıdır. Ultrason, posterior çıkıkları tanımlamak için kullanılabilir; ancak, mevcut olduğunda BT taraması ile aynı değerlendirmeyi sağlamaz. MRG, bağ yaralanmasını değerlendirmede bir miktar fayda sağlayabilir, ancak kişinin danışmanlarının takdirine bağlı olarak istenmelidir (7-9).

Tedavi:

Atravmatik subluksasyonlar ve kronik anterior çıkıklar, güvence ile ameliyatsız olarak yönetilebilir (2). Genel olarak, bu, daha sonra çıkartmak koşulu ile rahatlık için bir basit kol askısı, fizik tedavi, analjezi ve kademeli olarak oyun ve aktiviteye dönüşü içerir. Derece I burkulmalar bir ila iki hafta içinde düzelebilir (3). Derece II burkulmalar da konservatif olarak yönetilebilir; bununla birlikte, ligamentöz yapıların kısmi yırtılması nedeniyle, yönetim, daha fazla immobilizasyon ve koruma süreci gerektirir. Bu hastalarda sekiz bandaj da gerekebilir. Sternoklavikuler eklemin akut anterior çıkıkları, öncelikle nadir görülen bir yaralanma olması ve kontrollü ortamlarda çalışılması güç olması nedeniyle tartışmalıdır (4). Çoğu anterior çıkığın yaşam kalitesi üzerinde minimum uzun vadeli işlevsel etkisi olduğundan, genellikle ameliyatsız tedavi önerilir, ancak karar ortopedi cerrahının takdirine bağlı olarak verilir. Eklem boşluğunun rezidüel instabilitesi sternoklaviküler eklemin sık görülen atravmatik anterior subluksasyonu olmasına rağmen, cerrahların çoğu genel anestezi altında en azından kapalı redüksiyonun denenmesini önermektedir (5). Çoğu durumda, ameliyatın riski faydalarından daha ağır basar. Mediastinal yaralanma kanıtı olmayan 3 haftadan az süreli akut posterior çıkıklar genel anestezi altında kapalı redüksiyonla tedavi edilebilir. Standart teknik, abduksiyon ve traksiyonun kullanıldığı anterior çıkıklara benzer. Redüksiyon stabil değilse veya başarısız olursa, hasta deformiteyi tolere edip etmeyeceğine karar vermek zorunda kalacaktır veya bir ortopedi cerrahı ayrıca medial klavikula osteotomisi yapabilir. Periferik nabız azalması, disfaji gibi mediastinal yaralanmalar veya nefes darlığı gibi pulmoner yaralanmalar dahil olmak üzere herhangi bir vasküler yaralanma kanıtı olan akut posterior çıkıklar, acilen açık redüksiyon ve hazırda beklemede olan göğüs veya damar cerrahları ile birlikte internal fiksasyon gerektirir (6). Ayrıca, mediastinal hasara dair herhangi bir ilk kanıt olmaksızın, redükte edilmemiş posterior çıkıklardan kaynaklanan komplikasyonların vaka raporlarına da dikkat etmek önemlidir. Bu nedenle posterior çıkığın başarısız bir kapalı redüksiyonunun açık redüksiyon ve internal fiksasyon için bir gösterge olduğu iddia edilebilir. Ön veya arka kronik veya tekrarlayan çıkıkların yanı sıra sternoklavikuler eklemdaki kronik ağrılar tıbbi klavikula osteotomisi için adaylardır.

Ayırıcı Tanı:

Travmatik sternoklavikuler yaralanmanın ayırıcı tanısı geniştir ve kırık (sternum, klavikula, kaburga), sternoklavikuler burkulma, subluksasyon veya çıkığı (anterior, posterior) içerir. Sternoklavikuler ağrının travmatik olmayan nedenleri arasında artropatiler (osteoartrit, romatoid, seronegatif, kristal), enfeksiyon (septik artrit veya osteomiyelit), SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteitis) sendromu, yoğunlaşan osteit, Friedrich hastalığı ve çok yönlü instabilite bulunur (6).

Evreleme:

Sternoklavikuler eklem yaralanmaları aşağıdaki 3 aşama olarak kategorize edilir:

- Aşama I: Burkulma (bağlar sağlam)
 - Aşama II: Subluksasyon (sternoklavikuler bağların yırtılması; kostoklavikuler bağların sağlam)
 - Aşama III: Dislokasyon (tüm bağların yırtılması)
- İnstabilite ayrıca şu şekilde açıklanabilir:
- Derece: subluksasyon veya çıkık
 - Yön: ön veya arka
 - Etiyoloji: travmatik veya atravmatik (doğuştan, gelişimsel, spontan)
 - Şiddet: burkulma, subluksasyon, çıkık
 - Süre: akut, kronik, tekrarlayan, doğuştan (3-6)

Prognoz:

Sternoklavikuler yaralanmaların prognozu genellikle olumludur. Burkulmalarda veya derece I yaralanmalarda bağ yapıları sağlamdır ve hastalar 1 ila 2 hafta içinde tamamen iyileşirler. Travmatik veya spontan subluksasyonun olduğu evre II yaralanmalarda iyileşme daha uzun sürer. Kozmetik sekel olasılığı vardır, ancak tipik olarak fonksiyonel sekel değildir. Ön çıkıklar genellikle iyi sonuç verir. Yönetim tartışmalıdır ve ortopedi cerrahisi ile birlikte yapılmalıdır. Posterior çıkıkların komplikasyon oranı yüksek olduğundan ortopedik konsültasyon ve redüksiyon gerektiren cerrahi bir acildir. Nörovasküler veya mediastinal yapılarda herhangi bir yaralanma kanıtı varsa, acilen açık redüksiyon ve internal fiksasyon endikedir. Bununla birlikte, çoğu hasta sternoklaviküler eklem yaralanmasının tedavisinden sonra iyileşir (5).

Komplikasyonlar:

Sternoklaviküler eklem yaralanmasının en sık görülen komplikasyonları ağrı ve eklemde kozmetik deformitedir. Hastalar sternoklaviküler artrit geliştirme riski altındadır ve bu risk yaralanma derecesi ile artar. Cerrahi tedavinin komplikasyonları önemlidir ve implant migrasyonu, enfeksiyon, çıkığın tekrarlanması ve kozmetik olmayan sonuçları içerir. Retrosternal veya posterior çıkıklar önemli komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir. Posterior çıkıkların %30' unda trakea, özofagus, brakial pleksus ve büyük damarlarda yaralanma meydana gelir. Bu yaralanmadan ölümle ilgili birkaç vaka raporu vardır. Özofagus veya trakeal kompresyon, pnömo veya hemotoraks, trakeoözofageal fistül, ipsilateral akromioklavikuler çıkık veya klavikula kırığı, subklavian arter veya venin kompresyonu, innominat arterin kompresyonu, geç subklavian ven tıkanıklığı, innominat venin yırtılması veya brakial pleksus sıkışması gibi spesifik

yaralanmaları içerir. Bu semptomlar tipik olarak sternoklavikuler eklemin cerrahi olarak redüksiyonu ile düzelir (2,6).

Ameliyat Sonrası ve Rehabilitasyon Bakımı:

Akut anterior çıkıkların kapalı redüksiyonundan sonra hasta basit bir kol askı ile hareketsiz hale getirilir. Eklem stabilitesine bağlı olarak, progresif dirsek ve glenohumeral hareket açıklığı egzersizleri ile hasta daha erken (stabil ise) veya daha sonra (unstabil ise) olarak kol askısından ayrılır. Akut posterior çıkıkların kapalı redüksiyonundan sonra hasta en az 6 hafta boyunca sekiz bandajı ile immobilize edilir. Aktif güçlendirme ve hareket açıklığı egzersizleri 12 hafta civarında başlayabilir.

Konsültasyonlar:

Basit sternoklavikuler eklem burkulmaları bir spor hekimi veya ortopedi cerrahına danışmadan tedavi edilebilir. Çıkıkla ilgili herhangi bir endişe varsa hasta acil serviste değerlendirilmelidir. Akut anterior çıkıklar ortopedi cerrahlarının takdirine bağlı olarak kapalı redüksiyon için aday olabilir. Posterior çıkıklar, bir ortopedi cerrahının yanı sıra bir damar ve/veya göğüs cerrahı ile konsültasyon gerektiren cerrahi bir acil durumdur.

Hasta Eğitimi:

Sternoklavikuler eklem yaralanmalarının önlenmesi veya caydırılması için net bir kılavuz yoktur. Hastalar bunun omuz ağrısının nadir bir nedeni olduğunun farkında olmalıdır. Spontan subluksasyonlar meydana gelebilse de, çoğuna motorlu araç kazası veya sporda çarpışma gibi yüksek travmalar neden olur. Tipik olarak eklemde ağrı, şişlik ve şekil bozukluğu vardır. Hasta bu semptomları yaşarsa acil olarak değerlendirilmelidir. Çoğu sternoklavikuler eklem yaralanması ameliyatsız tedavi edilir. Posterior olarak yer değiştirmişlerse, ortopedi cerrahı ikincil yaralanma riskinden dolayı bu çıkığı cerrahi olarak düzeltebilir (7).

Önemli Noktalar:

- Eklem güçlü ligamentöz desteği nedeniyle sternoklavikuler yaralanmalar nadirdir.
- Spontan subluksasyon meydana gelebilse de, çıkığa neden olmak için önemli bir kuvvet gereklidir.
- Sternoklavikuler eklem yaralanması şüphesi varsa hasta acilen değerlendirilmelidir.
- Radyografiler yardımcı olabilsen tanı BT ile konur.

- Çoğu hasta, analjezi, basit kol askısı veya sekiz bandaj korse dahil dinlenme, fizik tedavi ve günlük yaşam aktivitelerine kademeli olarak dönüş ile ameliyatsız olarak tedavi edilebilir.
- Akut anterior veya posterior çıkıkların redüksiyonu bir ortopedi cerrahına danışılarak yapılmalıdır.
- Posterior sternoklavikuler eklem çıkıkları, büyük damarların ve mediastinal yapıların yakınlığı nedeniyle ortopedi cerrahı tarafından değerlendirilmesi gereken cerrahi bir acil durumdur.
- 25 yaşından küçük hastalarda, hekimin ayrıca medial klavikula fizyel kırığını da dikkate alması gerekmektedir.

Referanslar:

1. Robinson CM, Jenkins PJ, Markham PE, Beggs I. Disorders of the sternoclavicular joint. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Jun;90(6):685-96.
2. Macdonald PB, Lapointe P. Acromioclavicular and sternoclavicular joint injuries. *Orthop Clin North Am.* 2008 Oct;39(4):535-45, viii.
3. Yeh GL, Williams GR. Conservative management of sternoclavicular injuries. *Orthop Clin North Am.* 2000 Apr;31(2):189-203.
4. de Jong KP, Sukul DM. Anterior sternoclavicular dislocation: a long-term follow-up study. *J Orthop Trauma.* 1990;4(4):420-3.
5. Rockwood CA, Odor JM. Spontaneous atraumatic anterior subluxation of the sternoclavicular joint. *J Bone Joint Surg Am.* 1989 Oct;71(9):1280-8.
6. Ono K, Inagawa H, Kiyota K, Terada T, Suzuki S, Maekawa K. Posterior dislocation of the sternoclavicular joint with obstruction of the innominate vein: case report. *J Trauma.* 1998 Feb;44(2):381-3.
7. Hellwinkel JE, McCarty EC, Khodae M. Sports-related sternoclavicular joint injuries. *Phys Sportsmed.* 2019 Sep;47(3):253-261.
8. Sernandez H, Riehl J. Sternoclavicular Joint Dislocation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2019 Jul;33(7):e251-e255.
9. Choo AM, Schottel PC, Burgess AR. Scapulothoracic Dissociation: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017 May;25(5):339-347.

